

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 17
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2022

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 17
№ 4

ASTRAKHAN – 2022

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2022 **Том 17** **№ 4**

Редакционная коллегия

Председатель

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители председателя

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Главный редактор

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

В.В. ВАСИЛЬКОВА – кандидат медицинских наук, доцент (Астрахань)

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

А.П. ВОРОНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.А. ДЕМИДОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

А.В. ДИКАРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

Ю.Н. ЕРМОЛАЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

Л. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.Л. ТЕПЛАЯ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)

Л.А. УДОЧКИНА – доктор медицинских наук, доцент (Астрахань)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Москва)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-60575 выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,

информационных технологий и массовых коммуникаций 20.01.2015

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2022. Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид

либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL
2022 **Volume 17** **№ 4**

Editorial Board

Chairman

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Editor-in-Chief

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Members of Editorial Board

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

V.V. VASILKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, (Astrakhan)

A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)

L.P. VORONINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.A. VOROPAeva – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.A. DEMIDOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

A.A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L.V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

YU.N. ERMOLAEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)

E.N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

L.A. UDOCHKINA – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Astrakhan)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Media registration certificate PI № FS77-60575 dated 20.01.2015

Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media

Subscription index in the catalogue "Pressa Rossii" 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2022. Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- А.В. Винник*
Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита.....8
- Ю.Р. Молчанова, Р.Д. Мустафин*
Диагностические, тактические и деонтологические аспекты
проблемы острой хирургической патологии органов брюшной полости у беременных.....16
- А.И. Пашов, С.П. Синчихин, И.В. Реверчук,
А.П. Горбунов, М.Г. Степанцова, В.В. Рачковская*
Преждевременные роды: стрессовые и невротические расстройства личности.....25
- Е.В. Тибирькова, Э.Б. Белан, А.А. Желтова, Т.Л. Садчикова*
Роль иммунологической толерантности в поддержании гомеостаза.....31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.А. Агаев, А.Ф. Мехтиева, А.Г. Джафарова*
Подверженность и причины формирования избыточной массы тела
и ожирения у женщин репродуктивного возраста.....41
- А.А. Антонова, Г.Р. Сагитова, Г.А. Яманова, В.М. Середа*
Оценка физического развития детей и подростков г. Астрахани
как необходимость создания региональных стандартов.....47
- Н.Н. Ахундова*
Диагностическая гистероскопия и лапароскопия в лечении различных форм бесплодия.....58
- А.О. Ворвуль, О.А. Медведева, И.И. Бобынцев, А.Ю. Мухина,
О.В. Шеховцова, М.А. Свищева, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов*
Влияние пептида АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние микробиоценоза
толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса.....68
- Г.Н. Генатуллина, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова*
Оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus*.....78
- Д.Д. Исмагуллин*
Распространенность *Mycobacterium abscessus* complex
у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации.....85
- А.С. Лозинский, С.В. Чемезов*
Показатели площадей аксиальных срезов и объема брюшной полости
детей и подростков по данным прижизненной визуализации.....93
- О.В. Петрова, Д.К. Твердохлебова, Г.Р. Шабанова, Д.М. Никулина, С.А. Шагин*
Анализ течения острого коронарного синдрома после перенесенного COVID-19.....100
- М.У. Сергалиева, А.А. Цибизова, О.А. Башкина, М.А. Самотруева*
Изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего на свободнорадикальные процессы
в печени и миокарде белых крыс в условиях информационного стресса.....109

| | |
|---|-----|
| <i>Е.В. Черкашина, А.В. Демерчян, В.И. Полякова, И.А. Киселева, А.Д. Даудова, О.В. Рубальский, И.М. Аршба, М.А. Самокруева, О.А. Баикина, Е.О. Рубальский, С.В. Орлов</i> Интраназальное введение бактериофага <i>Staphylococcus phage</i> CH1 при индивидуальном и групповом содержании обезьян..... | 117 |
| <i>В.С. Чукарев, А.А. Жидовинов, А.В. Коханов, О.А. Луцева</i> Кишечный изофермент щелочной фосфатазы в диагностике абдоминальной хирургической патологии..... | 126 |
| НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ | |
| <i>А.Ш. Дабузов</i> Клинические случаи сохранения репродуктивной функции у женщин с перитонитом после кесарева сечения..... | 137 |
| <i>Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова, Н.И. Расщепкина, В.М. Серода</i> Реактивный полиартрит у ребенка после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (клинический случай)..... | 145 |
| <i>И.В. Телегина, Е.Е. Андреева, И.А. Дудина, С.П. Синчихин, Р.В. Павлов, С.В. Лапеко, Е.В. Круглова, Д.Р. Юлушева</i> Редкий вариант иммунной несовместимости матери и плода по «минорным» эритроцитарным антигенам..... | 151 |
| | |
| 100 лет со дня рождения профессора Лазаря Александровича Винника (1922-2005 гг.)..... | 157 |
| | |
| ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ | 159 |

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

A.V. Vinnik

The role of microorganisms in the development of chronic gingivitis.....8

Yu.R. Molchanova, R.D. Mustafin

Diagnostic, tactical and deontological aspects of the problem
of acute surgical pathology of abdominal organs in pregnant women.....16

*A.I. Pashov, S.P. Sinchikhin, I.V. Reverchuk,
A.P. Gorbunov, M.G. Stepantsova, V.V. Rachkovskaya*

Preterm birth: stress and neurotic personality disorders.....25

E.V. Tibirkova, E.B. Belan, A.A. Zheltova, T.L. Sadchikova

The role of immunological tolerance in maintaining homeostasis.....31

ORIGINAL INVESTIGATIONS

A.A. Agayev, A.F. Mekhtiyeva, A.G. Jafarova

Exposure and causes formation of overweight and obesity in women of reproductive age.....41

A.A. Antonova, G.R. Sagitova, G.A. Yamanova, V.M. Sereda

Assessment of physical development children and teenagers of Astrakhan,
as the need to create regional standards.....47

N.N. Akhundova

Diagnostic hysteroscopy and laparoscopy in treatment of various forms of infertility.....58

*A.O. Vorvul', O.A. Medvedeva, I.I. Bobyntsev, A.Yu. Mukhina,
O.V. Shekhovtsova, M.A. Svishcheva, L.A. Andreeva, N.F. Myasoedov*

Effect of ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro peptide on state of colon microbiocenosis in rats
under conditions of chronic restraint stress.....68

G.N. Genatullina, A.L. Yasenyavskaya, A.A. Tsibizova

Evaluation of the lytic activity of bacteriophage against *Staphylococcus aureus*.....78

D.D. Ismatullin

Prevalence of *Mycobacterium abscessus* complex
in patients with cystic fibrosis in the Russian Federation.....85

A.S. Lozinskiy, S.V. Chemezov

Indicators of the areas of axial sections and the volume of the abdominal cavity
of children and adolescents according to intravital imaging.....93

O.V. Petrova, D.K. Tverdokhlebova, G.R. Shabanova, D.M. Nikulina, S.A. Shashin

Analysis of the course of acute coronary syndrome after COVID-19.....100

M.U. Sergaliev, A.A. Tsibizova, O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva

Study of the effect of *Astragalus vulpinus* herb extract on free radical processes
in the liver and myocardium of white rats under information stress.....109

*E.V. Cherkachina, A.V. Demerchyan, V.I. Polyakova, I.A. Kiseleva, A.D. Daudova,
O.V. Rubalsky, I.M. Arshba, M.A. Samotrueva, O.A. Bashkina, E.O. Rubalskii, S.V. Orlov*
Intranasal administration of bacteriophage Staphylococcus phage CH1
in individual and group housing of monkeys.....117

V.S. Chukarev, A.A. Zhidovinov, A.V. Kokhanov, O.A. Lutseva
Intestinal alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of abdominal surgical pathology.....126

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

A.Sh. Dabusov
Cases of preservation of reproductive function in women with peritonitis after cesarean section.....137

G.R. Sagitova, A.A. Antonova, N.I. Rasshchepkina, V.M. Sereda
Reactive polyarthritis in a child after suffering
a coronavirus infection COVID-19 (clinical case).....145

*I.V. Telegina, E.E. Andreeva, I.A. Dudina, S.P. Sinchikhin,
R.V. Pavlov, S.V. Lapeko, E.V. Kruglova, D.R. Yulusheva*
A rare variant of immune incompatibility of mother and fetus
for “minor” erythrocyte antigens.....151

100 years since the birth of Professor Lazar Alexandrovich Vinnik (1922-2005).....157

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....159

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.311.2-002-036.12-022.7-02

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.8.15

РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА

* **Анастасия Вячеславовна Винник**

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. Полость рта является благоприятным микробиомом для жизнедеятельности практически всех форм микроорганизмов, которые, взаимодействуя между собой, создают сложную экосистему, обеспечивая не только положительное, но и негативное влияние на состояние тканей и органов полости рта. Патогенный потенциал некоторых микроорганизмов имеет достаточно выраженный характер, который может быть реализован при различных условиях как со стороны бактерий и грибов, так и со стороны макроорганизма. Микрофлора ротовой полости на различных участках неоднородна по качественному и количественному составу. Связь между биотопами полости рта осуществляется за счет ротовой жидкости и находящихся в ней микроорганизмов. Наиболее важным элементом с точки зрения начала патологического процесса на слизистой оболочке полости рта, в том числе десны, и развития гингивита, является зубная бляшка, с образования которой начинается процесс изменения видового разнообразия микробиоценоза с вытеснением представителей нормофлоры более агрессивными видами. Целью исследования является анализ микробиоты полости рта в ракурсе этиопатогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Анализ литературы проводился глубиной в 20 лет (с 2001 по 2021 г.) по следующим наукометрическим базам данных: PubMed, Scopus, Академия Google, Роспатент, РИНЦ. В представленной статье описана роль микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта, приведены ссылки на 29 научных публикаций. Анализ литературы показал, что, невзирая на видовое многообразие пародонтопатогенов, их роль в возникновении заболеваний тканей пародонта изучена недостаточно и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: микрофлора полости рта, микрофлора десневого желобка, хронический гингивит

Для цитирования: Винник А. В. Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 8–15. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.8.15.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE ROLE OF MICROORGANISMS IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GINGIVITIS

Anastasia V. Vinnik

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract. The oral cavity is a favourable biome for the vital activity of all forms of microorganisms, which, interacting with each other, create a biofilm, thus increasing their virulence. The pathogenic potential of some microorganisms has a sufficiently pronounced character, which can be realized under various conditions, including against the background of general somatic factors. The microflora of the oral cavity in various areas is heterogeneous both in qualitative composition and quantitative. The connection between the biotopes of the oral cavity is carried out due to the oral fluid and the microorganisms in it. The most important element from the point of view of the beginning of the pathological process on the mucous membrane of the oral cavity,

* © Винник А. В., 2022

including the gums and the development of gingivitis, is the dental plaque, with the formation of which begins the process of changing the species diversity of microbiocenosis with the displacement of representatives of the normoflora by more aggressive species. The study aims to analyze the microbiota of the oral cavity in terms of the etiopathogenesis of inflammatory periodontal diseases. The literature analysis was carried out with a depth of 20 years (from 2001 to 2021) using the following scientometric databases: PubMed, Scopus, Google Academy, Rospatent, RSCI. This article describes the role of microorganisms in the development of inflammatory diseases of periodontal tissues and provides links to 29 scientific publications. Analysis of the literature showed that, despite the species diversity of periodontopathogens, their role in the occurrence of periodontal tissue diseases has not been studied enough and requires further research.

Key words: oral microflora, gingival groove microflora, chronic gingivitis

For citation: Vinnik A. V. The role of microorganisms in the development of chronic gingivitis. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 8–15. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.8.15. (In Russ.).

Введение. Полость рта характеризуется микробиоценозом со сложной и устойчивой ассоциацией микроорганизмов, который включает в себя широкий спектр микробных сообществ с высокой плотностью микробной обсемененности и уступает по количеству только кишечнику [1]. Эубиоз ротовой полости занимает главенствующую роль в поддержании устойчивого здоровья и обеспечения борьбы организма с вирулентной микрофлорой, которая выступает в качестве этиологического агента многих стоматологических заболеваний, оказывает отрицательное воздействие на функционирование иммунной системы и повышает риск развития различных патологических состояний [2, 3].

Структура нормальной микрофлоры ротовой полости, как качественная, так и количественная, устойчивая, при этом различные микроорганизмы находятся в гармоничном балансе [4]. Все же достаточное количество факторов (вредные привычки, возраст, прием лекарственных препаратов, наличие хронических соматических заболеваний, острых инфекционных заболеваний) может приводить к изменению микрофлоры полости рта [5, 6]. Безусловно и обратное влияние микрофлоры на состояние тканей и органов полости рта, с последующим развитием стоматологической и общесоматической патологии.

Разработка новых методов исследования микрофлоры полости рта на сегодняшний день значительно опережает внедрение их в стоматологическую и микробиологическую практику. Исследования микрофлоры в микробиологических лабораториях, как правило, ограничены поиском определенного перечня пародонтопатогенной микрофлоры методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако такой подход не получил широкого распространения ввиду значительного ограничения по количеству определяемых видов микроорганизмов. С другой стороны, высокотехнологичные молекулярно-генетические исследования, основанные на методах секвенирования, являясь золотым стандартом, остаются малодоступными в рутинной микробиологической практике.

Значительное видовое разнообразие микрофлоры полости рта и возрастающая роль антибиотикорезистентности, которые зачастую определяют тактику лечения пациентов с хронической стоматологической патологией, требует более приемлемых с точки зрения практики подходов для оценки микробного состава и его свойств. Таким вариантом может быть использование расширенного набора питательных сред в совокупности с MALDI-ToF масс-спектрометрической идентификацией выделенных микроорганизмов. Данный прием позволяет не только выделить значительное разнообразие аэробных, факультативно- и облигатно-анаэробных бактерий, но и оценить распространенность данных микроорганизмов при различных патологических состояниях полости рта, к которым относится и хронический гингивит как один из доминирующих по численности возникновения видов воспалительных заболеваний полости рта. В последующем он характеризуется обострением и прогрессированием с дальнейшим переходом в более тяжелую форму – пародонтит.

В последние годы благодаря применению новых научных методов существенно модифицировалось представление о зубном налете, который в настоящее время рассматривается как мультивидовая биопленка, состоящая из различных микроорганизмов, как представителей нормофлоры, так и пародонтопатогенов, что определяет микробиологическую тактику, направленную на выделение и идентификацию как можно большего количества видов при работе с материалом от пациентов со стоматологической патологией [7].

По качественному и количественному составу микрофлора ротовой полости на различных участках является гетерогенной [8]. Выделяют следующие биотопы полости рта: твердые ткани зубов, ортопедические конструкции, слизистая оболочка полости рта и ротовая жидкость, протоки слюнных

желез, десневой желобок с находящейся в нем десневой жидкостью, пародонтальный карман с его содержимым. На поверхности слизистой оболочки полости рта преимущественно доминирует грамотрицательная облигатно- и факультативно-анаэробная флора, с преобладанием грамположительных микроорганизмов (*Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp.). Облигатно-анаэробные формы имеют наибольшее распространение в подъязычном пространстве, складках и углублениях слизистой оболочки полости рта. На слизистой оболочке твердого и мягкого неба основной пул микрофлоры представлен стрептококками, нейссериями, коринебактериями; на дорсальной поверхности языка могут встречаться энтеробактерии и нейссерии.

В зубодесневом желобке доминируют актиномицеты и извитые облигатные анаэробные виды, грамотрицательные анаэробные палочковидные бактерии семейства *Bacteroidaceae*, простейшие, порфиромонады, микоплазмы и дрожжеподобные грибы [9–11]. В патологическом пародонтальном кармане преобладают *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *S. mutans*, *S. sanguis*. Благодаря буферной функции ротовой жидкости реализовывается связь между остальными биотопами ротовой полости, а также между макроорганизмом. Стрептококки, вейлонеллы, аэрококки, микоплазмы и нейссерии в ротовой жидкости находятся в существенном объеме [12]. Однако с точки зрения начала патологического процесса с участием вышеперечисленных микроорганизмов наиболее важным элементом является зубная бляшка, с образования которой начинается процесс изменения видового разнообразия микробиоценоза с вытеснением представителей нормофлоры более агрессивными видами.

Локализованная на поверхностях зубов зубная бляшка состоит из большой массы микроорганизмов (в 1 мг содержится от 100 до 300 млн), которые заселяют полость рта [13]. В зубной бляшке идентифицируются практически все микроорганизмы, отмеченные выше. Однако наличие бляшки на поверхности зуба не всегда приводит к развитию воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Характеристика основных микроорганизмов, участвующих в развитии гингивита. Гингивит – воспалительное заболевание десны, которое первоначально является локализованным, а позднее генерализованным. Чаще всего встречается простой маргинальный гингивит и его обострение. При воздействии многокомпонентных факторов, влияющих на прогрессирование гингивита, следующей стадией воспаления десны является пародонтит, когда процесс захватывает ткани пародонта. Он характеризуется прогрессирующей деструкцией периодонта и костных структур межзубных перегородок. Гингивит как первый из этапов развития пародонтита на сегодняшний день становится все более актуальным с точки зрения одного из осложнений, вызванных новой коронавирусной инфекцией. Известно, что при острых респираторных заболеваниях риск развития и прогрессирования патологии тканей десны и зуба возрастает, а на фоне проводимой терапии основного заболевания увеличивается роль микрофлоры как важного компонента в развитии стоматологической патологии на фоне основного заболевания [14].

По мнению зарубежных и отечественных авторов, наиболее значимыми при этом оказываются пародонтопатогенные микроорганизмы, которые являются своего рода триггерами в развитии более тяжелого поражения тканей зуба. Именно в связи с этим наиболее распространенной в научной литературе является классификация пародонтопатогенов, которые зачастую являются и этиологической причиной развития гингивита.

Sockransky с соавторами (1998, 2005) в этиопатогенезе воспалительных заболеваний тканей пародонта разделили микроорганизмы на пародонтопатогенные комплексы: «красный», «оранжевый», «желтый», «зеленый» и «пурпурный». В «красный» комплекс входят *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*; в «оранжевый» – *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter rectus*, *Fusobacterium periodonticum*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus constellatus*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter showae*; в «желтый» – *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus intermedius*; в «зеленый» – *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga ochracea*, *Campylobacter concisus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; в «пурпурный» – *Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus* [15].

По данным литературы, клиническое значение разных представителей пародонтопатогенных комплексов разнородно, поэтому в зависимости от его выраженности релятивно было выделено две группы [16]. К первой группе принадлежит микрофлора, которая обладает высокой степенью вирулентности и высокой адгезией к тканям пародонта, что обнаруживает достаточное агрессивное и деструктивное действие на ткани пародонта, к их числу относят *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia*. Микроорганизмы из второй группы формируют микробные колонии с микроорганизмами первой группы, однако сами являются менее вирулентными, к ним

относят *Prevotella intermedia* и *Treponema denticola* [17]. Именно для определения данных микроорганизмов в клиническом материале и разработано большинство тест-систем, основанных на методе ПЦР. Однако данные микроорганизмы, как правило, присоединяются к патологическому процессу в финале микробиологических изменений и определяют клиническую картину именно пародонтита. В развитии гингивита эти микроорганизмы имеют меньшее значение, что практически исключает использование ПЦР-исследования в данном случае и актуализирует микробиологический метод исследования содержимого десневого желобка или пародонтального кармана при развитии воспалительных заболеваний тканей пародонта.

Зарубежные авторы отмечают важнейшую характеристику, определяющую микроорганизмы как этиологический агент заболевания, – фактор вирулентности. Микроорганизмы обладают не только токсическим воздействием на ткани пародонта, вызывая воспалительную реакцию с последующими деструктивными изменениями в тканях, но и включают иммунопатогенетические механизмы в организме в целом, таким способом оказывая опосредованное воздействие на макроорганизм [18].

Ряд зарубежных и отечественных авторов определяет факторы вирулентности для различных микроорганизмов. Так, для *Actinobacillus actinomycetemcomitans* таковым является лейкотоксин, который соединяется с нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами, тем самым вызывая появление пор в их мембране, осмотическую нестабильность и гибель клеток. Ингибируя хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, лейкотоксин сокращает производство ими перекиси водорода, который является антибактериальным агентом [19].

Для *Porphyromonas gingivalis* – индол, который связывает и разрушает фибриноген, вызывает агглютинацию эритроцитов; тормозит или активирует неспецифический воспалительный ответ макроорганизма. На поздних этапах деградации коллагена фигурируют протеолитические ферменты микроорганизма, разрушают белки макроорганизма (белки плазмы крови и фибриноген), активируют распад или трансформируют цитокины, которые принимают участие в процессе воспаления. Липополисахариды, фимбрии и составляющие наружной мембраны *P. gingivalis* являются участниками в повреждении процессов ремоделирования костной ткани пародонта. ИЛ-1 β , простагландин Е₂, ФНО- α представляют собой медиаторы резорбции костной ткани, которые высвобождаются из макрофагов и фибробластов, чему способствуют активированные под действием вышеуказанных факторов остеокласты. Таким образом, *P. gingivalis* инициирует воспалительные заболевания тканей пародонта: гингивит на начальных этапах, а вследствие прогрессирования процесса – пародонтит [20].

Повреждению клеточного эпителия способствуют продукты, выделяющиеся при адгезии *Bacteroides forsythus* к его поверхностным слоям; *Fusobacterium nucleatum* блокирует клеточный цикл у различных клеток, так как создает индол, выделяет фосфолипазу А и лейкоцитин [21].

Грамотрицательные бактерии *P. gingivalis*, *T. forsythia*, которые являются пародонтопатогенами 1-го типа, в большом количестве сцепляются с клетками эпителия, гидроксипатитом эмали зубов и грамположительными бактериями. Особенностью указанных микроорганизмов является повышенная контагиозность (вспышки инфекции, экзогенная инфекция). Человеческая слюна и сыворотка крови ингибируют их адгезивные свойства. Однако склонность к коагрегации с грамположительными бактериями при этом не снижается. По мнению зарубежных авторов, *T. forsythia* и *C. rectus* можно считать основным маркером начальной точки патологических процессов с вовлечением тканей десны на первом этапе, то есть развитием гингивита и пародонтита в последующем [22].

Пигментообразующие виды микроорганизмов *P. nigrescens* и *P. intermedia* являются ведущими представителями биопленки, которая располагается непосредственно у десневого эпителия, а также *T. denticola*, которая принадлежит к пародонтопатогенам 2 порядка (или типа). К ним также относятся *S. intermedius*, *P. micros*, *P. nigrescens*, *E. corrodens*. Они оказывают свое действие в случае размножения в большом количестве и характеризуются малой контагиозностью. Данные микроорганизмы активируют патологические процессы и приводят к начальным стадиям воспаления десны – гингивиту.

S.M. Hamlet и др. (2001) к ряду факторов вирулентности *Prevotella intermedia* относят гидролитические протеиназы, полиэферы, полисахариды, фосфолипазу и отмечают его важное значение в развитии пародонтальных абсцессов. Наличие данного микроорганизма в тканях пародонта может говорить о достаточно высокой вероятности тяжелого течения хронического пародонтита, что говорит о значимости диагностического критерия, такого как колонизация в тканях пародонта *P. intermedia*. Стоит отметить, что *P. intermedia* не является основным микроорганизмом для развития патологических процессов в тканях, однако вносит существенный вклад в развитие коинфекции тканей пародонта в сочетании с комплексом *T. denticola* / *T. forsythensis* [23].

Treponema denticola – самостоятельно подвижные, грамотрицательные, асахаролитические, анаэробные бактерии со спиралевидной архитектурой. Одной из основных характеристик данного микроорганизма является способность образовывать сообщества с другими микроорганизмами, что дает возможность для дальнейшего распространения воспалительного процесса. Чаще всего *Treponema denticola* создает колонии с другими пародонтопатогенами, такими как *P. gingivalis* и *T. forsythia*. Следует отметить, что наличие в полости рта, помимо различных пародонтопатогенов, *T. denticola* говорит о генерализации патологического процесса [24].

Actinomyces odontolyticus, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces naeshlundii*, *Streptococcus oralis* колонизируют поверхность зубов, находящуюся над десной. *S. sanguis*, *S. oralis*, *A. odontolyticus*, *A. naeshlundii*, *V. parvula*, *F. nucleatum* вызывают простой маргинальный гингивит, так как биопленка из этих бактерий расположена в зубодесневой борозде. Развитие поддесневой зубной бляшки, которая состоит из анаэробов и микроаэрофильных бактерий и представлена *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, ведет к прогрессированию хронического воспаления, образованию или углублению патологических карманов. Наличие данных микроорганизмов в поддесневой биопленке говорит о прогрессировании пародонтита [25].

Воспалительной деструкции тканей пародонта и впоследствии костной ткани способствует каскад иммунопатологических реакций, которые возникают вследствие нарушения динамического баланса «система местной защиты организма / микроорганизмы», которое обусловлено адгезией микробных эндотоксинов через тонкий эпителий зубодесневого прикрепления [26].

Однако, по данным некоторых авторов, пародонтопатогенные комплексы не всегда выделяются при гингивите и не коррелируют с развитием заболеваний тканей пародонта, невзирая на многообразие видов микрофлоры полости рта, ее роль в возникновении хронических форм заболеваний тканей пародонта изучена недостаточно [27].

До недавнего времени идентификация микрофлоры зубодесневого желобка и пародонтальных карманов представляла собой достаточно тяжелый и продолжительный по времени процесс. Следует отметить, что микробиологическая диагностика содержимого десневого желобка является актуальной, в том числе, из-за небольшого количества исследований, посвященных идентификации пародонтопатогенной микрофлоры [28].

Таким образом, актуализируется микробиологическое исследование с использованием современных сред для выделения прихотливых и облигатно-анаэробных микроорганизмов. Особо важной является возможность выделять большое количество микроорганизмов на ранних стадиях гингивита до его обострения и прогрессирования. Выделение микроорганизмов-триггеров развития гингивита является важным не только с точки зрения организации профилактических мероприятий, но и для определения новых подходов к современной оценке пародонтопатогенной микрофлоры, которая, безусловно, требует определенного пересмотра с 2005 г. [15]. Особенно актуальным данный факт становится в период пандемии новой коронавирусной инфекции, и, возможно, более значимым в постпандемию, когда на первый план выйдут профилактические мероприятия по решению проблем постковидного синдрома [29].

Использование MALDI-ToF масс-спектрометрии в качестве метода идентификации позволяет проводить точное видовое типирование потенциальных патогенов при хроническом гингивите и других заболеваниях тканей пародонта. Данный метод позволяет уже при развитии гингивита выделять микроорганизмы, которые обладают выраженным пародонтопатогенным действием, что определяет тактику ведения пациентов, направленную на эрадикацию значимой микрофлоры. Как следствие – лечение гингивита и его обострений становится основой профилактики развития пародонтита.

Так как существует взаимосвязь инфекционных заболеваний, в том числе новой коронавирусной инфекции и воспалительных заболеваний тканей пародонта, актуальной является проблема микробиологической диагностики воспалительных заболеваний тканей пародонта на различных стадиях. При использовании микробиологической диагностики в комплексе обследования воспалительных заболеваний тканей пародонта становится возможным прогноз и проведение более эффективной профилактики данных заболеваний до возникновения их обострения и прогрессирования.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international IC-MJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Гусева Н. Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема // Научно-практическая ревматология. 2011. Т. 49, № 2. С. 10–14.
2. Мартынова Е. А., Макеева И. М., Рожнова Е. В. Полость рта как локальная экологическая система // Стоматология. 2008. Т. 87, № 3. С. 68–75.
3. Гордеев А. В., Галушко Е. А., Савушкина Н. М., Лиля А. М. Пародонтит – предвестник ревматоидного артрита? // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № 5. С. 613–621.
4. Бекетова Т. В., Селифанова Е. И. Патология периодонта и системные васкулиты : взгляд сквозь призму междисциплинарных исследований // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 685–689.
5. Молоков В. Д., Доржиева З. В. Индексная оценка кариеса зубов и заболеваний пародонта : методическое пособие для студентов. Иркутск, 2008. 23 с.
6. Токмакова С. И., Бутакова Л. Ю., Ефремушкин Г. Г. Атясова О. В, Бондаренко О. В. Микрофлора слизистой оболочки полости рта у пожилых лиц при общесоматической патологии // Стоматология. 2001. Т. 80, № 4. С. 24–27.
7. Царев В. Н. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 576 с.
8. Vincent C., Agard C., Barbarot S., N'guyen J. M., Planchon B., Durant C., Pistorius M. A., Dreno B., Ponge T., Stalder J. F., Mercier J. M., Hamidou M. Orofacial manifestations of systemic sclerosis : a study of 30 consecutive patients // Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale. 2010. Vol. 111, № 3. P. 128–134. doi: 10.1016/j.stomax.2010.04.001.
9. Селифанова Е. И., Симонова М. В. Одонтогенная инфекция и дисбактериоз полости рта при синдроме и болезни Шегрена // Dental Forum. 2009. № 2. С. 61–65.
10. Орехова Л. Ю., Жаворонкова М. Д., Суборова Т. Н. Современные технологии бактериологического исследования пародонтальных пространств // Пародонтология. 2013. Т. 18, № 2 (67). С. 9–13.
11. Ушаков Р. В., Царев В. Н. Антимикробная терапия в стоматологии. Принципы и алгоритмы. М. : Практическая медицина, 2019. 238 с.
12. Червинец В. М., Червинец Ю. В., Леонтьева А. В., Григорьянц Э. О., Стулов Н. М., Беляев В. С. Частота встречаемости микробиоты различных биотопов полости рта у здоровых людей и больных хроническим генерализованным пародонтитом // Неделя науки – 2020 : мат-лы Международного молодежного форума (Ставрополь, 23–27 ноября 2020 г.). Ставрополь : Ставропольский государственный медицинский университет, 2020. С. 636–638.
13. Mineoka T., Awano S., Rikimaru T., Kurata H., Yoshida A., Ansai T., Takehara T. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, and Tannerella forsythia in subgingival plaque // Journal of periodontology. 2008. Vol. 79, № 4. P. 670–676. doi: 10.1902/jop.2008.070398.
14. Кильмухаметова Ю. Х., Батиг В. М., Абрамчук И. И. Заболевания пародонта на фоне соматических патологий // Молодой ученый. 2017. № 26 (160). С. 57–62.
15. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Носик А. С. Щербо С. Н. Современные методы микробиологической диагностики заболеваний тканей пародонта // Медицинский алфавит. Стоматология. 2005. № 2. С. 26–29.
16. Bauermeister C. D. Микробиологическая диагностика заболеваний тканей пародонта // Новое в стоматологии. 2003. № 7. С. 27–30.
17. Царев В. Н., Николаева Е. Н. Микробиологическая диагностика воспалительных заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области с помощью отечественной системы «МультиДент» // Образование, наука и практика в стоматологии : сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции. М., 2005. С. 224–226.
18. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Максимовский Ю. М. Перспективы применения молекулярно-генетических методов исследований в диагностике пародонтита // Российский стоматологический журнал. 2002. № 5. С. 6–9.
19. Байрамов Г. Р. Исследование пародонтопатогенной микрофлоры и ее этиологическая значимость в формировании разных клинических форм воспалительных заболеваний пародонта // Клиническая стоматология. 2010. № 2. С. 84–86.
20. Левицкий А. П., Николишин А. К., Ступак Е. П., Скидан К. В., Левицкий А. П., Николишин А. К., Скидан К. В. Дисбиотические аспекты патогенеза, профилактики и лечения стоматологических заболеваний // Інноваційні технології в стоматології та клінічній медицині : мат-ли науково-практичної конференції, присвяченої 90-річчю ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (Полтава, 6–7 Жовтня 2011р.). 2011. Т. 15, № 3–4. С. 103.

21. Григорян А. С., Грудянов А. И., Рабухина Н. А., Фролова О. А. Болезни пародонта. М. : Медицинское информационное агенство, 2004. 320 с.
22. Ezzo P. J., Cutler C. W. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease // *Periodontology* 2000. 2003. Vol. 32. P. 24–35.
23. Hamlet S. M., Cullinan M. P., Westerman B., Lindeman M., Bird P. S., Palmer J., Seymour G. J. Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in an Australian population // *Journal of clinical periodontology*. 2001. Vol. 28, no. 12. P. 1163–1171.
24. Царев В. Н., Николаева Е. Н., Ипполитов Е. В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита // *Микробиология, эпидемиология и иммунология*. 2017. № 5. С. 102–112.
25. Suda R., Kobayashi M., Nanba R., Iwamaru M., Hayashi Y., Lai C. H., Hasegawa K. Possible periodontal pathogens associated with clinical symptoms of periodontal disease in Japanese high school students // *Journal of periodontology*. 2004. Vol. 75, № 8. P. 1084–1089.
26. Копецкий И. С., Побожьева Л. В., Шевелюк Ю. В. Взаимосвязь воспалительных заболеваний пародонта и общесоматических заболеваний // *Лечебное дело*. 2019. № 2. С. 7–12.
27. Постников М. А., Лямин А. В., Ткач Т. М., Винник А. В., Винник С. В. Оптимизация диагностики заболеваний пародонта при использовании инструмента для забора содержимого пародонтального кармана с целью микробиологического исследования // *Уральский медицинский журнал*. 2020. № 10 (193). С. 73–76.
28. Винник А. В., Постников М. А., Лямин А. В., Ткач Т. М., Винник С. В. Повышение эффективности диагностики заболеваний тканей пародонта с применением современного метода исследования // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2021. № 1–2. С. 49–54.
29. Македонова Ю. А., Поройский С. В., Гаврикова Л. М., Афанасьева О. Ю. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19 // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2021. № 1 (77). С. 110–115.

References

1. Guseva N. G. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem // *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2011; 49 (2): 10–14. (In Russ.).
2. Martynova E. A., Makeeva I. M., Rozhnova E. V. The oral cavity as a local ecological system. *Stomatologiya = Dentistry*. 2008; 87(3): 68–75. (In Russ.)
3. Gordeev A. V., Galushko E. A., Savushkina N. M., Lila A. M. Periodontitis is a precursor to rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2018; 56 (5): 613–621. (In Russ.).
4. Beketova T. V., Selifanova E. I. Periodontal pathology and systemic vasculitis: a look through the prism of interdisciplinary research. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2017; 55 (6): 685–689. (In Russ.).
5. Molokov V. D., Dorzhieva Z. V. Index assessment of dental caries and periodontal diseases. Methodological guide for students. Irkutsk; 2008. 23 p. (In Russ.).
6. Tokmakova S. I., Butakova L. Yu., Efremushkin G. G., Atyasova O. V., Bondarenko O. V. Microflora of the oral mucosa in the elderly with general somatic pathology. *Stomatologiya = Dentistry*. 2001; 80 (4): 24–27. (In Russ.).
7. *Microbiology, virology and immunology of the oral cavity*. Ed. Tsarev V. N. Moscow: Geotar-media; 2013: 576 p. (In Russ.).
8. Vincent C., Agard C., Barbarot S., N'guyen J. M., Planchon B., Durant C., Pistorius M. A., Dreno B., Ponge T., Stalder J. F., Mercier J. M., Hamidou M. Orofacial manifestations of systemic sclerosis: a study of 30 consecutive patients. *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale*. 2010; 111 (3): 128–134. doi: 10.1016/j.stomax.2010.04.001.
9. Selifanova E. I., Simonova M. V. Odontogenic infection and oral dysbacteriosis in Sjogren's syndrome and disease. *Dental Forum*. 2009; (2): 61–65. (In Russ.).
10. Orekhova L. Yu., Zhavoronkova M. D., Suborova T. N. Modern technologies of bacteriological research of periodontal spaces]. *Parodontologiya = Periodontics*. 2013; 18 (2 (67)): 9–13. (In Russ.).
11. Ushakov R. V., Tsarev V. N. Antimicrobial therapy in dentistry. Principles and algorithms. Moscow: Practical medicine; 2019. 238 p. (In Russ.).
12. Chervinets V. M., Chervinets Yu. V., Leont'eva A. V., Grigor'yants E. O., Stulov N. M., Belyaev V. S. Frequency of occurrence of microbiota of various oral cavity biotopes in healthy people and patients with chronic generalized periodontitis. Materials of the International Youth Forum “Science Week 2020”. November 23-27, 2020. Stavropol : Stavropol State Medical University; 2020: 636–638. (In Russ.).
13. Mineoka T., Awano S., Rikimaru T., Kurata H., Yoshida A., Ansai T., Takehara T. Site-specific development of periodontal disease is associated with increased levels of *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia* in subgingival plaque. *Journal of periodontology*. 2008; 79 (4): 670–676. doi: 10.1902/jop.2008.070398.
14. Kil'mukhametova Yu. Kh., Batig V. M., Abramchuk I. I. Periodontal diseases against the background of somatic pathologies. *Molodoy uchenyy = Young scientist*. 2017; 26 (160): 57–62. (In Russ.).
15. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N., Nosik A. S., Shcherbo S. N. Modern methods of microbiological diagnostics of periodontal tissue diseases. *Meditinskiy alfavit. Stomatologiya = Medical alphabet. Dentistry*. 2005; (2): 26–29. (In Russ.).

16. Bauermeister C. D. Microbiological diagnosis of periodontal tissue diseases. *Novoe v stomatologii = New in dentistry*. 2003; (7): 27–30. (In Russ.).
17. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N. Microbiological diagnostics of inflammatory diseases of the oral cavity and maxillofacial region using the domestic “Multident” system. *Materials of II All-Russian Scientific and Practical Conference “Education, science and practice in Dentistry”*. Moscow; 2005: 224–226. (In Russ.).
18. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N., Maksimovskiy Yu. M. Prospects for the use of molecular genetic research methods in the diagnosis of periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal*. 2002; (5): 6–9. (In Russ.).
19. Bayramov G. R. The study of periodontopathogenic microflora and its etiological significance in the formation of various clinical forms of inflammatory periodontal diseases. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical dentistry*. 2010; (2): 84–86. (In Russ.).
20. Levitskii A. P., Nikolishin A. K., Stupak E. P., Skidan K. V., Levitskii A. P., Nikolishin A. K., Skidan K. V. Dysbiotic aspects of pathogenesis, prevention and treatment of dental diseases. *Materials of the scientific and practical conference “Innovative technologies in dentistry and clinical medicine” dedicated to the 90th anniversary of the “Ukrainian Medical Stomatological Academy” (Poltava, October 6-7, 2011)*. 2011; 15 (3-4): 103. (In Russ.).
21. Grigoryan A. S., Grudyanov A. I., Rabukhina N. A., Frolova O. A. *Periodontal disease*. Moscow: Medical information agency; 2004. 320 p. (In Russ.).
22. Ezzo P. J., Cutler C. W. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease // *Periodontology* 2000. 2003; 32: 24–35.
23. Hamlet S. M., Cullinan M. P., Westerman B., Lindeman M., Bird P. S., Palmer J., Seymour G. J. Distribution of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* in an Australian population. *Journal of clinical periodontology*. 2001; 28 (12): 1163–1171.
24. Tsarev V. N., Nikolaeva E. N., Ippolitov E. V. Periodontal pathogenic bacteria are the main factor in the occurrence and development of periodontitis. *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunologiya = Microbiology, Epidemiology and Immunology*. 2017; (5): 102–112. (In Russ.).
25. Suda R., Kobayashi M., Nanba R., Iwamaru M., Hayashi Y., Lai C. H., Hasegawa K. Possible periodontal pathogens associated with clinical symptoms of periodontal disease in Japanese high school students. *Journal of periodontology*. 2004; 75 (8): 1084–1089.
26. Kopetskiy I. S., Pobozh'eva L. V., Shevelyuk Yu. V. The relationship between inflammatory periodontal diseases and general somatic diseases. *Lechebnoe delo = Medical business*. 2019; (2): 7–12. (In Russ.).
27. Postnikov M. A., Lyamin A. V., Tkach T. M., Vinnik A. V., Vinnik S. V. Optimization of the diagnosis of periodontal diseases when using a tool to collect the contents of the periodontal pocket for the purpose of microbiological research. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2020; 10 (193): 73–76. (In Russ.).
28. Vinnik A. V., Postnikov M. A., Lyamin A. V., Tkach T. M., Vinnik S. V. Improving the efficiency of diagnosing diseases of periodontal tissues using a modern research method. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2021; (1-2): 49–54. (In Russ.).
29. Makedonova Yu. A., Poroyskiy S. V., Gavrikova L. M., Afanas'eva O. Yu. The manifestation of diseases of the oral mucosa in patients who have undergone COVID-19. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2021; 1 (77): 110–115. (In Russ.).

Информация об авторе

А.В. Винник, ассистент кафедры терапевтической стоматологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия, e-mail: a.v.vinnik@samsmu.ru.

Information about the author

A.V. Vinnik, Assistant of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia e-mail: a.v.vinnik@samsmu.ru.*

* Статья поступила в редакцию 25.03.2022; одобрена после рецензирования 28.11.2022; принята к публикации 12.12.2022.

The article was submitted 25.03.2022; approved after reviewing 28.11.2022; accepted for publication 12.12.2022.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 618.3:617.55-036.11-07

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.16.24

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ТАКТИЧЕСКИЕ И ДЕОНТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ОСТРОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ

***Юлия Робертовна Молчанова, Роберт Дамерович Мустафин**

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Острая хирургическая патология у беременных представляет собой серьезную междисциплинарную проблему. Анатомо-физиологические особенности, связанные с беременностью, приводят к дефициту диагностической информации: «привычные» клинические симптомы и лабораторные признаки делаются малоинформативными, а применение инструментальных методов визуализации ограничивается противопоказаниями. Это значительно затрудняет принятие решения в отношении как хирургической, так и акушерской тактики. Повышенная ответственность и морально-этическая сторона принятия такого решения требуют проведения консилиумов с участием наиболее опытных специалистов. С совершенствованием современных технологий патогенетической коррекции проявлений сочетанного токсикоза требует уточнения роль применения экстракорпоральных методов детоксикации у беременных с хирургической патологией. При абдоминальном родоразрешении пациенток, оперированных во время беременности по поводу острой абдоминальной патологии, все большее распространение получает методика экстраперитонеальных вмешательств. Требуется изучения проблема отдаленных результатов перенесенных во время беременности хирургических заболеваний, качества жизни и фертильности у этой группы пациенток.

Ключевые слова: беременность, острая хирургическая патология, фертильность, качество жизни

Для цитирования: Молчанова Ю. Р., Мустафин Р. Д. Диагностические, тактические и деонтологические аспекты проблемы острой хирургической патологии органов брюшной полости у беременных // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 16–24. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.16.24.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

DIAGNOSTIC, TACTICAL AND DEONTOLOGICAL ASPECTS OF THE PROBLEM OF ACUTE SURGICAL PATHOLOGY OF ABDOMINAL ORGANS IN PREGNANT WOMEN

Yuliya R. Molchanova, Robert D. Mustafin

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Acute surgical pathology in pregnant women is a serious interdisciplinary problem. Anatomical and physiological features associated with pregnancy lead to a shortage of diagnostic information: "habitual" clinical symptoms and laboratory signs become uninformative, and the use of instrumental imaging methods is limited by contraindications. This makes it much more difficult to make a decision, both about regard to surgical and obstetric tactics. Increased responsibility and the moral and ethical side of making such a decision require holding consultations with the most experienced specialists. With the improvement of modern technologies for pathogenetic correction of manifestations of combined toxicosis, the role of the use of extracorporeal detoxification methods in pregnant women with surgical pathology requires clarification. With abdominal delivery of patients operated on during pregnancy for acute abdominal pathology, the technique of extra-peritoneal interventions is becoming increasingly widespread. The problem of long-term results of surgical

* © Молчанова Ю. Р., Мустафин Р. Д., 2022

diseases during pregnancy, quality of life and fertility in this group of patients requires study.

Key words: pregnancy, acute surgical pathology, fertility, life quality

For citation: Molchanova Yu. R., Mustafin R. D. Diagnostic, tactical and deontological aspects of the problem of acute surgical pathology of abdominal organs in pregnant women. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 16–24. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.16.24. (In Russ.).

Острая хирургическая патология у беременных характеризуется сложностью диагностики и повышенным риском развития осложнений у матери и плода. По данным литературы, она развивается с частотой от 0,1 до 3 %, однако уровень вторичных осложнений по сравнению с общей популяцией возрастает при этом до 25 % [1–11]. Наиболее частой хирургической патологией у беременных является острый аппендицит, на втором месте – осложнения желчнокаменной болезни (острый холецистит и холедохолитиаз), конкурирующие по частоте с острым панкреатитом, и острая кишечная непроходимость [12–17]. Реже встречаются перфоративная язва и травматические повреждения органов брюшной полости. Следует отметить, что даже при неосложненном течении перечисленных заболеваний возникает риск гибели плода, а при развитии таких серьезных состояний, как распространенный перитонит, панкреонекроз и инфекционно-токсический шок уровень материнской смертности достигает 24 %. При этом если у 11–19 % пациенток не удается сохранить беременность, то для 15 % выживших больных реальную угрозу представляет утрата фертильности [10, 11, 18, 19].

Такие ситуации, как правило, требуют мультидисциплинарного обсуждения и принятия непростых тактических решений. При хирургических ситуациях, требующих выполнения экстренного оперативного вмешательства (острый аппендицит, перитонит, острая кишечная непроходимость), проблем с принятием решения о выполнении вмешательства, как правило, не возникает. Акушерская тактика в данных ситуациях определяется сроками гестации и акушерским статусом пациентки. Немного сложнее обстоит дело с острой хирургической патологией, не требующей экстренного вмешательства: острый холецистит и острый панкреатит. Если для «обычного» больного хирургическая тактика в целом остается достаточно отработанной, то в случае с беременной пациенткой доминирующим становится вопрос о судьбе плода, и проблема превращается в своего рода «порочный круг» [20–23]. Консилиуму специалистов ежедневно приходится отвечать на вопрос: что является более агрессивным по отношению к матери и плоду – консервативное лечение с применением высоких доз медикаментов разнонаправленного действия или хирургическое вмешательство в сочетании с родоразрешением? Каков в этой ситуации должен быть объем оперативного вмешательства? При этом к так называемым общемедицинским трудностям принятия решения добавляется ряд морально-этических проблем, связанных с самой пациенткой, ее родственниками, необходимостью ежедневного обсуждения в рамках консилиумов и телеконсультаций, а также мониторингом ситуации со стороны руководящих и контролирующих структур [24–26].

Особое значение в данных ситуациях приобретает своевременность установки и подтверждения хирургического диагноза. На фоне анатомо-физиологических особенностей организма беременной женщины существенно изменяется информативность клинических и лабораторных симптомов возникшей патологии, в связи с чем возрастает потребность проведения диагностической визуализации. В больших сроках гестации с учетом увеличенной матки, повышенного внутрибрюшного давления, растянутых мышц брюшной стенки, перестройки внутрибрюшной гемодинамики, высокого стояния куполов диафрагмы с компрессией легочной ткани так называемые «классические» симптомы «острого живота» (напряжение мышц и локальная или разлитая болезненность) теряют свое первостепенное значение. В меньшей степени это относится и к раннему послеродовому периоду, когда атония брюшных мышц может способствовать ложно-отрицательному результату при острой воспалительной патологии, либо ложно-положительному, когда при подозрении на тонкокишечную непроходимость видимая на глаз через атоничную брюшную стенку перистальтика ободочной кишки может быть интерпретирована как симптом Шланге, в «обычной» ситуации являющийся грозным признаком тонкокишечной непроходимости [7, 17]. Субъективным фактором повышения качества диагностики острой хирургической патологии у беременных является опыт привлекаемых консультантов, а объективным – применение методов инструментальной визуализации. Однако не все лучевые и эндоскопические методы являются столь же доступными при беременности по сравнению с общей популяцией. На ранних сроках беременности рентгенологические методы большинством авторов считаются применимыми только по жизненным показаниям со стороны материнского организма [7, 9].

Применение компьютерной томографии (КТ) традиционно считается допустимым с 25 недели беременности [7]. При этом суммарная доза облучения не должна превышать 30 Гр. Ряд исследователей отмечает тенденцию к увеличению количества КТ-исследований при беременности, однако подчеркивает необходимость оценки потенциального риска для плода. Также ограниченной остается возможность применения КТ с контрастированием при беременности.

Вопрос об использовании магнитно-резонансной томографии остается дискуссионным в связи с недостаточной изученностью влияния магнитного поля на плод в ранние сроки, тогда как в поздних сроках на информативности исследования отражается шевеление плода. С совершенствованием методик и аппаратуры, применяемой для магнитно-резонансной томографии, риск данного исследования снижается, а информативность возрастает [27, 28].

Ультразвуковое исследование (УЗИ), будучи лишенным недостатков, типичных для лучевых методов диагностики, остается наиболее часто применяемым методом визуализации, хотя данные в отношении его информативности остаются противоречивыми. Эта методика относится к так называемым «специалист-зависимым» процедурам, и, по данным различных авторов, ее чувствительность и специфичность составляет от 60 до 85 % [7, 25]. В последние десятилетия появляются исследования, положительно оценивающие применение цветового доплеровского картирования для оценки состояния матки и плода, однако их убедительные преимущества до настоящего времени нельзя считать доказанными [2, 25].

При этом диагностическая ценность визуализационных методов диагностики изменяется в зависимости от сроков беременности. Так, до 25 недели гестации место КТ уверенно занимает УЗИ, чувствительность и точность которого сопоставима с таковыми КТ при остром аппендиците и остром панкреатите (в последнем случае – до формирования секвестров поджелудочной железы). После 25 недели гестации специфичность и чувствительность КТ недостоверно превышает таковые УЗИ при остром аппендиците, но статистически значимо при остром панкреатите в фазе секвестрации, уступая, однако, при этом магнитно-резонансной томографии [14, 27, 28].

На сегодняшний день в хирургической диагностике «острого живота» роль диагностической (а в большинстве случаев – и лечебной) лапароскопии не подлежит сомнению. Изменилось отношение большинства авторов и к применению лапароскопических методов у беременных: уже к началу нынешнего века появились сообщения об успешном применении лапароскопических вмешательств при остром аппендиците и холецистите во втором и даже в третьем триместре беременности. Тем не менее, несмотря на имеющиеся экспериментальные данные о безопасности карбоксиперитонеума для плода, лапароскопия у беременных третьего триместра широкого распространения не получила [29–33]. По мнению авторов, располагающих большим опытом осуществления лапароскопических исследований и операций при беременности, при наличии соответствующей практики и соблюдения ряда технических нюансов наложения карбоксиперитонеума, введения первого и последующих троакаров в зависимости от размеров матки, такие вмешательства, как аппендэктомия и холецистэктомия выполнимы в 90 % случаев [34–38]. Значительно сложнее обстоит дело с возможностью лапароскопических вмешательств при острой кишечной непроходимости у беременных, – вероятно, хирургам и акушерам еще предстоит разработка этих вмешательств.

Острая хирургическая патология, развившаяся в поздние сроки беременности, во многих случаях требует пересмотра акушерской тактики в пользу досрочного родоразрешения. Ситуация несколько упрощается, если в поздние сроки гестации у пациентки имеются хотя бы относительные показания к абдоминальному родоразрешению. В таких случаях выполняется симультанная операция кесарева сечения с одномоментным устранением «хирургической» проблемы. Тем не менее в этой ситуации (особенно при наличии ограниченного или распространенного перитонита) повышается риск инфицирования полости матки, иногда приходится обсуждать вопрос о ее удалении, хотя во многих исследованиях отмечается тенденция к более широкому применению органосохраняющих вмешательств [25, 27, 39]. При этом ряд исследователей, констатируя существенное увеличение числа абдоминальных родоразрешений, делает вывод о тенденции к не всегда оправданному расширению показаний к операции кесарева сечения [40, 41]. По-прежнему существенное место в публикациях, посвященных хирургической патологии у беременных, занимает обсуждение акушерской тактики с оценкой риска сохранения беременности в условиях трудно контролируемой хирургической ситуации, включая оперативное вмешательство (как правило, непростое в техническом отношении), анестезиологический риск, медикаментозную агрессию и возможность развития послеоперационных осложнений [7, 41].

Несмотря на достижения неонатологии, позволяющие эффективно выхаживать новорожденных с экстремально низкой массой тела, вопрос о симультанном родоразрешении в связи с наличием острой абдоминальной патологии остается обсуждаемым [11, 25, 41].

По-прежнему сложными являются проблемы послеоперационного периода и своевременная диагностика абдоминальных и экстраабдоминальных осложнений. В случаях успешного родоразрешения одно из главных мест по диагностической информативности в этих ситуациях занимает КТ. Однако ее применение может быть ограниченным у пациенток, находящихся на искусственной вентиляции легких, либо нуждающихся в частых динамических исследованиях. В этих случаях на первое место среди диагностических процедур возвращается УЗИ. По отношению к выявлению наиболее актуального в диагностическом плане симптома – наличия свободной жидкости в брюшной полости – показатели чувствительности и специфичности УЗИ не уступают таковым КТ, а для скоплений патологического содержимого в малом тазу даже превосходят их [7]. Хорошо зарекомендовало себя динамическое УЗИ для выработки лечебной тактики при выраженном послеоперационном парезе кишечника, который в условиях оперированного живота с перерастянутой и атоничной брюшной стенкой клинически не отличим от истинной абдоминальной катастрофы: внутрибрюшного кровотечения, ранней спаечной кишечной непроходимости, несостоятельности швов на матке. Динамическое УЗИ позволяет провести достаточно объективную оценку «поведения» жидкостных скоплений и моторной функции кишечника [7, 9].

В условиях сложной интерпретации результатов клинико-инструментальных исследований при острой хирургической патологии у беременных продолжается поиск информативных и доступных биохимических маркеров, применимых как в диагностике, так и в динамическом мониторинге послеоперационного/послеродового периода. Использование с этой целью органоспецифических индикаторных ферментов и белков, надежно зарекомендовавших себя в качестве маркеров выраженности интоксикации и применяемых при прогнозировании течения острой хирургической патологии, не нашло достаточного отражения в публикациях, посвященных хирургическим проблемам перинатального периода [42, 43].

Также недостаточно изученной остается роль методов экстракорпоральной детоксикации в коррекции комбинированных патогенетических сдвигов, развивающихся при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости у беременных. Имеются убедительные исследования о положительном эффекте плазмафереза и ультрафиолетового облучения крови в послеоперационном периоде [44]. Ограничением для использования большинства методов так называемой гравитационной хирургии крови являются гипопротеинемия, трудно корригируемые нарушения коагулограммы, синдром реперфузионного «рикошета» и риск удаления вместе с токсинами медикаментозных препаратов [4, 44]. При этом продолжается поиск более щадящих методов детоксикации. Одним из таких методов является каскадная плазмифльтрация. Несмотря на в целом благоприятное клиническое впечатление от использования этой методики при различных вариантах токсического синдрома в интенсивной терапии, единого мнения о результатах применения этих методик в перинатальном периоде нет [45].

Особую группу пациенток представляют собой беременные с отягощенным абдоминальным хирургическим анамнезом (то есть перенесшие неоднократные лапаротомии), имеющие показания к родоразрешению путем кесарева сечения. У этих пациенток этап лапаротомии бывает технически сложным и требует участия хирурга для осуществления висцеролиза и нередко сопровождается повреждением спаянных петель кишечника. Даже при отсутствии осложнений послеоперационный период у этих больных протекает тяжело, сопровождается длительным восстановлением кишечной моторики.

В последние десятилетия получает распространение техника так называемого экстраперитонеального кесарева сечения у пациенток с «компрометированной» брюшной полостью вследствие перенесенных оперативных вмешательств. Методика эта известна с начала прошлого века, однако на протяжении почти 50 лет интерес к ней был утерян и начал возрождаться с публикациями зарубежных хирургов. По мнению авторов, при соответствующей технической подготовке оперирующей бригады операция является непродолжительной по времени, предполагает более благоприятное послеоперационное течение и раннюю активизацию пациентки, и, кроме того, сопровождается формированием более надежного рубца на матке, допускающего в будущем возможность беременности и даже естественных родов. Однако оценке эффективности данной методики и ее результатам посвящены единичные публикации [46–48].

При наличии большого количества публикаций, посвященных проблемам качества жизни практически при всех заболеваниях, данная проблема остается малоизученной по отношению к женщинам, перенесшим острую хирургическую патологию во время беременности. Вопросы общего качества жизни, репродуктивного здоровья этих пациенток и состояния детей, появившихся на свет при драматических обстоятельствах, связанных с острой хирургической патологией, перенесенной в ходе

беременности, также можно отнести к неизученным аспектам данной проблемы [18, 19, 39].

Подводя итог проведенному анализу литературных данных, посвященных различным аспектам проблемы острой хирургической патологии органов брюшной полости, развившейся в различные сроки беременности, считаем необходимым подчеркнуть, что проблему острой хирургической патологии у беременных следует рассматривать в виде единого комплекса медицинских событий, лечебно-диагностических мероприятий и их последствий с изучением качества жизни и репродуктивного здоровья. Необходимо продолжать проведение комплексного анализа доступности/эффективности применения визуализационных методов диагностики «острого живота» в различные сроки гестации. Целесообразно также создание алгоритмов выработки акушерско-хирургической тактики для основных видов острой хирургической патологии в зависимости от их тяжести, акушерского статуса и сроков гестации. И, наконец, требует продолжения изучения последствий перенесенной хирургической агрессии в плане их влияния на качество жизни и фертильное здоровье пациенток.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Дубейко Д. М., Столбанов Е. А. Острая хирургическая патология у беременных // Молодой ученый. 2018. № 12 (198). С. 69–71.
2. Климович И. И., Страпко В. П., Оганесян А. С. Острые хирургические заболевания у беременных, особенности диагностики и тактики лечения // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : мат-лы Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Гродно, 20–21 октября 2011 г.). Гродно, 2011. С. 73–75.
3. Сыч Т. Ю. Акушерская и хирургическая тактика у беременных с острой хирургической патологией в III триместре беременности : автореф дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 25 с.
4. Хворостухина Н. Ф. Акушерская тактика при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости : дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2015. 348 с.
5. Bouyou J., Gaujoux S., Marcellin L. Abdominal emergencies during pregnancy // Journal of visceral surgery. 2015. Vol. 152 (6 Suppl). P. 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2015.09.017>.
6. Friel L. A. Maladies qui nécessitent une intervention chirurgicale pendant la grossesse. URL: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/grossesse-compliqu%C3%A9e-par-une-maladie/affections-chirurgicales-pendant-la-grossesse>
7. Augustin G. Acute abdomen during pregnancy. Springer, 2019. 840 p.
8. Pokharel H. P., Dahal P., Rai R., Budhathoki S. Surgical Emergencies in Obstetrics and Gynaecology in a Tertiary Care Hospital // Journal of the Nepal Medical Association. 2013. Vol. 52 (189). P. 213–216.
9. Skubic J. J., Salim A. Emergency general surgery in pregnancy // Trauma Surgery & Acute Care Open. 2017. Vol. 2. P. 1–5. doi: 10.1136/tsaco-2017-000125.
10. Zachariah S. K., Fenn M., Jacob K., Arthungal S. A., Zachariah S. A. Management of acute abdomen in pregnancy: current perspectives // International Journal of Women's Health. 2019. Vol. 11. P. 119–134.
11. Zonča P., Ihnát P., Peteja M. Operace v těhotenství pro náhlé příhody břišní z pohledu chirurga [Acute abdominal surgery in pregnancy – as viewed by the surgeon] // Rozhledy v chirurgii : měsíčník Československé chirurgické společnosti. 2015. Vol. 94. P. 229–233.
12. Беженарь В. Ф., Корольков А. Ю., Ульченко В. Ю., Теплов В. М., Китаева М. А., Аракелян Б. В., Цицкарава Д. З., Смирнов Д. А., Цебровская Е. А., Большакова М. В., Багненко С. Ф. Маршрутизация беременных женщин на разных сроках гестации с подозрением на острую хирургическую патологию в многопрофильном стационаре // Скорая медицинская помощь. 2017. Т. 18, № 4. С. 48–52.
13. Хасанов А. Г., Журавлев И. А., Бадретдинова Ф. Ф., Нуриева А. Р., Мамедова О. К. Новый и старый взгляд на проблему острого аппендицита при беременности (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. 2016. № 1. С. 40–48.

14. Шаймарданов Р. Ш., Гумаров Р. Ф. Инструментальные методы исследования в диагностике острого аппендицита у беременных // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91, № 5. С. 622–625.
15. Шуляк Г. Д. Оптимизация диагностической и лечебной тактики при остром аппендиците во время беременности : дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 115 с.
16. Cilo N. B., Amini D., Landy H. J. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy // *Clinical obstetrics and gynecology*. 2009. Vol. 52, no. 4. P. 586–596.
17. Perdue P. W., Johnson H. W. Jr, Stafford P. W. Intestinal obstruction complicating pregnancy // *American Journal of Surgery*. 1992. Vol. 164, no. 4. P. 384–388.
18. Лебеденко Е. Ю., Михельсон А. Ф., Розенберг И. М. Опасное прошлое, тяжелое настоящее, туманное будущее больных, переживших акушерские катастрофы («near miss») // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 3–3. С. 372–377.
19. Оленев А. С. Резервы снижения материнской смертности в условиях мегаполиса : дис. ... д-ра мед. наук. М., 2022. 362 с.
20. Алексеева Т. А. Патогенетическое значение нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника как фактора, отягощающего течение беременности : дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 123 с.
21. Китаева М. А., Корольков А. Ю., Беженарь В. Ф., Смирнов Д. А., Попов Д. Н., Багненко С. Ф. Хирургическая тактика при осложнениях желчекаменной болезни у беременных на поздних сроках гестации // *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2018. Т. 177, № 3. С. 45–48.
22. Стяжкина С. Н., Леднева А. В., Третьяков Е. В., Коробейников В. И., Виноходова Е. М., Черненко М. Л., Султанова М. В. Острый панкреатит у беременных и в раннем послеродовом периоде при метаболическом синдроме // *Анналы хирургической гепатологии*. 2013. Т. 18, № 1. С. 112–116.
23. Dhupar R., Simaldone G. M., Hamad G. G. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? // *Surgical endoscopy*. 2010. Vol. 24, no. 1. P. 108–112.
24. Айламазян Э. К., Цвелев Ю. В. Права пациента, медицинская этика и юридическая ответственность акушеров-гинекологов (итоги дискуссии) // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2005. Т. 54, № 4. С. 93–99.
25. Акушерство : национальное руководство : учебное пособие / под ред. Э. К. Айламазяна. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1200 с.
26. Давыдов С. Н. Деонтология в акушерстве и гинекологии. Л. : Медицина, 1979. 144 с.
27. Семенова Е. С., Машенко И. А., Труфанов Г. Е., Фокин В. А., Ефимцев А. Ю., Лепёхина А. С., Горбунова Е. А., Сергиеня О. В., Шмедьк Н. Ю., Тиллоев Т. А. Магнитно-резонансная томография при беременности: актуальные вопросы безопасности // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2020. Т. 10, № 1. С. 216–230.
28. Pedrosa I., Levine D., Eyvazzadeh A. D., Siewert B., Ngo L., Rofsky N. M. MR imaging Evaluation of acute appendicitis in pregnancy // *Radiology*. 2006. Vol. 238, no. 3. P. 891–899. <https://doi.org/10.1148/radiol.2383050146>.
29. Короткевич А. Г., Злобина Л. А., Ревницкая Ю. Ю. Техника диагностической лапароскопии у беременных // *Эндоскопическая хирургия*. 2010. Т. 16, № 2. С. 37–41.
30. Федоров И. В., Мазитова М. И. Лапароскопическая хирургия и ее последствия на фоне беременности // *Эндоскопическая хирургия*. 2010. Т. 16, № 5. С. 59–62.
31. Хатьков И. Е., Чудных С.М., Алиев Э. С. Лапароскопия в диагностике и лечении острых хирургических заболеваний беременных : преимущества, недостатки, осложнения, прогноз (обзор литературы) // *Эндоскопическая хирургия*. 2011. Т. 17, № 4. С.43–49.
32. Cheng H. T., Wang Y. C., Lo H. C. Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy in pregnancy : a population-based analysis of maternal outcome // *Surgical endoscopy*. 2015. Vol. 29, № 6. P. 1394–1399.
33. Fozan H. A., Tulandi T. Safety and risks of laparoscopy in pregnancy // *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 2002. Vol. 14, no. 4. P. 375–379.
34. Barnes S. L., Shane M. D., Schoemann M. B., Bernard A. C., Boulanger B. R. Laparoscopic appendectomy after 30 week pregnancy : report of two cases and description of technique // *The American surgeon*. 2004. Vol. 70, no. 8. P. 733–736.
35. Kocael P. C., Simsek O., Saribeyoglu K., Pekmezci S., Goksoy E. Laparoscopic surgery in pregnant patients with acute abdomen // *Annali Italiani di chirurgia*. 2015. Vol. 86, no. 2. P. 137–142.
36. Sadot E., Telem D. A., Arora M., Butala P., Nguyen S. Q., Divino C. M. Laparoscopy : a safe approach to appendicitis during pregnancy // *Surgical endoscopy*. 2010. Vol. 24, no. 2. P. 383–389.
37. Sedaghat N., Cao A. M., Eslick G. D., Cox M. R. Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy : a systematic review and meta-analysis // *Surgical endoscopy*. 2016. Vol. 31, no. 2. P. 673–679.
38. Wilasrusmee C., Sukrat B., McEvoy M., Attia J., Thakkinstant A. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendectomy for suspected appendicitis in pregnancy // *The British Journal of Surgery*. 2012. Vol. 99, no. 11. P. 1470–1479.
39. Дабузов А. Ш., Абдурахманова Р. А., Бабаева С. А. Сохранение репродуктивной функции у больных перитонитом после кесарева сечения // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25896>.
40. Жаркин Н. А., Логутова Л. С., Семихова Т. Г. Кесарево сечение : медицинские, социальные и морально-этические проблемы // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т. 19, № 4. С. 5–10.

41. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия. М. : Изд-во журнала Status Praesens, 2017. 872 с.
42. Коханов А. В., Сухарев А. Е., Ямпольская И. С., Кривенцев Ю. А., Луцева О. А. Плацентарная щелочная фосфатаза и научное наследие профессора Р. И. Асфандиярова // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8, № 1. С. 133–137.
43. Кчибеков Э. А. Диагностическая и прогностическая роль металлопротеинов при остром аппендиците // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2010. Т. 5, № 3. С. 104–105.
44. Стяжкина С. Н., Варганов М. В., Леднева А. В., Назаров С. Б., Виноходова Е. М., Черненко М. Л., Третьяков Е. В., Султанова М. В. Клинико-иммунологические параллели применения эфферентных методов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний в хирургической и гинекологической практике // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8644>.
45. Фомин А. М., Титова Г. В. Селективная плазмосорбция и плазмообмен при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой // Анестезиология и реаниматология. 2018. № 5. С. 91–98.
46. Краснопольский В. И., Мельников А. П., Петрухин В. А., Карамян Р. А. Экстраперитонеальное кесарево сечение : место операции в мире и в отечественном акушерстве // Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 11–17.
47. Velemir L. La césarienne extrapéritonéale ambulatoire à la française : vers une césarienne sans douleurs. URL: <https://www.drvelemir.fr/actualites/la-cesarienne-extraperitoneale-ambulatoire-a-la-francaise>.
48. Sharma P. P., Gond S., Ansari M. D. K., Madhuri N., Bera S. N. Extrapertoneal cesarean section : a retrospective analysis // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2020. Vol. 9. P. 1089–1091.

References

1. Dubeyko D. M., Stolbanov E. A. Acute surgical pathology in pregnant women. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2018; 12 (198): 69–71. (In Russ.).
2. Klimovich I. I., Strapko V. P., Oganesyana A. S. Acute surgical diseases in pregnant women, particularities of diagnostics and curative tactic. Materials of republic scientific conference with international participation “Actual issues of obstetrics and gynecology”. 20-21 October 2011. Grodno; 2011: 73–75. (In Russ.).
3. Sych T. Yu. Obstetrical and surgical tactic in pregnant women with acute surgical pathology in III trimester of pregnancy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2018. 25 p. (In Russ.).
4. Hvorostuhina, N. F. Obstetrical tactic in acute surgical diseases of abdominal cavity organs. Thesis of Doctor of Medical Sciences. Saratov; 2015. 348 p. (In Russ.).
5. Bouyou J., Gaujoux S., Marcellin L. Abdominal emergencies during pregnancy. *Journal of visceral surgery*. 2015; 152 (6): 105–115.
6. Friel L.A. Maladies qui nécessitent une intervention chirurgicale pendant la grossesse. URL: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/grossesse-compliqu%C3%A9e-par-une-maladie/affections-chirurgicales-pendant-la-grossesse>
7. Augustin G. Acute abdomen during pregnancy. Springer; 2019. 840 p.
8. Pokharel H. P., Dahal P., Rai R., Budhathoki S. Surgical Emergencies in Obstetrics and Gynaecology in a Tertiary Care Hospital. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2013; 52 (189): 213–216.
9. Skubic J. J., Salim A. Emergency general surgery in pregnancy. *Trauma Surgery & Acute Care Open*. 2017; 2: 1–5. doi: 10.1136/tsaco-2017-000125.
10. Zachariah S. K., Fenn M., Jacob K., Arthungal S. A., Zachariah S. A. Management of acute abdomen in pregnancy: current perspectives. *International Journal of Women’s Health*. 2019; 11: 119–134.
11. Zonča P., Ihnát P., Peteja M. Operace v těhotenství pro náhlé příhody břišní z pohledu chirurga [Acute abdominal surgery in pregnancy - as viewed by the surgeon]. *Rozhledy v chirurgii : měsíčník Československé chirurgické společnosti*. 2015; 94: 229–233.
12. Bezhenar' V. F., Korol'kov A. Yu., Ul'chenko V. Yu., Teplov V. M., Kitaeva M. A., Arakelyan B. V., Cickarava D. Z., Smirnov D. A., Cebrovskaya E. A., Bol'shakova M. V., Bagnenko S. F. Routing of pregnant women at different gestational ages with suspected acute surgical pathology in a multidisciplinary hospital. *Skoraya medicinskaya pomoshch' = Urgent Medical Aid*. 2017; 18 (4): 48–52. (In Russ.).
13. Hasanov A. G., Zhuravlev I. A., Badretdinova F. F., Nurieva A. R., Mamedova O. K. New and old views on the problem of acute appendicitis during pregnancy (literature review). *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki = Scientific Review. Medical Sciences*. 2016; (1): 40–48. (In Russ.).
14. Shaymardanov R. Sh., Gumarov R. F. Instrumental research methods in the diagnosis of acute appendicitis in pregnant women. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2010; 91 (5): 622–625. (In Russ.).
15. Shulyak G. D. Optimization of diagnostic and therapeutic tactics in acute appendicitis during pregnancy. Thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2019. 115 p. (In Russ.).
16. Cilo N. B., Amini D., Landy H. J. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2009; 52 (4): 586–596.
17. Perdue P. W., Johnson H. W. Jr, Stafford P. W. Intestinal obstruction complicating pregnancy. *American Journal of Surgery*. 1992; 164 (4): 384–388.

18. Lebedenko E. Yu., Mihel'son A. F., Rozenberg I. M. Dangerous past, difficult present, vague future for patients who survived obstetric disasters ("near miss"). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy* = International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015; (3-3): 372–377. (In Russ.).
19. Olenev A. S. Reserves for reducing maternal mortality in a metropolis. Thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2022. 362 p. (In Russ.).
20. Alekseeva T. A. Pathogenetic significance of disorders of the motor-evacuation function of the intestine as a factor that aggravates the course of pregnancy. Thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2009. 123 p. (In Russ.).
21. Kitaeva M. A., Korolkov A. Yu., Bezhenar V. F., Smirnov D. A., Popov D. N., Bagnenko S. F. Surgical tactics in complications of gallstone disease in pregnant women at late stages of gestation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018; 177 (3):45–48. (In Russ.).
22. Styazhkina S. N., Ledneva A. V., Tret'yakov E. V., Korobeynikov V. I., Vinohodova E. M., Chernenkova M. L., Sultanova M. V. Acute pancreatitis in pregnant women and in the early postpartum period with metabolic syndrome. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* = Annals of Surgical Hepatology. 2013; 18 (1): 112–116. (In Russ.).
23. Dhupar R., Simaldone G. M., Hamad G. G. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? *Surgical endoscopy*. 2010; 24 (1): 108–112.
24. Aylamazyan E. K., Cvelev Yu. V. Patient's rights, medical ethics and legal responsibility of obstetricians-gynecologists (results of the discussion). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh olezney* = Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2005; 54 (4): 93–99. (In Russ.).
25. Obstetrics: national leadership: textbook, ed. E. K. Ailamazyan. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 1200 p. (In Russ.).
26. Davydov S. N. Deontology in obstetrics and gynecology. Leningrad: Medicina; 1979. 144 p. (In Russ.).
27. Semenova E. S., Mashchenko I. A., Trufanov G. E., Fokin V. A., Efimtsev A. Yu., Lepekina A. S., Gorbunova E. A., Sergienya O. V., Shmedyk N. Yu., Tilloev T. A. Magnetic resonance imaging during pregnancy: current safety issues. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki* = REJR. 2020; 10 (1): 216–230. (In Russ.).
28. Pedrosa I., Levine D., Eyvazzadeh A. D., Siewert B., Ngo L., Rofsky N. M. MR imaging Evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *Radiology*. 2006; 238 (3): 891–899.
29. Korotkevich A. G., Zlobina L. A., Revickaya Yu. Yu. Diagnostic laparoscopy technique in pregnant women. *Endoskopicheskaya khirurgiya* = Endoscopic Surgery. 2010; 16 (2): 37–41. (In Russ.).
30. Fedorov I. V., Mazitova M. I. Laparoscopic surgery and pregnancy. *Endoskopicheskaya khirurgiya* = Endoscopic Surgery. 2010; 16 (5): 59–62. (In Russ.).
31. Khat'kov I. E., Chudnykh S. M., Aliev É. S. Laparoscopy in diagnosis and treatment of acute abdominal diseases while pregnant: advantages, drawbacks, complications and prognosis (literature review). *Endoskopicheskaya khirurgiya* = Endoscopic Surgery. 2011; 17 (4): 43–49. (In Russ.).
32. Cheng H. T., Wang Y. C., Lo H. C. Laparoscopic appendectomy versus open appendectomy in pregnancy: a population-based analysis of maternal outcome. *Surgical endoscopy*. 2015; 29 (6): 1394–1399.
33. Fozan H. A., Tulandi T. Safety and risks of laparoscopy in pregnancy. *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 2002; 14 (4): 375–379.
34. Barnes S. L., Shane M. D., Schoemann M. B., Bernard A. C., Boulanger B.R. Laparoscopic appendectomy after 30 week pregnancy: report of two cases and description of technique. *The American surgeon*. 2004; 70 (8): 733–736.
35. Kocael P. C., Simsek O., Saribeyoglu K., Pekmezci S., Goksoy E. Laparoscopic surgery in pregnant patients with acute abdomen. *Annali Italiani di chirurgia*. 2015; 86 (2): 137–142.
36. Sadot E., Telem D. A., Arora M., Butala P., Nguyen S. Q., Divino C. M. Laparoscopy: a safe approach to appendicitis during pregnancy. *Surgical endoscopy*. 2010; 24 (2): 383–389.
37. Sedaghat N., Cao A.M., Eslick G. D., Cox M. R. Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*. 2016; 31 (2): 673–679.
38. Wilasrusmee C., Sukrat B., McEvoy M., Attia J., Thakkinstian A. Systematic review and meta-analysis of safety of laparoscopic versus open appendectomy for suspected appendicitis in pregnancy. *The British Journal of Surgery*. 2012; 99 (11): 1470–1479.
39. Dabuzov A. Sh., Abdurahmanova R. A., Babaeva S. A. Preservation of reproductive function in patients with peritonitis after cesarean section. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern Problems of Science and Education. 2017; 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25896>. (In Russ.).
40. Zharkin N. A., Logutova L. S., Semikhova T. G. Cesarean section: medical, social and moral-ethical problems. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19 (4): 5–10. (In Russ.).
41. Radzinskij V. E. Obstetric aggression. Moscow: Status Praesens; 2017. 872 p. (In Russ.).
42. Kokhanov A. V., Sukharev A. E., Yampolskaya I. S., Kriventsev Yu. A., Lutseva O. A. The placental isoform of alkaline phosphatase and scientific heritage of professor R.I. Asfandiyarov. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* = Astrakhan Medical Journal. 2013; 8 (1): 133–137. (In Russ.).
43. Kchibekov E. A. Diagnostic and prognostic role of metalloproteins in acute appendicitis. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center. 2010; 5 (3): 104–105. (In Russ.).

44. Styazhkina S. N., Varganov M. V., Ledneva A. V., Nazarov S. B., Vinohodova E. M., Chernenkova M. L., Tret'yakov E. V., Sultanova M. V. Clinical and immunological parallels of the use of efferent methods in the treatment of purulent-inflammatory diseases in surgical and gynecological practice. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2013; 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=8644>. (In Russ.).

45. Fomin A. M., Titova G. V. Selective plasmadsorption and plasma exchange in liver failure in patients with mechanical jaundice. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018; (5): 91–98. (In Russ.).

46. Krasnopol'skiy V. I., Mel'nikov A. P., Petruhin V. A., Karamyan R. A. Extraperitoneal caesarean section: place of operation in the world and in domestic obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2020; (9): 11–17. (In Russ.).

47. Velemir L. La césarienne extrapéritonéale ambulatoire à la française: vers une césarienne sans douleurs. URL : <https://www.drvelemir.fr/actualites/la-cesarienne-extraperitoneale-ambulatoire-a-la-francaise>.

48. Sharma P.P., Gond S., Ansari M.D.K., Madhuri N., Bera S.N. Extraperitoneal cesarean section: a retrospective analysis // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2020; 9: 1089–1091.

Информация об авторах

Ю.Р. Молчанова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: mustafina.yulia@gmail.com.

Р.Д. Мустафин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: robert-mustafin1@yandex.ru.

Information about the authors

Yu.R. Molchanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: mustafina.yulia@gmail.com.

R.D. Mustafin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: robert-mustafin1@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 03.10.2022; одобрена после рецензирования 28.10.2022; принята к публикации 14.12.2022.

The article was submitted 03.10.2022; approved after reviewing 28.10.2022; accepted for publication 14.12.2022.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 618.396

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.25.30

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: СТРЕССОВЫЕ И НЕВРОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ

* Александр Иванович Пашов¹, Сергей Петрович Синчихин², Игорь Васильевич Реверчук¹,
Александр Петрович Горбунов¹, Мария Геннадьевна Степанцова¹, Валерия Валентиновна Рачковская¹

¹Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Обсуждены вопросы развития преждевременных родов у женщин с невротическими и стрессовыми расстройствами личности. Рассмотрена частота встречаемости преждевременных родов как в мировой практике, так и на территории Российской Федерации, в том числе по Калининградской области. Проанализированы различные теории патогенеза преждевременных родов, а также описаны основные факторы риска развития психоневротических расстройств, которые могут встречаться у женщин, планирующих беременность, и у беременных. Особое внимание уделено раннему выявлению психоневротических расстройств, их лечению и коррекции.

Ключевые слова: преждевременные роды, беременность, невротические расстройства, стресс

Для цитирования: Пашов А. И., Синчихин С. П., Реверчук И. В., Горбунов А. П., Степанцова М. Г., Рачковская В. В. Преждевременные роды: стрессовые и невротические расстройства личности // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 25–30. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.25.30.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

PRETERM BIRTH: STRESS AND NEUROTIC PERSONALITY DISORDERS

Aleksandr I. Pashov¹, Sergey P. Sinchikhin², Igor V. Reverchuk¹,
Aleksandr P. Gorbunov¹, Mariya G. Stepantsova¹, Valeriya V. Rachkovskaya¹

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The scientific review discusses the development of preterm labour in women with neurotic and stress personality disorders. The frequency of occurrence of preterm birth, both in the world practice and on the territory of the Russian Federation and the Kaliningrad region, is considered. Various theories of the pathogenesis of preterm labour are considered, and the main risk factors for the development of psychoneurotic disorders that can occur in pregnant women and women planning a pregnancy are described. Particular attention is paid to the early detection of psychoneurotic disorders in women and their treatment and correction.

Key words: premature birth, pregnancy, neurotic disorders, stress

For citation: Pashov A. I., Sinchikhin S. P., Reverchuk I. V., Gorbunov A. P., Stepantsova M. G., Rachkovskaya V. V. Preterm birth: stress and neurotic personality disorders. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 25–30. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.25.30. (In Russ.).

* © Пашов А. И., Синчихин С. П., Реверчук И. В.,
Горбунов А. П., Степанцова М. Г., Рачковская В. В., 2022

Преждевременные роды (ПР) являются одной из важных проблем современной медицины [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 15 млн родов, которые развиваются преждевременно [2, 3].

Распространенность ПР в Российской Федерации на протяжении последнего десятилетия остается относительно стабильной и составляет 6–7 % от общего количества родов [1, 2]. В Калининградской области в 2019, 2020 и 2021 годах ПР составили 5,4; 5,5 и 5,7 % от общего их числа, соответственно.

Развитие осложнений при недоношенности ребенка может являться основной причиной неонатальной (70 %) и младенческой смертности [2, 3]. Известно также, что длительно сохраняющиеся отдаленные неврологические последствия наблюдаются у 25–50 % детей, рожденных преждевременно [3, 4].

Самыми частыми осложнениями, возникающими у недоношенных новорожденных, являются респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, некротизирующий энтероколит, сепсис, церебральный паралич, инфекции и гипоксически-ишемическая энцефалопатия [4, 5].

ПР связаны со значительными затратами как для системы здравоохранения в целом, так и для семьи в частности [6, 7, 8]. При этом необходимость проведения длительных реабилитационных процедур для глубоко недоношенных детей может вызывать психоневрологические расстройства у их родителей и приводить к семейным конфликтам [1, 2, 7–13].

Улучшение показателей заболеваемости и смертности в связи с ПР – это результат комплексной работы по выявлению на прегравидарном этапе пациенток с риском развития указанного гестационного осложнения, по проведению профилактических мероприятий во время беременности, а также по оказанию высококвалифицированной помощи недоношенному новорожденному в первые дни жизни [1, 2, 14–17].

Существуют различные теории развития ПР, в том числе и вследствие стрессового состояния женщины во время гестационного периода [18, 19, 20].

Ряд авторов рассматривает стресс как состояние, когда окружающая среда оказывает на человека чрезмерную нагрузку, превышающую адаптивные способности его организма, что в итоге приводит к психологическим и биологическим нарушениям [18, 20, 21]. Острый стресс представляет собой интенсивную, но относительно кратковременную реакцию на определенные «раздражающие» факторы, тогда как хронический стресс является результатом неразрешенного стресса, который человек испытывает в течение длительного периода времени [21, 22, 23]. Повторяющийся или хронический стресс способствует накопительной аллостатической нагрузке, которая представляет собой физиологические последствия повышенных нейроэндокринных реакций [21, 23].

При стрессовом состоянии наблюдается выработка кортизола. При этом во время беременности материнский кортизол стимулирует экспрессию генов, влияющих на выработку плацентарного кортикотропин-рилизинг гормона, что приводит к повышению образования простагландинов и преждевременному сокращению матки [3, 22]. Указывается также, что не только острое стрессовое состояние, но и длительно протекающий хронический стресс может быть связан с неблагоприятными исходами беременности через механизм положительной обратной связи [3, 22, 23]. Приводятся данные о том, что стресс на ранних гестационных сроках может приводить к выкидышу, на поздних сроках беременности способствует развитию ПР [20, 21].

Существует также мнение, что психосоциальный стресс при беременности может вызывать ПР через провоспалительные механизмы, в частности через повышение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-2, IL-9 и IL-17), которые приводят к «созреванию» и раскрытию шейки матки [10, 11, 22, 23].

К основным факторам риска развития психоневрологических расстройств у беременной могут относиться: наличие депрессии или тревожности, невротизация, низкая самооценка, стрессовые события в жизни, неблагоприятные семейные отношения, недостаточная социальная поддержка, ювенильная или нежеланная беременность, беременность в результате сексуального насилия, наличие в анамнезе антенатальной гибели плода и привычного невынашивания беременности. Другими факторами риска, которые имеют меньшую связь с развитием ПР, являются низкий социально-экономический статус пациентки и развитие беременности вне регистрации брака. Ряд исследователей отмечает, что определенное влияние на формирование психоневрологических расстройств у пациентки оказывают и поведенческие особенности ее партнера (физическое и психологическое насилие, употребление алкоголя, низкий уровень образования, отсутствие работы, нежелание беременности и др.) [2, 14, 15, 16, 17].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдалась и понятная повышенная тревожность, и беспокойство пациенток во время текущей беременности [18].

Понимание факторов риска развития психоневрологических расстройств позволяет с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов улучшить психоэмоциональное состояние беременной [21, 23].

Все пациентки с угрожающими ПР требуют немедленной госпитализации. С позиции акушерской тактики главным является перевод пациентки в акушерский стационар третьего уровня с назначением препаратов, обладающих прямым токолитическим действием (атозибан, нифедипин и др.), а также антенатальное применение кортикостероидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, клинически оправданным является назначение микронизированного прогестерона, который за счет одного из своих метаболитов (5 β -прегнандиола) обеспечивает дополнительное токолитическое действие, а благодаря другому метаболиту (5 α -прегнанолону) наблюдается анксиолитическое (антифобическое) и седативное действие [21, 23]. Ряд авторов указывает, что низкий уровень аллопрегнанолона (производное прогестерона) коррелирует с более высокими показателями депрессии во время беременности [20, 21].

При развитии ПР у пациентки с психоневрологическим расстройством крайне важен комплексный подход к проводимой терапии с привлечением психолога и психиатра [20, 21]. Перед началом специальной терапии рекомендуется проведение теста на определение психоэмоционального профиля личности. В зависимости от результата назначается определенный комплекс психотерапии. Для пациенток с астено-невротическим синдромом необходимо назначение препаратов, оказывающих седативное действие. Для пациенток с депрессивно-ипохондрическим синдромом целесообразна позитивно стимулирующая психотерапия. Среди лекарственных средств наиболее часто с положительным эффектом используют нейролептики, транквилизаторы и ноотропные препараты [7, 21]. Важным является и применение немедикаментозных методов лечения (физиотерапия, йога и др.) [19, 21]. В ряде публикаций было показано, что правильно подобранная психотерапия у пациенток с ПР позволяет значительно улучшить акушерские и перинатальные исходы [7, 21].

Таким образом, представленные данные литературы показывают, что на развитие ПР определенное влияние могут оказывать психоэмоциональные и социальные факторы. Для предупреждения развития и прогрессирования ПР важным является своевременная диагностика у пациентки острого и хронического стресса, а также индивидуально верно подобранная комплексная терапия с привлечением профильных специалистов. Однако отсутствие на сегодняшний день четко выработанного алгоритма ведения пациенток с эмоционально-невротическими расстройствами требует дальнейшего изучения указанной темы.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R. E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals // *Lancet*. 2016. Vol. 388, no. 10063, P. 3027–3035.
2. Lawn J. E., Cousens S., Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? // *Lancet*. 2005. Vol. 365 no. 9462. P. 891–900.
3. Holditch-Davis D., Bartlett T. R., Blickman A. L., Miles M. S. Posttraumatic stress symptoms in mothers of premature infants // *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2003. Vol. 32 no. 2. P. 161–171.

4. Morisaki N., Togoobaatar G., Vogel J. P., Souza J. P., Rowland Hogue C. J., Jayaratne K., Ota E., Mori R. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries : a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014. Vol. 121, no. 1. P. 101–109.
5. Hodek J. M., von der Schulenburg J. M., Mittendorf T. Measuring economic consequences of preterm birth – Methodological recommendations for the evaluation of personal burden on children and their caregivers // *Health Economics Review*. 2011. Vol. 1, no. 1. Art. No. 6.
6. Barfield W. D. Public Health Implications of Very Preterm Birth // *Clinics in Perinatology*. 2018. Vol. 45 no. 3. P. 565–577.
7. Fawcett E. J., Fairbrother N., Cox M. L., White I. R., Fawcett J. M. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis // *Journal of Clinical Psychiatry*. 2019. Vol. 80, no. 4. P. 18–27.
8. Traylor C. S., Johnson J. D., Kimmel M. C., Manuck T. A. Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and nonpharmacologic approaches for reduction: an expert review // *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM*. 2020. Vol. 2 no. 4. P. 100229.
9. Biaggi A., Conroy S., Pawlby S., Pariante C. M. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression : A systematic review // *Journal of Affective Disorders*. 2016. Vol. 191. P. 62–77.
10. Osborne S., Biaggi A., Chua T. E., Du Preez A., Hazelgrove K., Nikkheslat N., Previti G., Zunszain P. A., Conroy S., Pariante C. M. Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood - Depression (PRAM-D) Study // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. Vol. 98. P. 211–221.
11. Leff Gelman P., Mancilla-Herrera I., Flores-Ramos M., Saravia Takashima M. F., Cruz Coronel F. M., Cruz Fuentes C., Pérez Molina A., Hernández-Ruiz J., Silva-Aguilera F. S., Farfan-Labonne B., Chinchilla-Ochoa D., Garza Morales S., Camacho-Arroyo I. The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy // *BMC Psychiatry*. 2019. Vol. 19. P. 104.
12. Bayrampour H., McDonald S., Tough S. Risk factors of transient and persistent anxiety during pregnancy // *Midwifery*. 2015. Vol. 31 no. 6. P. 582–589.
13. Feduniw S., Modzelewski J., Kajdy A., Sys D., Kwiatkowski S., Makomaska-Szaroszyk E., Rabijewski M. Anxiety of pregnant women in time of catastrophic events, including COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. 2021. no. 11. P. 1–11.
14. Corbett G. A., Milne S. J., Hehir M. P., Lindow S. W., O'connell M. P. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020. Vol. 249. P. 96–97.
15. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10229. P. 1033–1034.
16. Hussein J. COVID-19 : What implications for sexual and reproductive health and rights globally? // *Sexual and Reproductive Health Matters*. 2020. Vol. 28, no. 1. P. 1–3.
17. Alder J., Fink N., Bitzer J., Hösl I., Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy : a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2007. Vol. 20, no. 3. P. 189–209.
18. Qiao Y., Wang J., Li J., Wang J. Effects of depressive and anxiety symptoms during pregnancy on pregnant, obstetric and neonatal outcomes : a follow-up study // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012. Vol. 32, no. 3. P. 237–240.
19. Bennett H. A., Einarson A., Taddio A., Koren G., Einarson T. R. Prevalence of depression during pregnancy : systematic review // *Obstetrics and Gynecology*. 2004. Vol. 103, no. 4. P. 698–709.
20. Salehi L., Rahimzadeh M., Molaei E., Zaheri H., Esmaelzadeh-Saeieh S. The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model // *Brain and Behavior*. 2020. Vol. 10, no. 11. e 01835.
21. Силаев К. А., Манухин И. Б., Синчихин С. П. Профилактическая подготовка к родам : новое о старом // *Астраханский медицинский журнал*. 2016. Т. 11, № 4. С. 43–50.
22. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. P., Gotsch F., Hassan S., Erez O., Chaiworapongsa T., Mazor M. The preterm parturition syndrome // *BJOG : An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006. Vol. 113, no. s3. P. 17–42.
23. Gonçalves L. F., Chaiworapongsa T., Romero R. Intrauterine infection and prematurity // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research*. 2002. Vol. 8, no. 1. P. 3–13.

References

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J. E., Cousens S., Mathers C., Black R. E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027–3035.

2. Lawn J. E., Cousens S., Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005; 365 (9462): 891–900.
3. Holditch-Davis D., Bartlett T. R., Blickman A. L., Miles M. S. Posttraumatic stress symptoms in mothers of premature infants. *Journal of Obstetric, Gynecologic and Neonatal Nursing*. 2003; 32 (2): 161–171.
4. Morisaki N., Togoobaatar G., Vogel J. P., Souza J. P., Rowland Hogue C. J., Jayaratne K., Ota E., Mori R. WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014; 121 (1): 101–109.
5. Hodek J. M., von der Schulenburg J. M., Mittendorf T. Measuring economic consequences of preterm birth - Methodological recommendations for the evaluation of personal burden on children and their caregivers. *Health Economics Review*. 2011; 1 (1): Art. No. 6.
6. Barfield W. D. Public Health Implications of Very Preterm Birth // *Clinics in Perinatology*. 2018; 45 (3): 565–577.
7. Fawcett E. J., Fairbrother N., Cox M. L., White I. R., Fawcett J. M. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis = *Journal of Clinical Psychiatry*. 2019; 80 (4): 18–27.
8. Traylor C. S., Johnson J. D., Kimmel M. C., Manuck T. A. Effects of psychological stress on adverse pregnancy outcomes and nonpharmacologic approaches for reduction: an expert review = *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020; 2 (4): 100229.
9. Biaggi A., Conroy S., Pawlby S., Pariante C. M. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2016; 191: 62–77.
10. Osborne S. Biaggi A., Chua T. E., Du Preez A., Hazelgrove K., Nikkheslat N., Previti G., Zunszain P. A., Conroy S., Pariante C. M. Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood - Depression (PRAM-D) Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 98: 211–221.
11. Leff Gelman P., Mancilla-Herrera I., Flores-Ramos M., Saravia Takashima M. F., Cruz Coronel F. M., Cruz Fuentes C., Pérez Molina A., Hernández-Ruiz J., Silva-Aguilera F. S., Farfan-Labonne B., Chinchilla-Ochoa D., Garza Morales S., Camacho-Arroyo I. The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy = *BMC Psychiatry*. 2019; 19: 104.
12. Bayrampour H, McDonald S., Tough S. Risk factors of transient and persistent anxiety during pregnancy. *Midwifery*. 2015; 31 (6): 582–589.
13. Feduniw S., Modzelewski J., Kajdy A., Sys D., Kwiatkowski S., Makomaska-Szaroszyk E., Rabijewski M. Anxiety of pregnant women in time of catastrophic events, including COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. 2021; 11: 1–11.
14. Corbett G. A., Milne S. J., Hehir M. P., Lindow S. W., O'connell M. P. Health anxiety and behavioural changes of pregnant women during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 249: 96–97.
15. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034.
16. Hussein J. COVID-19: What implications for sexual and reproductive health and rights globally? *Sexual and Reproductive Health Matters*. 2020; 28 (1): 1–3.
17. Alder J., Fink N., Bitzer J., Hösli I., Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2007; 20 (3): 189–209.
18. Qiao Y., Wang J., Li J., Wang J. Effects of depressive and anxiety symptoms during pregnancy on pregnant, obstetric and neonatal outcomes: a follow-up study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012; 32 (3): 237–240.
19. Bennett H. A., Einarson A., Taddio A., Koren G., Einarson T. R. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstetrics and Gynecology*. 2004; 103 (4): 698–709.
20. Salehi L., Rahimzadeh M., Molaei E., Zaheri H., Esmaelzadeh-Saeieh S. The relationship among fear and anxiety of COVID-19, pregnancy experience, and mental health disorder in pregnant women: A structural equation model = *Brain and Behavior*. 2020; 10 (11): e 1835.
21. Silaev K. A., Manukhin I. B., Sinchikhin S. P. Preventive preparation for childbirth: new about the old. *As-trakhan Medical Journal*. 2016; 11 (4): 43–50. (In Russ.).
22. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. P., Gotsch F., Hassan S., Erez O., Chaiworapongsa T., Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006; 113 (s3): 17–42.
23. Gonçalves L. F., Chaiworapongsa T., Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research*. 2002; 8 (1): 3–13.

Информация об авторах

А.И. Пашов, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия, e-mail: pachov@mail.ru.

С.П. Синчихин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: doc_sinchihin@mail.ru.

И.В. Реверчук, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии и нейронаук лечебного факультета, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия, e-mail: bios@reverchuk.com.

А.П. Горбунов, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия, e-mail: gbv_39-56@mail.ru.

М.Г. Степанцова, студент медицинского института лечебного факультета, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия, e-mail: mashutaditho@gmail.com.

В.В. Рачковская, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия, e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru.

Information about the authors

A.I. Pashov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, e-mail: pachov@mail.ru.

S.P. Sinchikhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: doc_sinchihin@mail.ru.

I.V. Reverchuk, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, e-mail: bios@reverchuk.com.

A.P. Gorbunov, assistant of the Department, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, e-mail: gbv_39-56@mail.ru.

M.G. Stepantsova, student of the Medical Institute, Faculty of Medicine, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, e-mail: mashutaditho@gmail.com.

V.V. Rachkovskaya, postgraduate student of the department, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia, e-mail: Losevavaleria2104@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 14.09.2022; одобрена после рецензирования 29.10.2022; принята к публикации 16.12.2022.

The article was submitted 14.09.2022; approved after reviewing 29.10.2022; accepted for publication 16.12.2022.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.017.1

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.31.40

14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА

***Елена Викторовна Тибирькова, Элеонора Борисовна Белан,
Анастасия Александровна Желтова, Татьяна Леонтьевна Садчикова**
Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Важную роль в поддержании антигенного гомеостаза организма играет иммунологическая толерантность, под которой понимают состояние ареактивности в отношении того или иного антигена, возникающее в результате предшествующего контакта с этим антигеном. Наиболее важна для человека толерантность к собственным антигенам (ауто толерантность), так как неотвечаемость системы иммунитета на собственные антигены предохраняет организм от аутоагрессии. Механизмы иммунной системы, позволяющие блокировать агрессию против собственных клеток и тканей, условно поделены на центральные и периферические. Центральная толерантность индуцируется в центральных органах иммуногенеза (тимусе и костном мозге) и ограничивает аутореактивность Т- и В-лимфоцитов. В дополнение к центральной существует несколько уровней периферической толерантности (подавление потенциально аутореактивных Т- и В-клеток в периферических тканях). На каждом уровне действуют свои молекулярные и клеточные механизмы.

Особый вид толерантности наблюдается у матери к антигенам плода в период его вынашивания.

Ареактивность к чужеродным антигенам (искусственную иммунологическую толерантность) можно индуцировать различными способами. Искусственная толерантность бывает двух видов: высокодозная и низкодозная. Индукция такой толерантности имеет большое практическое значение, она используется для решения многих важных проблем медицины, таких как пересадка органов и тканей, подавление аутоиммунных реакций, лечение аллергических заболеваний.

Ключевые слова: гомеостаз, иммунологическая толерантность, клональная делеция, клональная анергия, Т-регуляторные клетки, аллерген-специфическая иммунотерапия

Для цитирования: Тибирькова Е. В., Белан Э. Б., Желтова А. А., Садчикова Т. Л. Роль иммунологической толерантности в поддержании гомеостаза // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 31–40. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.31.40.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL TOLERANCE IN MAINTAINING HOMEOSTASIS

Elena V. Tibirkova, Eleonora B. Belan, Anastasiya A. Zheltova, Tat'yana L. Sadchikova
Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Immunological tolerance plays an important role in maintaining the antigenic homeostasis of the body. Immunological tolerance is a state of areactivity with an antigen that occurs as a result of the previous contact with this antigen. The most important thing for a person is tolerance to own antigens (autotolerance) since the non-response of the immune system to own antigens protects the body from autoaggression. The mechanisms of the immune system that allow blocking aggression against own cells and tissues are divided into central and peripheral. Central tolerance is induced in the central organs of immunogenesis (thymus and

* © Тибирькова Е. В., Белан Э. Б., Желтова А. А., Садчикова Т. Л., 2022

bone marrow) and limits the autoreactivity of T- and B-lymphocytes. In addition to the central one, there are several levels of peripheral tolerance (suppression of potentially autoreactive T- and B-cells in peripheral tissues). Each level has its own molecular and cellular mechanisms.

A special type of tolerance is observed at mother to fetal antigens during its gestation.

Areactivity to foreign antigens (artificial immunological tolerance) can be induced in various ways. There are two types of artificial tolerance: high-dose and low-dose. The induction of such tolerance has great practical importance. It is used to solve many important medical problems, such as organ and tissue transplantation, suppression of autoimmune reactions, and treatment of allergic diseases.

Keywords: homeostasis, immunological tolerance, clonal deletion, clonal anergia, T-regulatory cells, allergen-specific immunotherapy

For citation: Tibirkova E. V., Belan E. B., Zheltova A. A., Sadchikova T. L. The role of immunological tolerance in maintaining homeostasis. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 31–40. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.31.40. (In Russ.).

Введение. Реакция организма на присутствие генетически чужеродного материала реализуется в двух основных направлениях, обусловленных не только происхождением, но и патогенностью антигена. Если инфекция, опухолевая ткань однозначно требуют активной реакции иммунной системы, направленной на их элиминацию, то контакт с непатогенным материалом (пищевые антигены, пыльца растений и т.д.), а также с собственными структурами не только не требует подобной реакции, но в физиологических условиях препятствует ее развитию. Вместе с тем такая ареактивность не является генетически обусловленным феноменом, а представляет собой особую форму иммунного ответа – иммунологическую толерантность (ИТ), заключающуюся в специфической индуцированной неответственности на антиген.

Феномен ИТ строго специфичен, и полноценный ответ к другим антигенам, в отличие от иммуносупрессии, сохраняется в полной мере.

Как развитие иммунного ответа против непатогенных антигенов, так и ИТ к инфекционным и опухолевым антигенам ассоциируются с риском развития патологических состояний и/или ухудшением течения имеющейся патологии.

Фундамент для изучения ИТ был заложен в середине XX века работами Ф. Бернета, в которых исследователь сформулировал представление о «своем» и «не своем» [1]. В соответствии с клонально-селекционной теорией «свое» – это комплекс макромолекул, который находился в контакте с иммунной системой в период ее становления. В результате того, что незрелые лимфоциты реагируют на связывание их антигенраспознающего рецептора не активацией, как зрелые клетки, а гибелью, в процессе онтогенеза происходит гибель (делеция) клонов, специфичных к аутоантигенам. Это и обеспечивает состояние ауто толерантности.

П. Медавар экспериментально подтвердил теоретические разработки Ф. Бернета: индуцировал у мышей толерантность к аллогенному кожному лоскуту после введения новорожденным лимфоидных клеток от линии-донора трансплантата (1953 г.). В 1960 г. Ф. Бернету и П. Медавара за открытие и истолкование явления ИТ была присуждена Нобелевская премия.

Дальнейшие эксперименты по воспроизведению толерантности дали понимание того факта, что явление специфической ареактивности представляет собой физиологически нормальный процесс, направленный на предотвращение развития иммунных реакций против собственных антигенов (естественная ИТ) и многих других безвредных антигенов, попадающих в организм с воздухом, пищей и т.д. (искусственная ИТ). В то же время необходим эволюционно приемлемый компромисс между толерантностью и эффективной защитой от патогенов, так как недостаточная толерантность выражается в аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) и репродуктивных проблемах, а недостаточная защита – в хронических инфекциях и злокачественных опухолях.

Естественная ИТ и ее механизмы. Неответственность иммунной системы на «свои» антигены при сохранении способности к иммунному ответу на «чужие» названа естественной толерантностью. Ключевые ее механизмы представлены клональной делецией («выбраковка» клона сенсibilизированных лимфоцитов) и клональной анергией (супрессия активности без удаления клона). Нарушение любого из этих процессов приводит к срыву толерантности и, как следствие, развитию патологической аутоиммунной реакции.

Механизмы центральной ИТ. Делеционный механизм ИТ формируется в центральных органах иммунной системы (тимусе, костном мозге) и обозначается как центральный. Центральная ИТ является ведущим механизмом естественной толерантности [2]. Принято разделять центральную Т-клеточную и В-клеточную толерантность.

Преобладающим механизмом центральной Т-клеточной толерантности является негативная селекция [3]. Суть негативной селекции заключается в том, что клоны Т-лимфоцитов, прошедшие положительную селекцию и рестриктированные по белкам основного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex (МНС)), которые имеют Т-клеточные рецепторы (ТКР), высокоаффинные к комплексам «собственный пептид-белок МНС» на поверхности дендритных клеток и клеток эпителия тимуса, погибают в результате апоптоза.

Клональная делеция аутореактивных Т-лимфоцитов осуществляется также с помощью другого механизма – рецепторного редактирования. В его основе лежит реаранжировка (перестройка) фрагментов, образующих функциональные гены, кодирующие переменные домены ТКР, высокоаффинные к собственным пептидам организма. Она происходит в незрелых Т-лимфоцитах мезенхимы тимуса при распознавании этих пептидов на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК). Если образующийся в результате генетической реаранжировки ТКР утрачивает специфичность к собственному пептиду, то такой клон Т-лимфоцитов выживает. Если аффинность ТКР вследствие рецепторного редактирования существенно не изменяется, клетка вступает в апоптоз и погибает.

Центральная В-клеточная толерантность также формируется за счет клональной делеции аутореактивных клонов незрелых В-лимфоцитов в костном мозге. Главным механизмом в данном случае является рецепторное редактирование, а роль негативной селекции, в отличие от центральной Т-клеточной толерантности, второстепенна [3].

Механизмы периферической ИТ. В тимусе и костном мозге представлена лишь часть белков, свойственных данному организму. Следовательно, часть аутоспецифичных клонов клеток не может быть подвергнута делеции внутри центральных органов иммунной системы по причине отсутствия в их внутренней среде соответствующих антигенов. Поэтому существуют периферические механизмы поддержания толерантности [4, 5].

Под периферической толерантностью понимают комплекс механизмов, реализующихся за пределами центральных органов иммунной системы и обеспечивающих поддержание ареактивности клонов Т- и В-лимфоцитов к определенным антигенам. Можно выделить несколько таких механизмов: физическое ограничение (секвестрация) антигенов с помощью гистогематических барьеров; наличие регуляторных иммунных клеток, подавляющих развитие выраженного иммунного и воспалительного ответов; формирование анергии лимфоцитов – неспособности активироваться после распознавания антигена из-за отсутствия костимулирующих сигналов [6].

Известно, что определенные органы (головной и спинной мозг, глаза, щитовидная железа, яички) развиваются и функционируют за физиологическими барьерами, относительно непроницаемыми для иммунокомпетентных клеток. В связи с этим при созревании иммунной системы антигены таких тканей не контактируют с лимфоцитами и не происходит элиминации соответствующих клонов клеток. Поэтому «забарьерные» органы воспринимаются иммунной системой как чужие, однако не отторгаются вследствие индукции ИТ, предохраняющей ткань от иммунного повреждения (иммунная привилегия). Это возможно благодаря наличию гистогематического барьера; регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины; Fas-лиганда (FasL) на клетках иммунопривилегированных тканей. FasL – это молекула, связывающаяся с рецептором Fas, имеющимся практически на всех клетках организма, в том числе на Т-лимфоцитах. В клетке, рецептор Fas которой связался с FasL, индуцируется программа клеточной гибели – апоптоз. В результате попавшие в иммунопривилегированные ткани лимфоциты погибают посредством апоптоза, индуцированного через Fas-FasL взаимодействие [6].

Важным механизмом периферической толерантности является супрессорная толерантность, осуществляемая регуляторными CD4+Т-лимфоцитами. Эти клетки имеют фенотип CD4+25+FoxP3+ и обладают супрессорной активностью по отношению к эффекторным Т-лимфоцитам той же специфичности (Th1, CD8+цитотоксическим лимфоцитам), а также по отношению к дендритным клеткам, которые осуществляют представление антигенов и активацию Т-клеток, распознающих этот антиген [7]. Существуют как минимум два механизма супрессии, осуществляемой Т-регуляторными лимфоцитами: прямой, при непосредственном контакте между этими клетками и эффекторными Т-лимфоцитами той же специфичности, и дистанционный, который осуществляется на расстоянии с помощью цитокинов (IL-10, TGF-β, IL-35 и др.). При прямом механизме супрессии Т-регуляторные

лимфоциты, взаимодействуя с эффекторными Т-лимфоцитами, выделяют гранзим В, вызывающий апоптоз этих клеток [3].

Установлено, что в инициации иммунологической реакции, помимо взаимодействия ТКР с молекулой МНС и ее пептидом, принимает участие большой ряд молекул коактивации [8]. Полная активация Т-клеток возможна только при взаимодействии и работе двух отдельных, но синергетических сигналов. Первый сигнал заключается в том, что поставляемые через ТКР антигены представляют себя и несут ответственность за специфичность иммунного ответа. Второй, или костимуляторный, сигнал – антигеннеспецифический, однако от него зависит характер направленности иммунного ответа. Многие Т-клеточные молекулы могут служить в качестве рецепторов для костимуляторных сигналов. Вместе с тем наибольшее значение имеют молекулы CD28 [9]. CD28 имеет два известных лиганда – В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86), оба из которых экспрессированы, прежде всего, на активированных АПК. Молекулы В7-1 и В7-2, связываясь с CD28, обеспечивают активацию иммунного ответа. Помимо основного пути передачи второго костимуляционного сигнала CD28/В7, существуют и вспомогательные пути, которые реализуются через парное взаимодействие дополнительных молекул на мембранах Т-хелперных лимфоцитов и АПК. При активации костимуляционного пути CD40-CD40L повышается экспрессия молекул В7 на АПК и усиливается выделение провоспалительных цитокинов, которые активируют Т-клетки [10]. Если в качестве АПК выступает В-клетка, то, помимо передачи дополнительного костимуляционного сигнала на Т-хелпер, активация CD40-CD40L-пути влияет и на сам В-лимфоцит. В результате такого взаимодействия происходит интенсивный обмен информацией между клетками с последующей стимуляцией АПК, то есть самого В-лимфоцита [11].

При отсутствии костимуляторных сигналов Т-клетки, сталкиваясь с антигеном, подвергаются неудачной активации. Они не вырабатывают заметного количества цитокинов и не делятся, а вместо этого перестают отвечать на запросы соответствующей стимуляции на срок до нескольких недель, то есть возникает анергия, или подвергаются запрограммированной клеточной смерти – апоптозу [4, 5]. В-лимфоциты становятся анергичными, когда они контактируют с антигеном, не получая костимулирующего сигнала от Т-хелперов [3]. Анергичные В-лимфоциты достаточно быстро вступают в апоптоз и погибают. Таким образом, предотвращается синтез антител против собственных антигенов.

Толерантность матери к антигенам плода. Интересный биологический феномен представляет взаимное неотторжение организма матери и плода при беременности. Он обусловлен не только формированием механического барьера и изменением гормонального статуса женщины, но и особой перестройкой работы иммунной системы, направленной на возникновение взаимной толерантности к антигенам друг друга.

Так, трофобласт не выступает в качестве абсолютного барьера между матерью и плодом, и фетальные клетки крови могут проникать через плаценту и обнаруживаться в крови матери, хотя и в очень малых количествах. Трофобласт не экспрессирует белки МНС классов I и II. Цитотрофобласт защищен от НК-клеток в силу экспрессии «неклассических» с ограниченным полиморфизмом молекул МНС-I, относимых к подклассу HLA-G. Этот белок не участвует в презентации антигенов, зато распознает два основных ингибирующих рецептора НК-клеток – KIR1 и KIR2, связывается с ними и ингибирует НК-киллинг. Отмечено подавление под влиянием HLA-G способности цитотоксических лимфоцитов секретировать IFN- γ и усиливать секрецию TGF- β [12].

Срыв ИТ к антигенам плода способствует осложненному течению беременности вплоть до ее прерывания [13].

Дезорганизация иммунного баланса в системе «мать – плод» в силу различных патологических процессов может вести к нарушению развития иммунной системы у ребенка и увеличивать риск алергопатологии [14].

Искусственная ИТ. Искусственная ИТ может иметь как физиологическое, так и патогенетическое значение [15]. Активно функционирующие механизмы толерантности необходимы для предупреждения иммунных реакций в ответ на многие безвредные антигены, попадающие в организм с воздухом, пищей и действующие на слизистую оболочку дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Так, оральная толерантность – отсутствие местного и системного иммунного ответа на поступление антигенов, например, пищевых. Аналогичный, но более локальный процесс регулирует ответ на комменсальную бактериальную флору в толстом кишечнике. Сегодня известно, что нарушение толерантности к пищевым белкам может привести к развитию пищевой аллергии и целиакии, а активный иммунный ответ против собственной микрофлоры чреват воспалительными заболеваниями кишечника – болезнью Крона и язвенным колитом. В то же время иммунная система должна поддерживать баланс между толерантностью и выработкой защитного иммунного ответа на фоне постоянных контактов с

потенциально патогенными и непатогенными микроорганизмами (например, симбиотическими бактериями) и другими антигенами (например, пищевыми). «Терпимость» системы иммунобиологического надзора к антигенам патогенных микробов и опухолей (патологическая толерантность) является общей стратегией их выживания.

Толерантность к растворимым антигенам индуцируется в двух дозовых интервалах толерогена (высоко- и низкодозная толерантность). Высокодозную толерантность вызывают введением больших количеств высококонцентрированного антигена, что вызывает гибель реактивных к нему лимфоцитов в результате апоптоза или анергии. Низкодозная толерантность, наоборот, вызывается очень малым количеством высокомолекулярного антигена. Она может быть обусловлена активацией Т- или В-клеток-супрессоров, подавляющих иммунную реакцию [3]. Типичным примером низкодозной ИТ является грудное вскармливание (в норме до 4–6 месяцев жизни), когда иммунная система ребенка контактирует с чужеродными пищевыми антигенами, присутствующими в грудном молоке в следовых количествах. По мере введения прикорма количество пищевых антигенов значительно увеличивается и начинает формироваться высокодозная ИТ.

Искусственная ИТ может быть медицинской целью [15]. Некоторые способы индукции ИТ применимы для предотвращения отторжения чужеродных трансплантатов, а также лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Стратегии индукции толерантности при пересадке органов. Трансплантация может быть успешной только при развитии ИТ организма-реципиента к антигенам трансплантата, в противном случае на тех или иных сроках после операции происходит отторжение пересаженных тканей. Совершенствование схем медикаментозной иммуносупрессии помогло снизить риск развития данного осложнения, однако это полностью не решило проблему отторжения, а токсичность и побочные эффекты, связанные с приемом иммуносупрессантов, вынуждают обращаться к новым методам лечения, основанным на формировании толерантности к пересаженному органу.

Исторически сложилось две стратегии индукции толерантности при трансплантации органов – путем использования либо только центральной толерантности, либо только активной периферической толерантности [16]. Индукция центральной толерантности предполагает постоянное присутствие АПК донора в тимусе реципиента, которое воссоздается заселением костного мозга реципиента стволовыми гемопоэтическими клетками донора при пересадке органа совместно с пересадкой костного мозга или выделенных из него гемопоэтических стволовых клеток. Пересадка донорских гемопоэтических клеток предполагает наличие свободных ниш в костном мозге реципиента, иначе они не приживутся и через некоторое время погибнут [17, 18]. Ниши принято освобождать методами миелоаблативной терапии путем облучения и тяжелой химиотерапии. Такая стратегия в клинике реализована при пересадке аллогенного костного мозга больным с онкологическими заболеваниями крови. Между тем этот способ оказался не применим при трансплантации солидных органов из-за высокой смертности реципиентов при использовании сублетального облучения и химиотерапии.

Создание активной периферической толерантности как наиболее перспективной стратегии для обеспечения длительного выживания реципиентов без иммуносупрессии связано с использованием в трансплантологии особого пула Т-лимфоцитов, несущих маркеры CD4CD25FoxP3, – Т-регуляторных клеток. Многочисленные исследования показали способность Т-регуляторных клеток к продлению выживания аллотрансплантата, что объясняется предотвращением пролиферации эффекторных клеток как путем прямого взаимодействия и элиминации антигенспецифичных клонов, так и путем создания условий для регуляции профиля цитокинов, при котором супрессировались и антиген-неспецифичные клоны [19, 20, 21].

Индукция ИТ при лечении АИЗ. В настоящее время для лечения АИЗ применяется широкий спектр иммуносупрессивных препаратов, аппаратных методов гемокоррекции и клеточной терапии. Все препараты четко распределены по линиям терапии, при этом необходимо соблюдать очередность их применения с быстрым «переключением» на следующую линию при неэффективности предыдущей. В контексте данной статьи важно отметить роль клеточной регуляторной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Одним из первых клеточных субстратов для лечения АИЗ стали мезенхимальные стволовые клетки (МСК). В исследованиях было показано, что терапия МСК позволяет добиться замедления Т-клеточного ответа на стимуляцию ауто- и аллоантигенами, митогенами и микроорганизмами *in vitro*, уменьшения экспрессии CD4+ активационных маркеров, CD25+, CD38+, CD69 и снижения Т-клеточной активации *in vivo*. МСК способствуют увеличению содержания Т-регуляторных клеток, снижению пролиферации В-лимфоцитов и подавлению продукции IFN- γ , IL-4, 10 [22, 23].

В настоящее время исследователи отводят Т-регуляторным лимфоцитам CD4+CD25+FoxP3+ ключевую роль в поддержании толерантности иммунной системы за счет подавления пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, ингибции активности естественных киллеров, макрофагов и В-клеток [24].

Имеется убедительный опыт, свидетельствующий о возможности увеличения числа Т-регуляторных клеток, выделенных из крови пациентов, с помощью культивирования *ex vivo* [25]. Важно отметить, что данные клетки являются стабильным долгоживущим субстратом с хорошими супрессорными свойствами. При этом введение подобных клеток позволяет добиться значимого роста их числа в периферической крови с целью коррекции АИЗ.

Первая ауто-ТГСК была проведена в 1993 г. для лечения пациента со склеродермией [26]. В настоящее время как ауто-, так и алло-ТГСК широко используется при терапии АИЗ. При ауто-ТГСК целью является «перезагрузка» иммунной системы с восстановлением ИТ, а при алло-ТГСК – «замена» иммунной системы с формированием эффекта «трансплантат против аутоиммунитета».

К перспективным направлениям относят применение ТГСК при аутоиммунных гематологических (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения), ревматических (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, системный васкулит) и неврологических (рассеянный склероз, миастения и др.) заболеваниях [24].

Аллерген-специфическая иммунотерапия. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является способом лечения аллергических заболеваний с IgE-опосредованным механизмом развития. Суть его состоит в том, что в организм пациента вводится последовательно аллерген, к которому выявлена гиперчувствительность с помощью кожных тестов или лабораторных исследований и который признан ответственным за клинические проявления аллергического заболевания. Так, у пациента вырабатывается толерантность к естественной экспозиции данного аллергена – специфическая гипосенсибилизация. Этот способ терапии приводит к иммунологически опосредованному снижению чувствительности к действию аллергена [27].

Эффект АСИТ реализуется через следующие основные иммунологические механизмы: уменьшение эозинофилии, подавление ранней фазы аллергической реакции, изменение соотношения Т-хелперов (Th1 и Th2) [28, 29, 30]. Известно, что в зависимости от условий, например, преобладания цитокинов определенного профиля, развитие иммунного ответа может пойти по одному из двух путей – Th1- или Th2-зависимому. Под влиянием IL-12 и IFN- γ АПК запускают дифференцировку наивных Th (Th0) в Th1-клетки. Преобладание IL-4, IL-5 и IL-13 стимулирует дифференцировку Th2. Развитие Th1-зависимого иммунного ответа инициирует развитие острого воспаления и активного синтеза антител. Th2-зависимый иммунный ответ обычно сопровождается развитием аллергического воспаления и синтезом аллерген-специфических IgE. После первого года АСИТ значительно возрастает доля Th0, после второго года – уровень Th1-клеток, которые начинают преобладать над Th2.

Treg-клетки играют основную роль в иммунологической реализации механизма АСИТ, они оказывают значительное влияние на подавление Th2-ответа [29, 30]. Одним из механизмов, с помощью которого это происходит, является увеличение производства специфических антител IgG, в первую очередь, подтипа IgG4. Если продукция антител класса IgE против безвредных при обычных условиях антигенов может вызывать аллергические реакции, то продукция IgG, специфичных для того же антигена, может приводить к тому, что аллерген-специфические IgG выступают в роли антагонистов IgE и блокируют развитие вызываемого ими аллергического воспаления. Переключение синтеза IgE плазматическими клетками на IgG4 у больных аллергией осуществляется при обязательном участии IL-10 – одного из основных супрессорных медиаторов Treg-клеток [28, 31]. При этом уровень IgG4 антител зависит от содержания в крови IL-10. Важным свойством толерогенной активности IL-10 является также его способность подавлять экспрессию МНС-II и костимулирующих молекул на АПК, что блокирует дальнейшее развитие иммунного ответа на антиген [31].

АСИТ индуцирует выработку IL-12, которая имеет обратную зависимость от продукции IL-4, а также способствует продукции Th1-лимфоцитами IFN- γ , который, в свою очередь, стимулирует выработку В-лимфоцитами антител класса IgG. TGF- β также является медиатором Т-регуляторных клеток, выработка которого индуцируется в результате АСИТ. TGF- β вызывает подавление клеточного ответа по Th2-типу, уменьшая продукцию IL-5 и предотвращая индуцированную экспозицией аллергена эозинофилию и аллергическое воспаление [28, 32].

Заключение. Таким образом, иммунологическая толерантность играет существенную роль в поддержании гомеостаза организма. Выработка толерантности предполагает четко координированное взаимодействие центральных и периферических органов иммуногенеза, с помощью которых

в организме создаются условия для формирования соответственно центральной и периферической толерантности. Состояние иммунологической толерантности можно воспроизвести искусственно различными способами, некоторые из которых применимы в медицине с целью эффективной борьбы с отторжением трансплантата, подавления аутоиммунных реакций и лечения аллергических заболеваний.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Burnet F. M., Fenner F. The Production of Antibodies. 2nd ed. New York : Macmillan, 1949. 142 p.
2. Hogquist K. A., Baldwin T. A., Jameson S. C. Central tolerance : learning self-control in the thymus // Nature reviews. Immunology. 2005. Vol. 5, no. 10. P. 772–782.
3. Супрун Е. Н. Иммунологическая толерантность : от истории к практике // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2013. Т. 3, № 34. С. 29–36.
4. Mueller D. L. Mechanisms maintaining peripheral tolerance // Nature immunology. 2010. Vol. 11, no. 1. P. 21–27.
5. Xing Y., Hogquist K. A. T-cell tolerance : central and peripheral // Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2012. Vol. 4, no. 6. a006957.
6. Зорников Д. Л., Литусов Н. В., Новоселов А. В. Иммунопатология. Екатеринбург : Издательство УГМУ, 2017. 36 с.
7. Walker L. S. Treg and CTLA-4 : two intertwining pathways to immune tolerance // Journal of autoimmunity. 2013. Vol. 45. P. 49–57.
8. Chung C. Y., Ysebaert D., Berneman Z. N., Cools N. Dendritic cells : cellular mediators for immunological tolerance // Clinical and developmental immunology. 2013. Vol. 2013, article ID 972865. 8 p.
9. Vogel I., Kasran A., Cremer J., Kim Y. J., Boon L., Van Gool S. W., Ceuppens J. L. CD28/CTLA-4/B7 costimulatory pathway blockade affects regulatory T-cell function in autoimmunity // European journal of immunology. 2015. Vol. 45, no. 6. P. 1832–1841.
10. Ford M. L., Larsen C. P. Translating costimulation blockade to the clinic : lessons learned from three pathways // Immunological reviews. 2009. Vol. 229, no. 1. P. 294–306.
11. Pilat N., Sayegh M. H., Wekerle T. Costimulatory pathways in transplantation // Seminars in immunology. 2011. Vol. 23, no. 4. P. 293–303.
12. Шабалова Н. Н. Иммунологические механизмы обеспечения репродукции и последствия их нарушения // Педиатр. 2012. Т. 3, № 2. С. 95–103.
13. Williams Z. Inducing tolerance to pregnancy // The New England journal of medicine. 2012. Vol. 367, no. 12. P. 1159–61.
14. Белан Э. Б., Гавриков Л. К., Касьянова А. С., Хлынова Н. А., Садчикова Т. Л., Гутов М. В. Атопический дерматит у детей : пре- и перинатальные факторы риска // Российский аллергологический журнал. 2012. № 2. С. 19–22.
15. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance // Clinical biochemistry. 2016. Vol. 49, no. 4–5. P. 324–328.
16. Артамонов С. Д., Онищенко Н. А., Башкина Л. В., Сускова В. С., Крашенинников М. Е., Никольская А. О., Великий Д. А. Система ауто толерантности и ее функционирование при трансплантации аллогенных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12, № 3. С. 121–128.
17. Bhattacharya D., Rossi D. J., Bryder D., Weissman I. L. Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without host conditioning // The Journal of experimental medicine. 2005. Vol. 203, no. 1. P. 73–85.
18. Czechowicz A., Kraft D., Weissman I. L., Bhattacharya D. Efficient Transplantation via Antibody-Based Clearance of Hematopoietic Stem Cell Niches // Science. 2007. Vol. 318, no. 5854. P. 1296–1299.
19. Joffre O., Santolaria T., Calise D., Al Saati T., Hudrisier D., Romagnoli P., van Meerwijk J. P. M. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3 regulatory T-lymphocytes // Nature medicine. 2008. Vol. 14. P. 88–92.

20. Lee M. K., Moore D. J., Jarrett B. P., Lian M. M., Deng S., Huang X., Markmann J. W., Chiaccio M., Barker C. F., Caton A. J., Markmann J. F. Promotion of Allograft Survival by CD4+CD25+ Regulatory T-Cells: Evidence for In Vivo Inhibition of Effector Cell Proliferation // *Journal of Immunology*. 2004. Vol. 172, no. 11. P. 6539–6544.
21. Wood K. J., Sakaguchi S. Regulatory T-cells in transplantation tolerance // *Nature reviews. Immunology*. 2003. Vol. 3. P. 199–210.
22. Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S., Lotfi J., Alimoghaddom K., Talebian F., Hooshmand F., Ghavamzadeh A., Nikbin B. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study // *Iranian journal of immunology*. 2007. Vol. 4, no. 1. P. 50–57.
23. Zhang L., Bertucci A. M., Ramsey-Goldman R., Burt R. K., Datta S. K. Regulatory T cell (Treg) subsets return in patients with refractory lupus following stem cell transplantation and TGF-beta-producing CD8+ Treg cells are associated with immunological remission of lupus // *The Journal of immunology*. 2009. No. 183. P. 6346–6358.
24. Киргизов К. И., Скоробогатова Е. В., Волкова Э. Ю., Пилия С. В., Благодравова О. Л., Пристанскова Е. А., Константинова В. В., Сидорова Н. В., Бембева Р. Ц., Бологов А. А. Аутоиммунные заболевания у детей : чему может научить опыт детских гематологов-онкологов? // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014. № 4. С. 55–70.
25. Peters J. H., Hilbrands L. B., Koenen H. J., Joosten I. Ex vivo generation of human alloantigen-specific regulatory T cells from CD4(pos)CD25(high) T cells for immunotherapy // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, no. 5. e2233.
26. Burt R. K., Oyama Y., Traynor A., Quigley K., Brush M., Rodriguez J., Barr W. G. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores : is neoangiogenesis occurring // *Bone marrow transplantation*. 2003. Vol. 32, no. 1. P. 65–67.
27. Ильина Н. И., Феденко Е. С., Курбачева О. М., Латышева Т. В., Гудима Г. О. Глобальное бремя аллергии // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 4. С. 85–89.
28. Федоров А. С., Литвинова Л. С., Бут-Гусаим В. И., Литвиненко С. Н. Аллерген-специфическая иммунотерапия : терапевтические вакцины для аллергических заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17, № 5. С. 407–422.
29. Akdis M., Akdis C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy : Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014. Vol. 133. P. 621–631.
30. Durham S. R. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases // *Clinical medicine (London, England)*. 2006. Vol. 6, no. 4. P. 348–351.
31. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens : role of IL-10 and Tregs // *The Journal of clinical investigation*. 2014. Vol. 124, no. 11. P. 4678–4680.
32. Галицкая М. А., Курбачева О. М. Современные представления о роли врожденного и приобретенного иммунитета при бронхиальной астме // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, № 6. С. 7–17.

References

1. Burnet F. M., Fenner F. *The Production of Antibodies*. 2nd ed. New York: Macmillan; 1949. 142 p.
2. Hogquist K. A., Baldwin T. A., Jameson S. C. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nature reviews. Immunology*. 2005; 5 (10): 772–782.
3. Suprun E. N. Immunological tolerance: from history to practice. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and immunology in Pediatrics*. 2013; 3 (34): 29–36. (In Russ.).
4. Mueller D. L. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nature immunology*. 2010; 11 (1): 21–27.
5. Xing Y., Hogquist K. A. T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2012; 4 (6): a006957.
6. Zornikov D. L., Litusov N. V., Novoselov A. V. *Immunopathology*. Yekaterinburg: USMU; 2017. 36 p. (In Russ.).
7. Walker L. S. Treg and CTLA-4: two intertwining pathways to immune tolerance. *Journal of autoimmunity*. 2013; 45: 49–57.
8. Chung C. Y., Ysebaert D., Berneman Z. N., Cools N. Dendritic cells: cellular mediators for immunological tolerance. *Clinical and developmental immunology*. 2013; 2013 (article ID 972865): 8 p.
9. Vogel I., Kasran A., Cremer J., Kim Y. J., Boon L., Van Gool S. W., Ceuppens J. L. CD28/CTLA-4/B7 costimulatory pathway blockade affects regulatory T-cell function in autoimmunity. *European journal of immunology*. 2015; 45 (6): 1832–1841.
10. Ford M. L., Larsen C. P. Translating costimulation blockade to the clinic: lessons learned from three pathways. *Immunol. Rev*. 2009; 229 (1): 294–306.
11. Pilat N., Sayegh M. H., Wekerle T. Costimulatory pathways in transplantation. *Seminars in immunology*. 2011; 23 (4): 293–303.
12. Shabalova N. N. Immunologic mechanisms supporting reproduction and consequences of their impairment. *Pediatr = Pediatrician*. 2012; 3 (2): 95–103. (In Russ.).
13. Williams Z. Inducing tolerance to pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2012; 367 (12): 1159–1161.
14. Belan E. B., Gavrikov L. K., Kas'yanova A. S., Khlynova N. A., Sadchikova T. L., Gutov M. V. Atopic dermatitis in children: pre- and perinatal risk factors. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2012; 2: 19–22. (In Russ.).

15. Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance. *Clinical biochemistry*. 2016; 49 (4-5): 324–328.
16. Artamonov S. D., Onishchenko N. A., Bashkina L. V., Suskova V. S., Krashennnikov M. E., Nikol'skaya A. O., Velikiy D. A. The system of autotolerance and its functioning in allogenic organ transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2010; 12 (3): 121–128. (In Russ.).
17. Bhattacharya D., Rossi D. J., Bryder D., Weissman I. L. Purified hematopoietic stem cell engraftment of rare niches corrects severe lymphoid deficiencies without host conditioning. *The Journal of experimental medicine*. 2005; 203 (1): 73–85.
18. Czechowicz A., Kraft D., Weissman I. L., Bhattacharya D. Efficient Transplantation via Antibody-Based Clearance of Hematopoietic Stem Cell Niches. *Science*. 2007; 318 (5854): 1296–1299.
19. Joffre O., Santolaria T., Calise D., Al Saati T., Hudrisier D., Romagnoli P., van Meerwijk J. P. M. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4+CD25+Foxp3 regulatory T-lymphocytes. *Nature medicine*. 2008; 14: 88–92.
20. Lee M. K., Moore D. J., Jarrett B. P., Lian M. M., Deng S., Huang X., Markmann J. W., Chiaccio M., Barker C. F., Caton A. J., Markmann J. F. Promotion of Allograft Survival by CD4+CD25+ Regulatory T-Cells: Evidence for In Vivo Inhibition of Effector Cell Proliferation. *Journal of Immunology*. 2004; 172 (11): 6539–6544.
21. Wood K. J., Sakaguchi S. Regulatory T-cells in transplantation tolerance. *Nature reviews. Immunology*. 2003; 3: 199–210.
22. Mohyeddin Bonab M., Yazdanbakhsh S., Lotfi J., Alimoghaddom K., Talebian F., Hooshmand F., Ghavamzadeh A., Nikbin B. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. *Iranian journal of immunology*. 2007; 4 (1): 50–57.
23. Zhang L., Bertucci A. M., Ramsey-Goldman R., Burt R. K., Datta S. K. Regulatory T cell (Treg) subsets return in patients with refractory lupus following stem cell transplantation and TGF-beta-producing CD8+ Treg cells are associated with immunological remission of lupus. *The Journal of immunology*. 2009; 183: 6346–6358.
24. Kirgizov K. I., Skorobogatova E. V., Volkova E. Yu., Piliya S. V., Blagonravova O. L., Pristanskova E. A., Konstantinova V. V., Sidorova N. V., Bembeeva R. Ts., Bologov A. A. Autoimmune diseases of children: what can be learned from the experience of pediatric hematologist and oncologists? *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2014; 4: 55–70. (In Russ.).
25. Peters J. H., Hilbrands L. B., Koenen H. J., Joosten I. Ex vivo generation of human alloantigen-specific regulatory T cells from CD4(pos)CD25(high) T cells for immunotherapy. *PLoS One*. 2008; 3 (5): e2233.
26. Burt R. K., Oyama Y., Traynor A., Quigley K., Brush M., Rodriguez J., Barr W. G. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with rapid improvement in skin scores: is neoangiogenesis occurring? *Bone marrow transplantation*. 2003; 32 (1): 65–67.
27. Il'ina N. I., Fedenko E. S., Kurbacheva O. M., Latysheva T. V., Gudima G. O. Global burden of allergy. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2013; 4: 85–89. (In Russ.).
28. Fedorov A. S., Litvinova L. S., But-Gusaim V. I., Litvinenko S. N. Allergen-specific immunotherapy: vaccines for allergic diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical immunology*. 2015; 17 (5): 407–422. (In Russ.).
29. Akdis M., Akdis C. A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 133: 621–631.
30. Durham S. R. Allergen immunotherapy (desensitisation) for allergic diseases. *Clinical medicine (London, England)*. 2006; 6 (4): 348–351.
31. Akdis C. A., Akdis M. Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *The Journal of clinical investigation*. 2014; 124 (11): 4678–4680.
32. Galitskaya M. A., Kurbacheva O. M. The modern view of the role of innate and adaptive immunity in bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2018; 15 (6): 7–17. (In Russ.).

Информация об авторах

Е.В. Тибирькова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: elena_tibirskova@mail.ru.

Э.Б. Белан, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

А.А. Желтова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: zheltovaa@yandex.ru.

Т.Л. Садчикова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии медико-биологического факультета, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: sadchikovatl@mail.ru.

Information about the authors

E.V. Tibirkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: elena_tibirkova@mail.ru.

E.B. Belan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

A.A. Zheltova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: zheltovaa@yandex.ru.

T.L. Sadchikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: sadchikovatl@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 02.06.2022; одобрена после рецензирования 02.11.2022; принята к публикации 21.11.2022.

The article was submitted 02.06.2022; approved after reviewing 02.11.2022; accepted for publication 21.11.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-056.52-055.2:618.1

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.41.46

**ПОДВЕРЖЕННОСТЬ И ПРИЧИНЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

*Анар Азам оглу Агаев, Арзу Фахреддин гызы Мехтиева, Айнур Гасан гызы Джафарова

¹Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Аннотация. Цель: изучить подверженность женщин репродуктивного возраста формированию избыточной массы тела и ожирению, а также причин, способствующих возникновению этих состояний. **Материалы и методы исследования.** При помощи опросника WHQ провели анкетирование среди женщин г. Баку. В анкеты был включен блок вопросов, отражающий состояние подверженности женщин избыточной массе тела и ожирению и способствующие им причины, а также потребность опрошенных в соответствующей информации. Проанализировано 1 748 анкет. **Результаты исследования.** Избыточная масса тела выявлена у $15,6 \pm 0,9$ % женщин, разные степени ожирения – у $25,5 \pm 1,0$ % ($p < 0,001$). Опрошенные выделили 13 основных причин формирования избыточной массы тела и ожирения, на 1 женщину с нормальной массой тела пришлось в среднем $2,06 \pm 0,21$ причин, на женщин с избыточной массой тела – $4,19 \pm 0,23$ причин ($p < 0,001$), на женщин с ожирением – $5,42 \pm 0,22$ причин ($p < 0,001$). Первая группа женщин высказала потребность в среднем в $2,51 \pm 0,28$ формах информации по контролю и коррекции избыточной массы тела и ожирения, вторая группа, соответственно, в $5,43 \pm 0,35$ формах ($p < 0,001$), третья группа – в $8,01 \pm 0,32$ формах. **Заключение.** Путем доступной разъяснительной работы на постоянной основе и соответствующем информационном обеспечении можно ограничить распространенность формирования избыточной массы тела и ожирения среди женщин. Необходима активизация органов родовспоможения по контролю и коррекции избыточной массы тела и ожирения среди женщин.

Ключевые слова: женщины, избыточная масса тела, ожирение, информация, коррекция

Для цитирования: Агаев А. А., Мехтиева А. Ф., Джафарова А. Г. Подверженность и причины формирования избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 41–46. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.41.46.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**EXPOSURE AND CAUSES
FORMATION OF OVERWEIGHT AND OBESITY
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

Anar A. Agaev, Arzu F. Mekhtieva, Aynura G. Dzhaфарова

¹Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

Abstract. The aim of work. To study the susceptibility of women of reproductive age to overweight and obesity and the reasons that contribute to the formation of these conditions. **Materials and methods.** With the help of the WHQ questionnaire, a survey was conducted among women in Baku. The questionnaires included a block of questions reflecting the state of women's susceptibility to overweight and obesity and the reasons contributing to them, as well as women's need for relevant information. 1748 questionnaires were

* © Агаев А. А., Мехтиева А. Ф., Джафарова А. Г., 2022

analyzed. **Research results.** Overweight was detected in $15,6 \pm 0,9$ % of women, with different degrees of obesity – in $25,5 \pm 1,0$ % ($p < 0,001$). Women in the questionnaires noted 13 main reasons for the formation of overweight and obesity, 1 woman with normal body weight accounted for an average of $2,06 \pm 0,21$ reasons, for women with overweight – $4,19 \pm 0,23$ reasons ($p < 0,001$), for women with obesity – $5,42 \pm 0,22$ reasons ($p < 0,001$). The first group of women expressed the need for an average of $2,51 \pm 0,28$ forms of information on the control and correction of overweight and obesity, the second group, respectively, $5,43 \pm 0,35$ forms ($p < 0,001$), the third group – $8,01 \pm 0,32$ forms. **Conclusion.** Accessible advocacy continuously and appropriate information provision can limit the prevalence of overweight and obesity among women. To this end, it is necessary to activate the obstetric organs to control and correct overweight and obesity among women.

Keywords: women, overweight, obesity, information, correction

For citation: Agayev A. A., Mekhtiyeva A. F., Jafarova A. G. Exposure and causes formation of overweight and obesity in women of reproductive age. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 41–46. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.41.46. (In Russ.).

Введение. Актуальность проблемы формирования избыточной массы тела (ИМТ) и ожирения обусловлена тем, что данные патологии, наряду с широкой распространенностью, увеличивают риск других заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, инсулиннезависимый сахарный диабет, обструктивная болезнь легких, артрит и рак.

На сегодняшний день ИМТ и ожирение приобрели характер пандемии. По данным ряда исследований, на долю лиц с ИМТ, страдающих ожирением, приходится почти 40 % всего населения планеты [1, 2, 3]. Ожирение представляет собой сложное заболевание многогранной этиологии, со своими собственными инвалидизирующими возможностями, патофизиологией и сопутствующими заболеваниями. Учитывая избыточную смертность, значительную заболеваемость и экономические последствия ожирения, это заболевание заслуживает серьезного внимания со стороны медицинского сообщества. Статус ожирения и признание его как заболевания имеет решающее значение для определения его лечения, возмещения расходов на лечение и разработки широкомасштабных вмешательств [4]. Ожирение оказывает пагубное влияние и на репродуктивное здоровье. Женщины с избыточным весом чаще страдают менструальной дисфункцией и ановуляцией, у них повышается риск бесплодия, увеличивается частота выкидышей и осложнений беременности. Кроме того, к рискам ожирения относят высокую вероятность рождения младенцев с более низкой оценкой по шкале Апгар, необходимость реанимационных мероприятий для новорожденных, высокую частоту гипокликемии и макросомии младенцев [5, 6]. В целом ИМТ и ожирение серьезно осложняют репродуктивную функцию женщин [7].

Однако в проблеме ИМТ и ожирения ряд вопросов требует специального изучения. Это касается как оценки достоверности методов расчетов ИМТ и ожирения [8, 9], так и действительной их роли в отягощении репродуктивного здоровья женщин [10, 11, 12].

В целях рациональной профилактики среди населения, включая и женщин, важно выявить причины, приводящие к увеличению массы тела, причем эти причины могут иметь региональную и этническую приуроченность [13, 14].

Цель: изучить формирование подверженности женщин репродуктивного возраста избыточной массе тела и ожирению и выяснить причины возникновения заболевания.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на основании анонимного социологического проспективного обследования женщин репродуктивного возраста, проживающих в городе Баку. Путем модифицирования вопросника WHQ M. Хантера была разработана азербайджанская версия анкеты [15], в которую было включено 98 вопросов, разделенных на 9 блоков. 3 блока включали в себя вопросы, отражающие антропометрические данные женщин и их возраст, уровень образования и степень медицинской информированности.

В исследование вошли дошкольные учреждения, школы и детские поликлиники Сабаильского, Ясамальского, Сабунчинского и Азизбекского районов г. Баку, где 4 000 анкет на азербайджанском и русском языках были розданы родителям женского пола. Отдача (сданные обратно анкеты) составила $71,0 \pm 0,7$ %, что составило 2 838 анкет, однако полностью заполненными оказались лишь $61,6 \pm 0,9$ % (1 748) анкет. Возраст опрошенных женщин колебался в пределах 16–47 лет, в исследование входили только азербайджанки. ИМТ был рассчитан по индексу Кетле [16]. Статистическая обработка результатов проведена с использованием критерия Стюдента [17].

Результаты исследования и их обсуждение. Известно, что за массу тела в норме принят индекс Кетле, не превышающий $25,0 \text{ кг/м}^2$. По результатам анкетирования, таких женщин (масса тела в норме)

было $59,1 \pm 1,2$ %, с ИМТ в пределах $25,0\text{--}29,9$ кг/м² – $15,5 \pm 0,9$ % ($t = 29,0$; $p < 0,001$). Ожирение I, II и III степени отмечалось, соответственно, в $12,8 \pm 0,8$ %, $10,4 \pm 0,7$ % и $2,1 \pm 0,3$ % случаев. Общее количество случаев с различной тяжестью ожирения составило $25,5 \pm 1,0$ %.

В анкетах и при индивидуальных контактах женщины отмечали большое число субъективных и объективных причин, способствующих формированию у них ИМТ и ожирения. Подобные причины, которые в будущем могут сформировать у них подобные состояния, были отмечены даже женщинами с нормальной массой тела. Было отобрано 13 причин, которые могут играть как первостепенную, так и второстепенную роль в формировании ИМТ и ожирения. Перечень и частота выявляемости этих причин обобщены в таблице 1.

Таблица 1. Перечень и частота причин, отмеченных женщинами в качестве возможных факторов риска формирования ИМТ и ожирения
Table 1. List and frequency of causes noted by women as possible risk factors for BMI and obesity

| Перечень причин | Всего причин | | Частота причин среди женщин с разной массой тела | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|------------|--|------------|------------------------|------------|-------------|------------|
| | | | Норма | | ИМТ | | Ожирение | |
| | < 25,0 кг/м ² | | 25,0–29,9 кг/м ² | | ≥ 30 кг/м ² | | | |
| | n = 1 748 | | n = 1 033 | | n = 273 | | n = 442 | |
| абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| Наследственность | 347 | 19,9 ± 1,0 | 121 | 11,7 ± 1,0 | 70 | 25,6 ± 2,6 | 156 | 35,2 ± 2,3 |
| Предрасположенность | 252 | 14,4 ± 0,8 | 96 | 9,3 ± 0,9 | 38 | 13,9 ± 2,1 | 118 | 26,7 ± 2,1 |
| Недостаточная физическая активность | 631 | 36,1 ± 1,1 | 227 | 22,0 ± 1,3 | 136 | 49,8 ± 3,0 | 268 | 60,6 ± 2,3 |
| Нерациональное питание | 653 | 37,4 ± 1,1 | 242 | 23,4 ± 1,3 | 144 | 52,7 ± 3,0 | 267 | 60,4 ± 2,3 |
| Вкусовые привычки | 567 | 32,4 ± 1,1 | 266 | 25,7 ± 1,4 | 105 | 38,5 ± 3,0 | 196 | 44,3 ± 2,4 |
| Вредность похудения для здоровья | 209 | 12,0 ± 0,8 | 63 | 6,1 ± 0,7 | 45 | 16,5 ± 2,3 | 101 | 22,9 ± 2,0 |
| Трудность соблюдения диеты | 631 | 36,1 ± 1,1 | 262 | 25,4 ± 1,4 | 116 | 42,5 ± 3,0 | 253 | 57,2 ± 2,4 |
| Недостаточная информированность | 332 | 19,0 ± 1,0 | 148 | 14,3 ± 1,1 | 58 | 21,2 ± 2,5 | 126 | 28,5 ± 2,1 |
| Незнание мер коррекции ИМТ | 253 | 14,5 ± 0,8 | 71 | 6,9 ± 0,8 | 51 | 18,7 ± 2,4 | 131 | 29,6 ± 2,2 |
| Частая беременность | 395 | 22,6 ± 1,0 | 143 | 13,8 ± 1,1 | 84 | 30,8 ± 2,8 | 168 | 38,0 ± 2,3 |
| Большая семья | 348 | 19,9 ± 1,0 | 132 | 12,8 ± 1,0 | 68 | 24,9 ± 2,6 | 148 | 33,4 ± 2,2 |
| Безразличие к внешнему виду | 430 | 24,6 ± 1,0 | 120 | 10,6 ± 1,0 | 110 | 40,3 ± 3,0 | 210 | 47,5 ± 2,4 |
| Сопутствующая заболеваемость | 624 | 35,7 ± 1,0 | 252 | 24,4 ± 1,3 | 118 | 43,2 ± 3,0 | 254 | 57,5 ± 2,4 |
| Сумма причин | 5672 | | 2133 | | 1143 | | 2396 | |
| В среднем на 1 женщину | 3,24 ± 0,19 | | 2,06 ± 0,21 | | 4,19 ± 0,23 | | 5,42 ± 0,22 | |

Для всей группы анкетированных женщин характерно наиболее частое упоминание таких возможных факторов риска формирования ИМТ и ожирения, как недостаточная физическая активность, нерациональное питание, вкусовые привычки, трудность соблюдения диеты и сопутствующая заболеваемость. Частота их упоминаний варьирует в пределах от $32,4 \pm 1,1$ до $37,4 \pm 1,5$ % ($t = 3,21$; $p < 0,01$). Несколько реже упоминается наследственность, недостаточная медицинская информированность, большая численность семьи и безразличие к своему внешнему виду – от $19,0 \pm 1,0$ до $24,6 \pm 1,0$ % ($t = 3,97$; $p < 0,001$). Еще реже женщинами упоминается предрасположенность к ИМТ и ожирению, вредность похудения для здоровья и незнание мер коррекции ИМТ и ожирения – от $12,0 \pm 0,8$ до $14,4 \pm 0,8$ % ($t = 2,12$; $p < 0,05$).

Отмеченные возможные причины формирования ИМТ и ожирения присущи всем группам анкетированных женщин, однако в их частотах имеются выраженные различия. Например, ряд показателей частот причин у женщин с ИМТ достоверно превышает аналогичный ряд у опрошенных с нормальной массой тела, а ряд показателей у женщин с ожирением – ряд показателей у опрошенных с ИМТ. Неслучайно на 1 женщину с ожирением приходится в среднем $5,42 \pm 0,22$ причин, тогда как на опрошенных с ИМТ – всего $4,19 \pm 0,23$ причин ($t = 3,84$; $p < 0,001$), а минимальное их число приходится на женщин с нормальной массой тела – $2,06 \pm 0,21$ причин ($t = 6,87$; $p < 0,001$). То есть путем устранения основных причин можно добиться снижения массы тела женщин, желающих добиться подобного результата.

Контакты с опрошенными показывают, что многие из них желают нормализовать свою массу тела, но в условиях отсутствия активной разъяснительной работы по мерам коррекции массы тела, информационной скудности и слабой подготовленности врачей поликлиник по данной проблеме они не могли достичь желаемого результата. В частности, 96 из 442 женщин с ожирением ($21,7 \pm 2,0$ %) и 32 из 273 женщин с ИМТ ($11,7 \pm 1,9$ %; $t = 3,62$; $p < 0,001$) в разные периоды соблюдали диету, совершали утреннюю гимнастику, посещали даже фитнес-клубы, но не доводили начатое до конца. Поэтому все

опрошенные высказали широкую гамму потребностей в соответствующей информации (табл. 2).

Таблица 2. Потребность женщин в информации по контролю и коррекции ИМТ и ожирения
Table 2. Women's need for information on the control and correction of BMI and obesity

| Перечень информационной потребности | Частота информационной потребности в разных группах женщин | | | | | | | |
|---|--|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| | Норма | | ИМТ | | Ожирение | | Всего | |
| | n = 1 033 | | n = 273 | | n = 442 | | n = 1748 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Методика расчета ИМТ | 173 | 16,7 ± 1,2 | 126 | 46,2 ± 3,0 | 286 | 64,7 ± 2,3 | 585 | 33,5 ± 1,1 |
| Значимость ИМТ для здоровья | 266 | 25,8 ± 1,4 | 112 | 41,0 ± 3,0 | 267 | 60,4 ± 2,3 | 645 | 36,9 ± 1,2 |
| Факторы риска ИМТ | 203 | 19,7 ± 1,2 | 139 | 50,9 ± 3,0 | 291 | 65,8 ± 2,3 | 633 | 36,2 ± 1,1 |
| Меры коррекции факторов риска ИМТ | 125 | 12,1 ± 1,0 | 64 | 23,4 ± 2,7 | 183 | 41,4 ± 2,3 | 372 | 21,3 ± 1,0 |
| Энергоценность продуктов питания | 149 | 14,4 ± 1,1 | 76 | 27,8 ± 2,7 | 201 | 45,4 ± 2,3 | 426 | 24,4 ± 1,0 |
| Нормативы энергоценности суточной пищи | 116 | 11,2 ± 1,0 | 133 | 48,7 ± 3,0 | 315 | 71,3 ± 2,2 | 564 | 32,3 ± 1,1 |
| Методика расчета энергоценности пищи | 91 | 8,8 ± 0,9 | 129 | 47,3 ± 3,0 | 302 | 68,3 ± 2,2 | 522 | 29,9 ± 1,1 |
| Потребность организма в физической нагрузке | 239 | 26,0 ± 1,4 | 182 | 66,7 ± 2,9 | 360 | 81,4 ± 1,9 | 781 | 44,7 ± 1,2 |
| Роль ходьбы в замене физической нагрузки | 356 | 34,5 ± 1,5 | 164 | 60,1 ± 3,0 | 377 | 85,3 ± 1,7 | 897 | 51,3 ± 1,2 |
| Средства для похудения | 147 | 14,2 ± 1,1 | 107 | 39,2 ± 3,0 | 311 | 70,4 ± 2,2 | 565 | 32,3 ± 1,1 |
| Специализация врачей по проблеме ИМТ и ожирения | 183 | 17,7 ± 1,2 | 78 | 28,6 ± 2,7 | 170 | 38,5 ± 2,3 | 431 | 24,7 ± 1,0 |
| Повышение роли СМИ в борьбе с ИМТ | 296 | 28,7 ± 1,4 | 51 | 18,7 ± 2,4 | 175 | 39,6 ± 2,3 | 522 | 29,9 ± 1,1 |
| Информационные буклеты по мерам коррекции ИМТ | 253 | 24,5 ± 1,4 | 121 | 44,3 ± 3,0 | 304 | 68,8 ± 2,2 | 678 | 38,8 ± 1,2 |
| Сумма единиц потребности | 5 672 | | 2 133 | | 1 143 | | 2 396 | |
| Среднее число единиц потребности на 1 женщину | 2,51 ± 0,28 | | 5,43 ± 0,35 | | 8,01 ± 0,32 | | 4,36 ± 0,24 | |

Неслучайно низкая физическая активность признается основной причиной повышения массы тела, анкетированных женщин интересовала, прежде всего, информация о суточной потребности организма в физической активности – 44,7 ± 1,2 % упоминаний. Учитывая современный ритм жизни городских женщин (работа, домашнее хозяйство, воспитание детей), создающий трудности в специальных физических занятиях, их очень интересовала информация о возможности покрытия суточной потребности организма путем умеренной ходьбы – 51,3 ± 1,2 % упоминаний ($t = 3,88$; $p < 0,001$). Довольно часто женщины высказывали потребность в информации о методике расчета ИМТ и ожирения, значимости их для здоровья, факторах риска и мерах по их коррекции, энергоценности продуктов питания, методике расчета энергоценности пищи и ее суточные нормативах, средствах для похудения, акцентировали внимание на повышении роли СМИ в борьбе с ИМТ и ожирением, издании буклетов по контролю и коррекции ИМТ и ожирения, на специализации врачей по данной проблеме – от 21,3 ± 1,0 до 38,8 ± 1,2 % упоминаний ($t = 11,22$; $p < 0,001$). Особенно высокую потребность в информации по данной проблеме высказали женщины с ожирением, каждая из них отметила в среднем 8,01 ± 0,32 форм информации. Среди женщин с ИМТ их число снижается до 5,93 ± 0,35 форм ($t = 5,38$; $p < 0,001$), а среди женщин с нормальной массой тела, соответственно, до 2,51 ± 0,28 форм ($t = 6,49$; $p < 0,001$).

Заключение. Дальнейшее распространение избыточной массы тела и ожирения среди женщин можно предотвратить путем доступной разъяснительной работы на постоянной основе, учитывающей причины, которые, по мнению опрошенных, способствуют формированию избыточной массы тела и ожирения, а также обеспечения их соответствующей информацией о мерах контроля и коррекции этих состояний. Подобная работа должна стать приоритетной в деятельности органов родовспоможения.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international IC-MJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Болормаа Н., Игнатъева Л. П., Содгэрэл Б., Энхтуяа П. Динамика распространенности избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Монголии // Профилактическая медицина. 2015. № 3. С. 31–36.
2. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире-2014 г. Исполнительное резюме. Женева. 2014. URL: http://school1-kanda.ucoz.ru/diab/doklad_o_situacii_v_oblasti.pdf.
3. Michael D. J., Donna H. R., Caroline M. A., Catherine M. L., Jamy D. B. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults Journal of the American College of Cardiology, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
4. Горшинова В. К., Десяткова Н. В., Беляева Н. А. Смольникова В. Ю., Калинина Е. А. Влияние ожирения на исходы лечения в программе экстракорпорального оплодотворения. Ретроспективное исследование за 2013 г. // Акушерство и гинекология. 2015. № 3. С. 79–83.
5. Zander-Fax D. L., Henshow R., Hamilton H., Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged 38 years. Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology. 2012. Vol. 52, no. 3. P. 270–276.
6. Avc M. E., Sanlikan F., Celik M., Avc A., Kocacir M., Göçmen A. Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2015. Vol. 28, no. 17. P. 2080–2083.
7. Klenov V. E., Junghelm E. S. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. Current opinion in obstetrics and gynecology. 2014. Vol. 26, no. 6. P. 455–460.
8. Спиринов А. В., Буянов Е. С., Старшов А. М., Новикова Т. А., Рахимов Р. Б. Новый метод оценки доли жира в структуре массы тела как показатель нутритивного статуса механизаторов сельского хозяйства // Здравоохранение Российской Федерации. 2015. Т. 59, № 2. С. 37–41.
9. Oliveros E., Somers V. K., Sochor O., Goel K., Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity // Progress in Cardiovascular Diseases. 2014. Vol. 56, no. 4. P. 426–433.
10. Самородская И. В. Необходимы ли новые подходы к оценке ожирения? // Клиническая медицина. 2015. Т. 93, № 1. С. 29–34.
11. EOP Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1-8 million participants. Lancet. Early Online Publication. 22 November 2013. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X.
12. Zheng W., Mc Lerran D. F., Rolland B., Zhang X., Inoue M., Matsuo K. Association between body-mass index and risk of the death in more than 1 million Asians. The New England journal of medicine. 2011. Vol. 364. P. 719–729.
13. Суплотова Л. А., Сметанина С. А., Новаковская Н. А. Распространенность ожирения, патологической прибавка массы тела и метаболического синдрома у женщин крайнего севера при беременности // Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 77–81.
14. Максимов С. А. Профессиональные аспекты эпидемиологии избыточной массы тела: современные тенденции и перспективы профилактики (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 5. С. 53–57.
15. Hunter M. S. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health // Psychology and Health. 1992. Vol. 7. P. 45–54.
16. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization: 2000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234459/>.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.

References

1. Bolormaa N., Ignat'eva L. P., Sodgerel B., Enkhuyaa P. Dynamics of the prevalence of overweight and obesity among the adult population of Mongolia. Preventive medicine. 2015; 3: 31–36. (In Russ.).
2. World Health Organization. World situation report on noncommunicable diseases 2014. Executive summary. Geneva. 2014. URL: http://school1-kanda.ucoz.ru/diab/doklad_o_situacii_v_oblasti.pdf. (In Russ.).
3. Michael D. J., Donna H. R., Caroline M. A., Catherine M. L., Jamy D. B. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults Journal of the American College of Cardiology, 2013. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.

4. Gorshinova V. K., Desyat'kova N. V., Belyaeva N. A., Smol'nikova V. Yu., Kalinina E. A. Effect of obesity on treatment outcomes in the in vitro fertilization program. Retrospective study for 2013. *Obstetrics and Gynecology*. 2015; 3: 79–83. (In Russ.).
5. Zander-Fax D. L., Henshow R., Hamilton H., Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged 38 years. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 2012; 52 (3): 270–276.
6. Avc M. E., Sanlikan F., Celik M., Avc A., Kocaer M., Göçmen A. Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015; 28 (17): 2080–2083.
7. Klenov V. E., Junghelm E. S. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 2014; 26 (6): 455–460.
8. Spirin A. V., Buyanov E. S., Starshov A. M., Novikova T. A., Rakhimov R. B. A new method for assessing the proportion of fat in the body mass structure as an indicator of the nutritional status of agricultural machine operators / *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii*. 2015; 59 (2): 37–41. (In Russ.).
9. Oliveros E., Somers V. K., Sochor O., Goel K., Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014; 56 (4): 426–433.
10. Samorodskaya I. V. Are new approaches to assessing obesity needed? *Clinical medicine*. 2015; 93 (1): 29–34. (In Russ.).
11. EOP Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects) of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1-8 million participants. *Lancet*. Early Online Publication. 22 November 2013 doi: 10.1016/S0140-6736 (13)61836-X
12. Zheng W., Mc. Lerran D. F., Rolland B., Zhang X., Inoue M., Matsuo K. Association between body-mass index and risk of the death in more than 1 million Asians. *N.Engl. J. Med*. 2011; 364: 719–29.
13. Suplotova L. A., Smetanina S. A., Novakovskaya N. A. The prevalence of obesity, pathological weight gain and metabolic syndrome in women of the Far North during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 2: 77–81. (In Russ.).
14. Maksimov S. A. Professional aspects of the epidemiology of overweight: current trends and prospects for prevention (literature review). *Occupational medicine and industrial ecology*. 2013; 5: 53–57. (In Russ.).
15. Hunter M. S. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychology and Health*. 1992; 7: 45–54.
16. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization: 2000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234459/>.
17. Glants S. *Medico-biological statistics*. Moscow: Practice; 1999. 459. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Агаев, доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, e-mail: doktoraqayev77@mail.ru.

А.Ф. Мехтиева, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, e-mail: arzu.mehdiyeva.81@bk.ru.

А.Г. Джафарова, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, e-mail: ceferova.80@mail.ru.

Information about the authors

A.A. Agaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of Public Health and Public Health, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku, e-mail: doktoraqayev77@mail.ru.

A.F. Mekhtieva, assistant of Department of Public Health and Public Health, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku, e-mail: arzu.mehdiyeva.81@bk.ru.

A.G. Dzhaferova, assistant of Department of Public Health and Public Health, Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku, e-mail: ceferova.80@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 14.11.2022; одобрена после рецензирования 09.12.2022; принята к публикации 20.12.2022.

The article was submitted 14.11.2022; approved after reviewing 09.12.2022; accepted for publication 20.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 613.95-612.65

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.47.57

**ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ
ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ Г. АСТРАХАНИ,
КАК НЕОБХОДИМОСТЬ СОЗДАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ СТАНДАРТОВ**

*Алена Анатольевна Антонова¹, Гульнара Рафиковна Сагитова¹,
Галина Александровна Яманова¹, Василий Михайлович Середа²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Физическое развитие детей и подростков является важным показателем здоровья растущего организма и имеет выраженную социальную обусловленность, а стандарты физического развития – важнейшим элементом популяционного мониторинга детского населения. Индивидуальная и коллективная оценка физического развития детей и подростков предполагает наличие широкого комплекса стандартов или нормативов. Создание возрастнo-половых стандартов и оценочных таблиц – важный и трудоемкий процесс, в основе которого лежит одномоментное обследование больших групп детей. С целью определения современных показателей физического развития детей методом случайной выборки в г. Астрахани были обследованы 2 983 школьника (из них 1 552 мальчика и 1 431 девочка) в возрасте от 7 до 17 лет. Проведена соматометрия (длина и масса тела), оценка индекса массы тела, рассчитаны средние арифметические величины (М) и ошибки средних величин (m). Результаты проведенного исследования обозначили региональные и возрастнo-половые особенности динамики физического развития детей и подростков. В возрастном диапазоне от 7 до 17 лет изучаемые показатели физического развития увеличиваются, причем прирост этих показателей у мальчиков происходит больше, чем у девочек. Основной рост показателей физического развития у мальчиков происходит в 9, 11, 13, 14 лет, а у девочек в 9, 11, 13 лет. Девочки в 11, 13 лет опережают мальчиков данного возраста в приросте изучаемых показателей. От 7 к 16 годам и у мальчиков, и у девочек происходит увеличение индекса массы тела. Среднее значение индекса массы тела у мальчиков и у девочек равномерно возрастает в среднем с 17 до 20 кг/м². Представленные соматометрические показатели могут быть использованы в качестве составляющей информационной базы для разработки стандартов физического развития детей и подростков г. Астрахани.

Ключевые слова: дети, подростки, физическое развитие, региональные стандарты

Для цитирования: Антонова А. А., Сагитова Г. Р., Яманова Г. А., Середа В. М. Оценка физического развития детей и подростков г. Астрахани как необходимость создания региональных стандартов // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 47–57. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.47.57.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ASSESSMENT OF PHYSICAL DEVELOPMENT
CHILDREN AND TEENAGERS OF ASTRAKHAN,
AS THE NEED TO CREATE REGIONAL STANDARDS**

Alena A. Antonova¹, Gulnara R. Sagitova¹,

* © Антонова А. А., Сагитова Г. Р., Яманова Г. А., Середа В. М., 2022

Abstract. The physical development of children and adolescents is an important indicator of the health of a growing organism and has a pronounced social conditionality, and the standards of physical development are the most important element of population monitoring of the child population. Individual and collective assessment of the physical development of children and adolescents requires a wide range of standards or norms. The creation of age-sex standards and evaluation tables is an important and time-consuming process, which is based on a one-time examination of large groups of children. In order to determine the current indicators of the physical development of children, 2983 schoolchildren (1552 boys and 1431 girls) aged 7 to 17 years were examined in Astrakhan by random sampling. Conducted somatometry (length and weight), assessment of body mass index and calculated the arithmetic mean values (M) and errors of the mean values (m). The results of the study identified the regional and age-sex characteristics of the dynamics of the physical development of children and adolescents. In the age range from 7 to 17 years, the studied indicators of physical development increase, and the increase in these indicators in boys occurs more than in girls. The main increase in indicators of physical development in boys occurs at the age of 9, 11, 13, 14 years, and in girls at 9, 11, 13 years. Girls at 11, 13 years old are ahead of boys of this age in the growth of the studied indicators. From 7 to 16 years old, both boys and girls experience an increase in BMI. The average value of BMI in boys and girls increases uniformly on average from 17 to 20 kg/m². The presented somatometric indicators can be used as a component of the information base for the development of standards for the physical development of children and adolescents in the city of Astrakhan.

Key words: children, teenagers, physical development, regional standards

For citation: Antonova A. A., Sagitova G. R., Yamanova G. A., Sereda V. M. Assessment of physical development children and teenagers of Astrakhan, as the need to create regional standards. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 47–57. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.47.57. (In Russ.).

Введение. В настоящее время большинство педиатров, физиологов, психологов, а также педагогов придерживается мнения о том, что период детства и подросткового возраста является решающим в становлении здоровья человека, так как в это время происходит формирование и дифференцировка всех систем организма. Однако в данные периоды возможно возникновение функциональных нарушений и органических патологий, которые снижают качество жизни человека в будущем. Именно поэтому проблема сохранения здоровья детей и подростков остается актуальной. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 29.05.2017 г. № 29 действует программа десятилетия детства [1].

Оценка физического развития – это один из самых простых методов современной педиатрической науки, именно он остается достаточно информативным и удобным в применении. Уровень и гармоничность физического развития является одним из ведущих критериев здоровья детей. Несмотря на то, что рост и развитие ребенка во многом определяются его генетической программой, многофакторность влияния внешней среды создает условия, при которых возможны как позитивные, так и негативные тенденции развития детей. Задача педиатра – выявление этих факторов и нивелирование их отрицательного воздействия [1, 2, 3, 4].

Различные экологические, климатические, социально-экономические условия проживания в многочисленных регионах России формируют специфический набор факторов внешней среды, который во многом определяет вариативность стандартов физического развития детской популяции. Многочисленные динамические наблюдения за физическим развитием детей и подростков в различных районах страны, позволяют разрабатывать стандарты и уровень отклонений показателей популяции в определенных региональных условиях. Именно поэтому разработка региональных стандартов физического развития – приоритетная задача в становлении профилактических мер.

Наблюдаемая в последние десятилетия негативная тенденция показателей здоровья и физического развития детей и подростков диктует необходимость постоянного мониторинга с целью нивелирования неблагоприятного воздействия условий окружающей среды. Новые требования, предъявляемые к образованию, внедрение новых образовательных технологий и форм обучения, реформирование системы оказания медицинской помощи детям и подросткам, в том числе в условиях образовательной организации, приводит к возникновению дополнительных факторов, участвующих в формировании организма ребенка [4, 5, 6, 7, 8].

Большое количество регионов России имеет разработанные стандарты физического развития

детей и подростков. Однако в Астраханской области в рутинной практике педиатра чаще всего используются методические рекомендации «Оценка физического развития детей и подростков», разработанные ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (2017 г.).

Региональные стандарты физического развития для г. Астрахани и Астраханской области были разработаны коллегией Астраханского областного отдела здравоохранения совместно с Астраханским государственным медицинским институтом и Астраханским областным врачебно-физкультурным диспансером еще в 1977 г. и с того времени не обновлялись.

Для получения достоверных данных о состоянии здоровья детей и подростков, внедрения здоровьесберегающих технологий и разработки профилактических мероприятий необходим комплекс показателей физического развития и уровня функциональных возможностей, что определяет актуальность разработки стандартов физического развития детей и подростков для города Астрахани.

Цель: провести анализ отдельных антропометрических показателей детей и подростков г. Астрахани как составляющей информационной базы для разработки стандартов физического развития детей и подростков г. Астрахани.

Материалы и методы исследования. Работа осуществлена на материалах собственных исследований физического развития детей г. Астрахани в возрасте от 7 до 17 лет. Для разработки нормативов физического развития детей и подростков, проживающих в г. Астрахани, в 2021–2022 гг. были собраны сведения о росте и массе тела детей в каждой возрастно-половой группе от 7 до 17 лет жизни, всего 2 983 наблюдений (из них 1 552 мальчика и 1 431 девочка). Проведена оценка индекса массы тела (ИМТ). Материал собран методом поперечного сечения с соблюдением правил биоэтики. Критерием включения в исследование стало наличие подписанного родителями несовершеннолетних (законными представителями) информированного согласия.

Измерение массы тела детей проводили на электронных медицинских весах с точностью до 50 г. Измерение роста выполняли с помощью медицинского ростомера с откидным табуретом в положении стоя. По данным производителя ростомера, точность измерения составляет 0,1 см.

Полученные сведения были подвергнуты статистической обработке с использованием программы Statistica 8.0 («StatSoft»; США). Все базы данных проверены на нормальность распределения выборки с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. По результатам измерений были рассчитаны средние арифметические величины (M), ошибки средних (m). Значимость межгрупповых различий признаков определяли с использованием t – критерия Стьюдента; различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Для обоснования необходимости разработки стандартов физического развития был проведен сравнительный анализ показателей физического развития детей и подростков в некоторых регионах Южного Федерального округа (ЮФО): Республика Дагестан, Волгоградская и Ростовская области.

Анализ публикаций последних лет позволил провести сравнительную характеристику антропометрических показателей детей и подростков школьного возраста (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика антропометрических показателей школьников по регионам ЮФО
Table 1. Comparative characteristics of anthropometric indicators of schoolchildren by regions of the Southern Federal District

| Регион | Возраст, лет | Длина тела ($M \pm m$), см | | Масса тела ($M \pm m$), кг | |
|----------------------------|--------------|------------------------------|-------------|------------------------------|------------|
| | | Мальчики | Девочки | Мальчики | Девочки |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Республика Дагестан [9] | 7 | 128,5 ± 1,5 | 127,6 ± 1,6 | 24,7 ± 0,7 | 23,4 ± 0,8 |
| | 10 | 138,1 ± 1,7 | 137,5 ± 1,9 | 31,5 ± 0,5 | 29,4 ± 1,5 |
| | 13 | 156,1 ± 1,7 | 155,1 ± 1,5 | 44,7 ± 2,3 | 41,0 ± 2,5 |
| | 15 | 163,1 ± 0,7 | 162,3 ± 1,6 | 55,9 ± 0,9 | 53,5 ± 1,7 |
| | 17 | 164,3 ± 1,5 | 163,4 ± 1,5 | 68,6 ± 2,5 | 60,5 ± 1,3 |
| | | Длина тела ($M \pm m$), см | | Масса тела ($M \pm m$), кг | |
| Волгоградская область [10] | 7 | 121,0 ± 1,1 | 119,7 ± 1,0 | 25,0 ± 0,4 | 24,6 ± 0,5 |
| | 10 | 137,7 ± 0,5 | 136,6 ± 0,6 | 34,4 ± 0,7 | 33,1 ± 0,5 |
| | 13 | 157,4 ± 0,8 | 155,3 ± 0,6 | 49,0 ± 0,9 | 47,6 ± 0,7 |
| | 15 | 168,9 ± 0,7 | 162,1 ± 0,4 | 57,8 ± 0,9 | 53,2 ± 0,6 |
| | 17 | 174,7 ± 0,7 | 164,8 ± 0,9 | 65,1 ± 0,9 | 55,9 ± 0,6 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------------|----|-----------------------------------|---------------|-----------------------------------|--------------|
| | | Длина тела ($M \pm \sigma$), см | | Масса тела ($M \pm \sigma$), кг | |
| Ростовская область [11] | 7 | 127,8 ± 6,13 | 127,0 ± 6,11 | 27,4 ± 6,04 | 26,5 ± 5,75 |
| | 10 | 142,64 ± 7,08 | 142,8 ± 7,66 | 37,6 ± 9,25 | 36,8 ± 9,16 |
| | 13 | 161,6 ± 9,38 | 159,67 ± 6,91 | 52,6 ± 12,5 | 51,0 ± 10,64 |
| | 15 | 172,56 ± 7,88 | 163,4 ± 6,5 | 68,7 ± 11,5 | 55,5 ± 9,69 |
| | 17 | 176,9 ± 6,68 | 164,7 ± 6,35 | 68,7 ± 10,6 | 56,4 ± 9,32 |

Примечание: M – среднее значение; m – ошибка среднего; σ – среднее квадратичное отклонение

Из таблицы видно, что наблюдаются различия антропометрических показателей у детей и подростков одного возраста в разных регионах, что обусловлено социальными, экологическими, географическими, климатическими и другими факторами [7].

Антропометрические показатели обследованных нами детей и подростков представлены в таблице 2.

Таблица 2. Антропометрические показатели детей г.Астрахани
Table 2. Anthropometric indicators of children of Astrakhan

| Возраст, лет | Пол | n | Длина тела, см | | p | Масса тела, кг | | p | ИМТ, кг/м ² | | p |
|--------------|-----|-----|----------------|------|--------|----------------|------|--------|------------------------|-------|--------|
| | | | M | m | | M | m | | M | m | |
| 7 | М | 38 | 127,08 | 0,72 | 0,023 | 25,99 | 0,75 | 0,94 | 16,06 | 0,39 | 0,28 |
| | Ж | 35 | 124,51 | 0,64 | | 25,70 | 0,83 | | 16,57 | 3,01 | |
| 8 | М | 93 | 130,65 | 0,77 | 0,15 | 27,14 | 0,62 | 0,15 | 15,90 | 0,30 | 0,44 |
| | Ж | 71 | 128,77 | 0,80 | | 26,13 | 0,56 | | 15,75 | 0,29 | |
| 9 | М | 187 | 136,44 | 0,50 | 0,008 | 32,45 | 0,53 | 0,74 | 17,38 | 0,25 | 0,24 |
| | Ж | 70 | 134,29 | 0,67 | | 32,14 | 0,59 | | 17,79 | 0,28 | |
| 10 | М | 181 | 139,14 | 0,56 | 0,60 | 34,36 | 0,63 | 0,18 | 17,57 | 0,24 | 0,22 |
| | Ж | 187 | 138,56 | 0,51 | | 33,15 | 0,52 | | 17,05 | 0,22 | |
| 11 | М | 186 | 144,51 | 0,47 | 0,58 | 39,25 | 0,61 | 0,22 | 18,70 | 0,24 | 0,32 |
| | Ж | 173 | 144,05 | 0,63 | | 38,37 | 0,86 | | 18,27 | 0,34 | |
| 12 | М | 218 | 149,26 | 0,58 | 0,86 | 43,79 | 0,64 | 0,005 | 19,58 | 0,24 | 0,0004 |
| | Ж | 230 | 149,41 | 0,59 | | 41,16 | 0,62 | | 18,38 | 0,23 | |
| 13 | М | 133 | 154,41 | 0,85 | 0,07 | 45,84 | 0,86 | 0,26 | 19,11 | 0,27 | 0,65 |
| | Ж | 121 | 156,53 | 0,68 | | 47,96 | 1,11 | | 19,43 | 0,35 | |
| 14 | М | 210 | 163,75 | 0,63 | 0,0006 | 55,01 | 0,73 | 0,027 | 20,47 | 0,22 | 0,85 |
| | Ж | 208 | 160,82 | 0,50 | | 52,79 | 0,64 | | 20,41 | 0,23 | |
| 15 | М | 83 | 172,26 | 0,71 | 0,0000 | 59,93 | 1,18 | 0,0000 | 20,14 | 0,33 | 0,87 |
| | Ж | 98 | 159,40 | 0,81 | | 52,06 | 0,77 | | 20,54 | 0,31 | |
| 16 | М | 168 | 171,85 | 0,61 | 0,0000 | 58,65 | 0,97 | 0,0000 | 19,76 | 0,26 | 0,32 |
| | Ж | 179 | 158,92 | 0,69 | | 51,79 | 0,65 | | 3 | 20,75 | |
| 17 | М | 55 | 173,11 | 0,95 | 0,0000 | 60,57 | 1,14 | 0,0000 | 20,19 | 0,33 | 0,62 |
| | Ж | 59 | 163,11 | 0,79 | | 53,43 | 0,89 | | 20,08 | 0,31 | |

Основным показателем физического развития является длина тела, которая отражает не только ростовые процессы, но и уровень соматической зрелости ребенка. Результаты полученных данных демонстрируют увеличение длины тела с возрастом как у мальчиков, так у девочек. В возрастных группах 7–10 и 14–17 лет у мальчиков длина тела больше, чем у девочек, причем в возрасте 7 и 9 лет разница показателей имеет статистическую значимость. У 12–13-летних девочек длина тела превышает значения длины тела у мальчиков-сверстников, но разница показателей статистически значима только у 13-летних школьников. Анализ динамики прироста длины тела у школьников позволил выявить особенности пубертатного скачка роста у обследованных (рис. 1). Ускорение роста у девочек отмечается в возрасте старше 9 лет, уменьшение ежегодных приростов длины тела – после 13-летнего возраста; максимальный прирост длины тела (7,12 см) происходит на 13 году жизни.

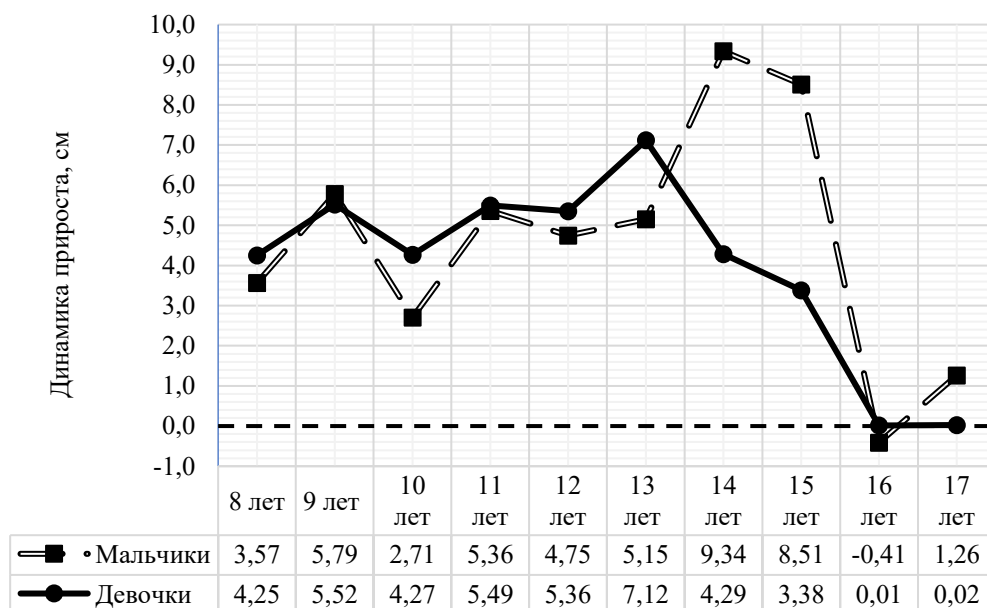


Рис. 1. Динамика прироста длины тела у детей и подростков
Fig. 1. Dynamics of body length of children and adolescents

У мальчиков максимальная прибавка роста (9,34–8,51 см) приходится на возраст от 13 до 15 лет, в дальнейшем величина ежегодного прироста уменьшается. В возрасте от 9 до 13 лет у девочек ежегодные прибавки длины тела выше (4,27–5,49–5,36–7,12 см), чем у мальчиков (2,71–5,36–4,75–5,15 см), во всех остальных возрастах прибавки роста у мальчиков превышали показатели у девочек-сверстниц.

Также одним из основных показателей физического развития является масса тела, которая лабильна к воздействию различных факторов внешней среды. С возрастом отмечается увеличение массы тела у детей соответственно росту (табл. 2). Причем отмечается умеренная или выраженная корреляционная взаимосвязь этих признаков у девочек до 14 лет, у мальчиков, напротив, с 10 до 17 лет. В возрасте от 7 до 11 лет масса тела девочек статистически не отличается от показателей массы тела мальчиков. Напротив, с 14 лет до 17 лет масса тела мальчиков статистически значительно превышает массу тела девочек. Анализ динамики прироста массы тела представлен на рисунке 2.

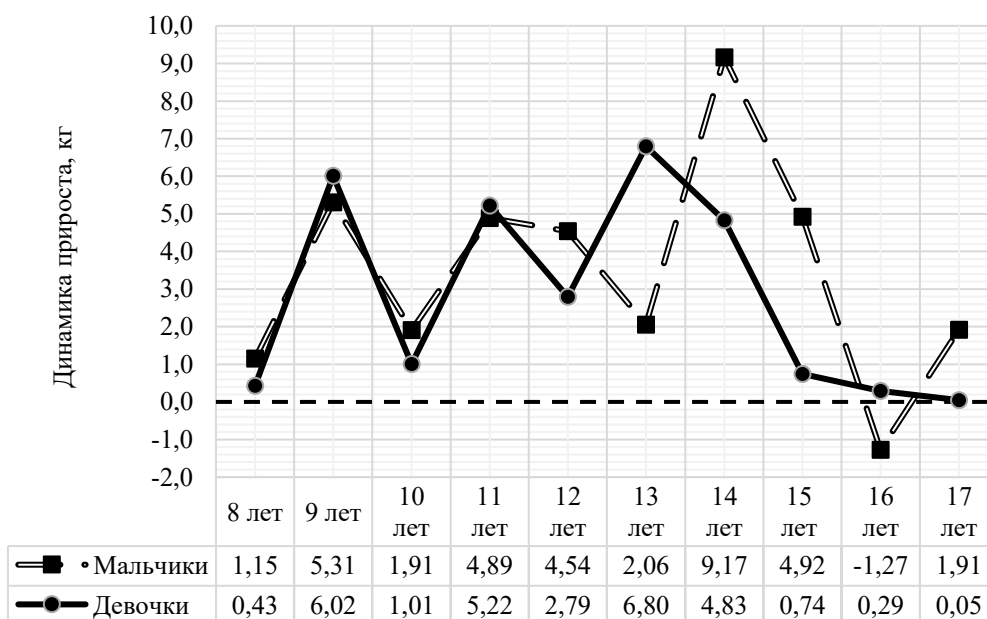
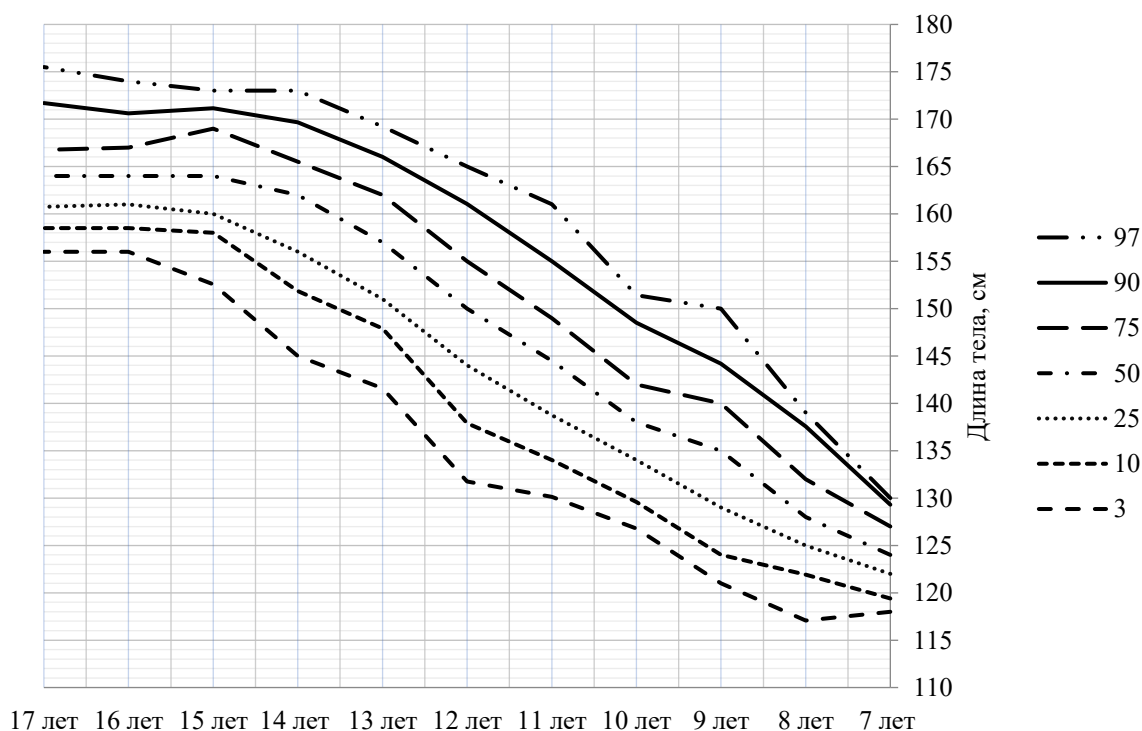


Рис. 2. Динамика прироста массы тела у детей и подростков
Fig. 2. Dynamics of body weight of children and adolescents

У девочек на 13 году жизни отмечается пубертатный скачок прироста массы тела (6,80 кг) с последующим значительным снижением ежегодного нарастания массы (4,83–0,05 кг). На 14 году жизни у мальчиков наблюдается значительное увеличение прироста массы (9,17 кг), в последующие годы темпы прибавки массы снижаются.

В 16-летнем возрасте среди обследованных школьников мужского пола отмечаются отрицательные показатели прироста по длине тела и соответственно по массе ($r = 0,35$), что объясняется неравномерностью темпов роста и развития выбранной группы, обусловленной, возможно, разнообразием национальной структуры выборки [12, 13, 14]. Несомненно, важным показателем, отражающим интегральную взаимосвязь росто-весовых признаков, является ИМТ. Несмотря на простоту расчетов ИМТ остается наиболее эффективным показателем степени соотношения роста и веса, а также показателем избыточного жиротложения, что в современных условиях сниженной физической активности и распространения ожирения среди детей является необходимым условием оценки физического развития. Анализ полученных результатов ИМТ среди астраханских школьников не выявил отклонений по ИМТ ни в одной возрастной группе по усредненным показателям. От 7 к 16 годам и у мальчиков, и у девочек происходит увеличение ИМТ. Среднее значение ИМТ у мальчиков и у девочек равномерно возрастает 17 до 20 кг/м². В большинстве случаев статистически значимых различий между детьми разного пола выявлено не было. Таковые наблюдались лишь в возрасте 14 лет в сторону превышения у девочек.

На основании статистической обработки антропометрических данных разработаны перцентильные нормы для длины, массы тела и ИМТ мальчиков и девочек г. Астрахани (рис. 3, 4).



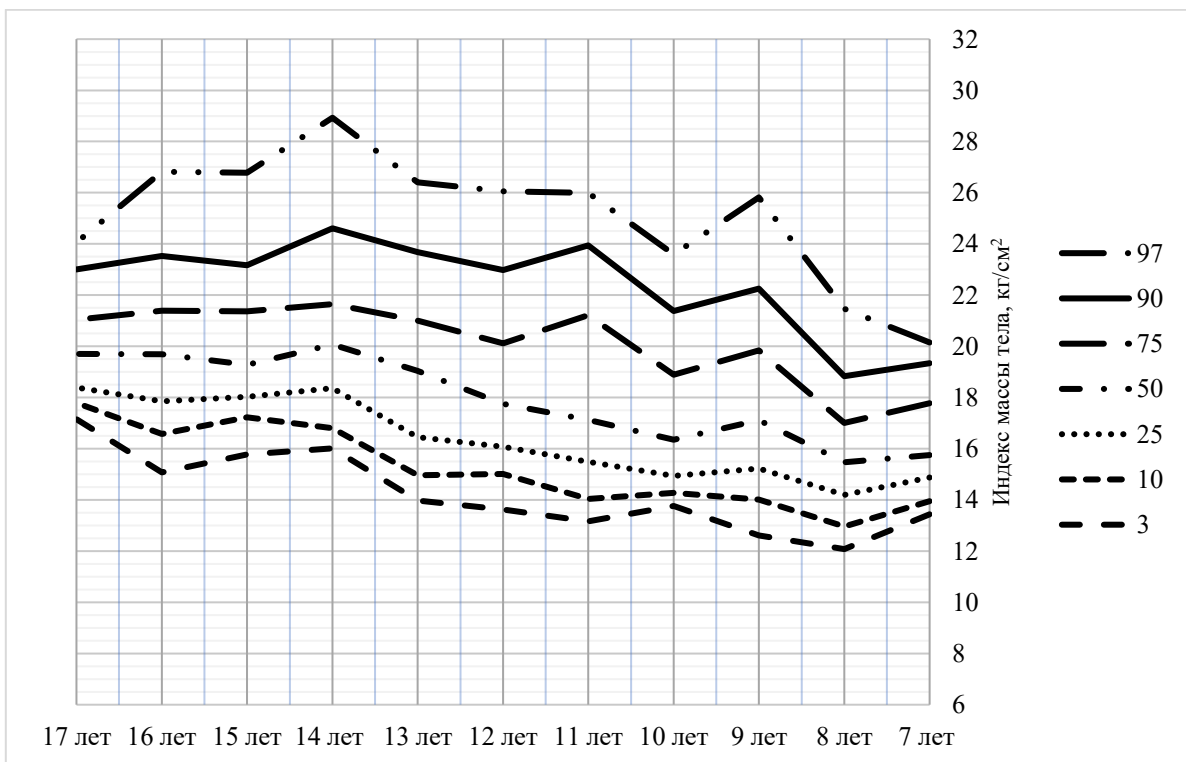
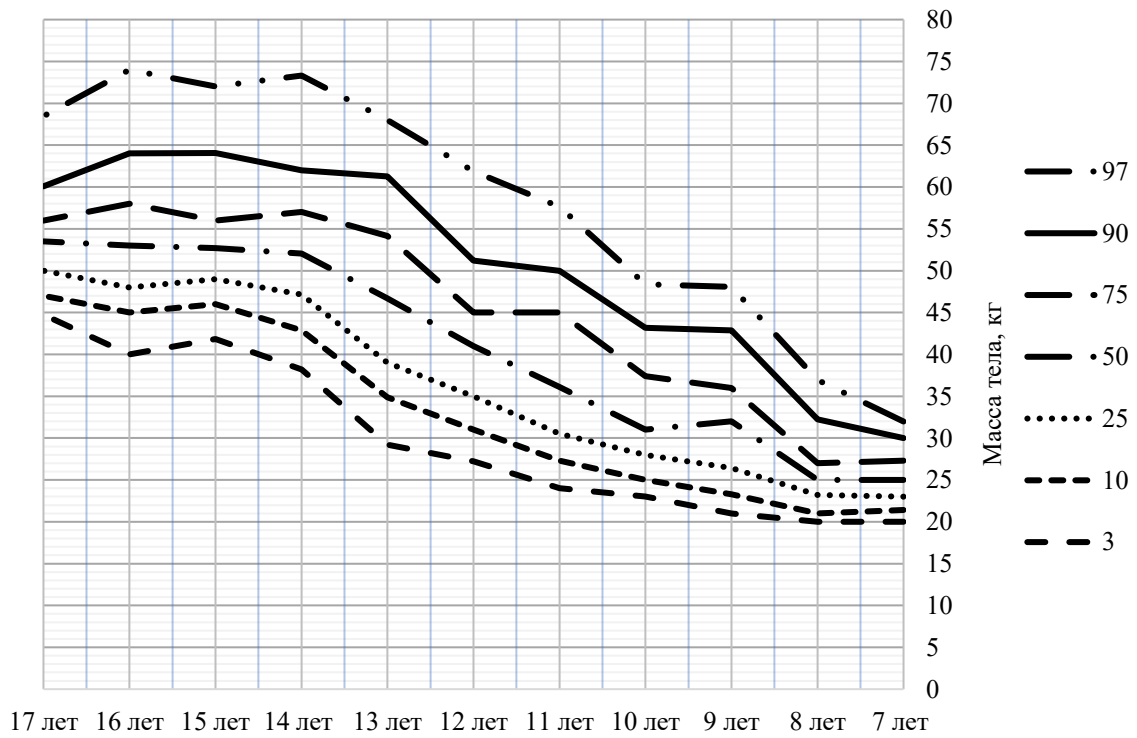


Рис. 3. Центильные коридоры параметров – длина тела, масса тела, ИМТ девочек исследуемых возрастных групп
Fig. 3. Centile of parameters – body length, body weight, BMI of girls of the studied age groups

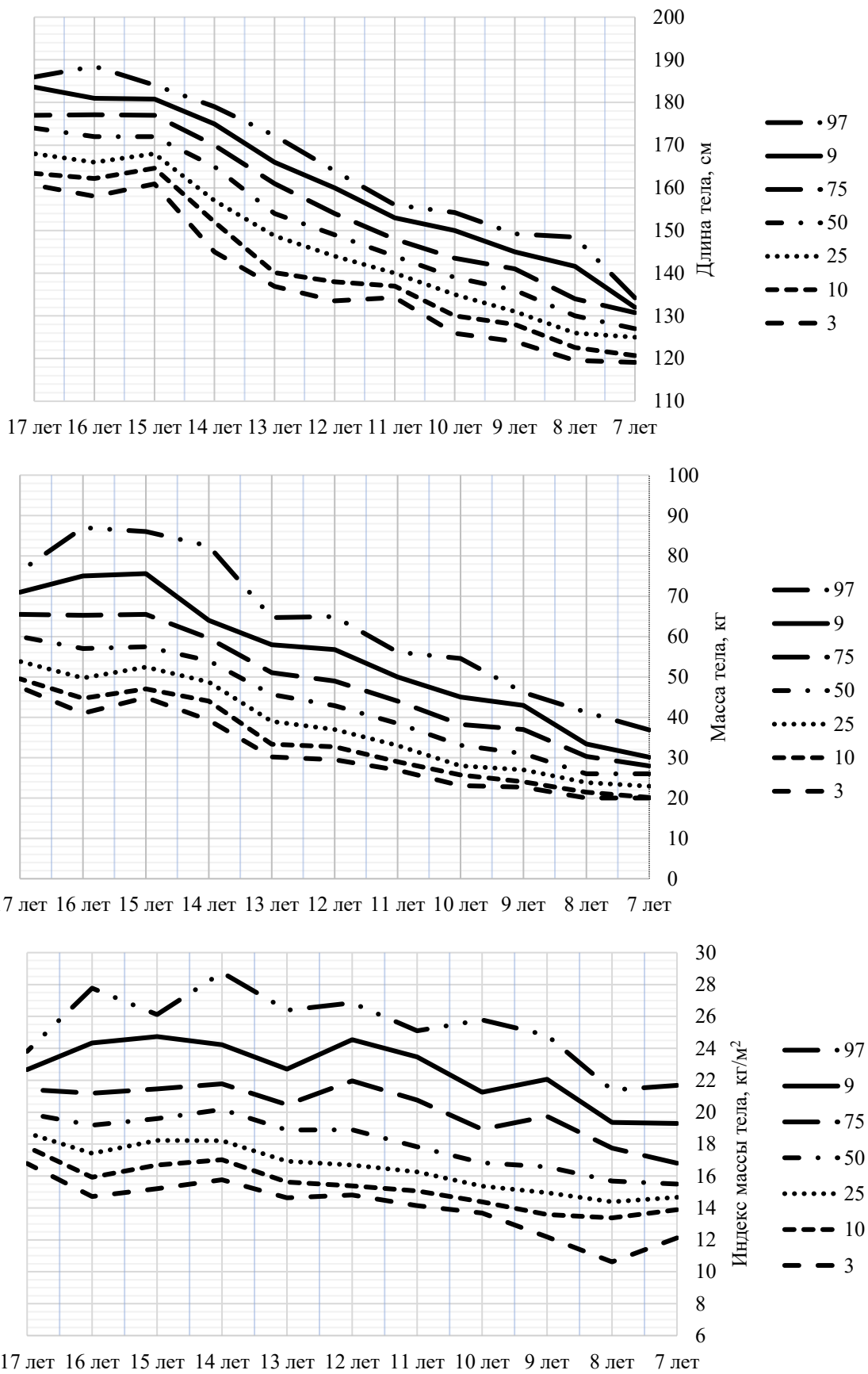


Рис. 4. Центильные коридоры параметров – длина тела, масса тела, ИМТ мальчиков исследуемых возрастных групп
Fig. 4. Centile of parameters – body length, body weight, BMI of boys of the studied age groups

Заключение. Анализ физического развития детей и подростков различных регионов выявил существование региональных особенностей, обусловленных локальными факторами.

Динамика антропометрических показателей детей школьного возраста г. Астрахани имеет гендерные и возрастные особенности.

В возрастном диапазоне от 7 до 17 лет изучаемые показатели физического развития увеличиваются с возрастом, причем прирост этих показателей у мальчиков выше, чем у девочек. Основной рост показателей физического развития у мальчиков происходит в 9, 11, 13, 14 лет, а у девочек – в 9, 11, 13 лет. Наблюдается перекрест росто-весовых показателей, в котором девочки в 11, 13 лет опережают мальчиков данного возраста в приросте изучаемых показателей, но эта разница статистически не достоверна.

Для дальнейшего детального выявления региональных особенностей и закономерностей изменения антропометрических показателей, а также разработки профилактических мероприятий необходимо обновление региональных нормативов г. Астрахани. Представленные соматометрические показатели могут быть использованы в качестве составляющей информационной базы для разработки стандартов физического развития детей и подростков г. Астрахани и Астраханской области, а также регионального ориентира при интерпретации результатов диспансеризации детского населения г. Астрахани.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Гелашвили О. А., Хисамов Р. Р., Шальнева И. Р. Физическое развитие детей и подростков // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 3. С. 50.
2. Антонова А. А., Сердюков В. Г., Яманова Г. А. Динамика антропометрических показателей у школьников 11 лет // *Морфология*. 2018. Т. 153, № 3. С. 22.
3. Сагитова Г. Р., Трунцова Е. С., Бадмаева В. Б. Г. Табакокурение и физическое развитие подростков // *Астраханский медицинский журнал*. 2010. Т. 5, № 4. С. 141–144.
4. Грицинская В. Л., Никитина И. Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 1. С. 66–70.
5. Грицинская В. Л., Новикова В. П. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга : к дискуссии о методах оценки // *Педиатр*. 2019. Т. 10, № 2. С. 33–36.
6. Качегов М. А., Мерзлова Н. Б., Сивакова Л. В. Оценка физического развития детей и подростков : методические рекомендации // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 6. С. 98.
7. Березин И. И., Гаврюшин М. Ю. Обоснование необходимости создания современных региональных стандартов физического развития детей и подростков Приволжского федерального округа // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014. Т. 16, № 5 (2). С. 829–831.
8. Мандриков В. Б., Краюшкин А. И., Богданова Е. А., Царапкин Л. В. Морфофункциональный профиль подростков Калмыкии // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2009. № 3 (31). С. 88–91.
9. Магомедова М. А., Гусейнов Т. С. Региональные особенности физического развития детей и подростков Дагестана в период школьного обучения в зависимости от природно-климатических условий // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018. Т. 13, №6. С. 20–22.
10. Латышевская Н. И., Яцышен В. В., Давыденко Л. А., Яцышена Т. Л. Динамика физического развития детей и подростков города Волгограда в 1976–2016 гг. // *Гигиена и санитария*. 2018. Т. 97, № 9. С. 844–847.
11. Войнов В. Б., Кульба С. Н. Закономерности роста и физического развития мальчиков и девочек школьного возраста ростовской области. Общие и частные феномены // *Новые исследования*. 2016. Т. 1, № 46. С. 5–22.

12. Година Е. З., Лхагвасурэн Г., Задорожная Л. В., Хомякова И. А. Некоторые особенности роста и развития калмыцких и монгольских детей и подростков // Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. 2016. № 3. С. 104–114.

13. Цатурян Л. Д., Кувандыкова Р. Х., Меликбемян Е. О., Шевякова А. А. Этнические и возрастные особенности полового развития мальчиков-подростков Ставропольского края // Естественные науки. 2016. № 4 (57). С. 78–84.

14. Галимзянов Х. М., Квятковский И. Е., Гальцева Л. А., Сагитова Г. Р., Безрукова Л. В., Каменева О. П., Куандыков Г. Б., Набиуллина Г. А., Супрун С. В. Современные технологии оздоровления детей в школьных образовательных учреждениях : методическое пособие. Астрахань : Типография «Нова», 2010. 84 с.

References

1. Gelashvili O. A., Khisamov R. R., Shal'neva I. R. Physical development of children and adolescents. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2018; № 3: 50. (In Russ.).

2. Antonova A. A., Serdyukov V. G., Yamanova G. A. Dynamics of anthropometric indicators in schoolchildren aged 11. Morfologiya = Morphology. 2018; 153 (3): 22. (In Russ.).

3. Sagitova G. R., Truntsova E. S., Badmaeva V. B. G. Tobacco smoking and the physical development of adolescents. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2010; 5 (4): 141–144. (In Russ.).

4. Gritsinskaya V. L., Nikitina I. L. Somatometric indicators of the physical development of schoolchildren in St. Petersburg. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. 2018; 63 (1): 66–70. (In Russ.).

5. Gritsinskaya V. L., Novikova V. P. Physical development of children in St. Petersburg: on the discussion of assessment methods. Pediatr = Pediatrician. 2019; 10 (2): 33–36. (In Russ.).

6. Gachegov M. A., Merzlova N. B., Sivakova L. V. Assessment of the physical development of children and adolescents: methodological recommendations (methodological recommendations). Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research. 2014; 6: 98. (In Russ.).

7. Berezin I. I., Gavryushin M. Yu. Substantiation of the need to create modern regional standards for the physical development of children and adolescents in the Volga Federal District. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2014; 16 (5(2)): 829–831. (In Russ.).

8. Mandrikov V. B., Krayushkin A. I., Bogdanova E. A., Tsarapkin L. V. Morphofunctional profile of adolescents in Kalmykia. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University. 2009; 3 (31): 88–91. (In Russ.).

9. Magomedova M. A., Gusejnov T. S. Features of physical development of children and teenagers of dagestan during school education period depending on natural climatic conditions. Medicinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal. 2018; 13 (6): 20–22. (In Russ.).

10. Latyshevskaja N. I., Jacyshen V. V., Davydenko L. A., Jacyshena T. L. Dynamics of anthropometric indices of children and adolescents in the city of Volgograd (1976-2016). Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation. 2018; 97 (9): 844–847. (In Russ.).

11. Vojnov V. B., Kul'ba S. N. Laws of growth and physical development of school boys and girls of the Rostov city region. General and particular examples. Novye issledovaniya. 2016; 1 (46): 5–22. (In Russ.).

12. Godina E. Z., Lkhagvasuren G., Zadorozhnaya L. V., Khomyakova I. A. Some features of the growth and development of Kalmyk and Mongolian children and adolescents. Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23. Antropologiya = Bulletin of the Moscow University. Series 23. Anthropology. 2016; (3): 104–114. (In Russ.).

13. Tsaturyan L. D., Kuvandykova R. Kh., Melikbekyan E. O., Shevyakova A. A. Ethnic and age characteristics of the sexual development of adolescent boys in the Stavropol Territory. Estestvennye nauki = Natural Sciences. 2016; (4 (57)): 78-84. (In Russ.).

14. Galimzyanov Kh. M., Kvyatkovskiy I. E., Gal'tseva L. A., Sagitova G. R., Bezrukova L. V., Kameneva O. P., Kuandykov G. B., Nabiullina G. A., Suprun S. V. Modern technologies for the improvement of children in school educational institutions. Metodicheskoe posobie = Methodological allowance. Astrakhan': Nova; 2010. 84 p. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Антонова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: fduesn-2010@mail.ru.

Г.Р. Сагитова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru.

Г.А. Яманова, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: galina_262@mail.ru.

В.М. Серёда, доктор медицинских наук, профессор кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения, Санкт Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: seredavm@mail.ru.

Information about the authors

А.А. Антонова, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: fduecn-2010@mail.ru.

Г.Р. Сажитова, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru.

Г.А. Яманова, assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: galina_262@mail.ru.

В.М. Серёда, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: seredavm@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.07.2022; одобрена после рецензирования 15.07.2022; принята к публикации 14.12.2022.

The article was submitted 01.07.2022; approved after reviewing 15.07.2022; accepted for publication 14.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.177-07:618.14-072.1

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.58.67

3.1.4 Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ГИСТЕРОСКОПИЯ И ЛАПАРОСКОПИЯ
В ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ БЕСПЛОДИЯ**

***Нигяр Намиг гызы Ахундова**^{1,2}

¹Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

²Частная клиника Caspian International Hospital, Баку, Азербайджан

Аннотация. Цель: изучить роль диагностической гистероскопии и лапароскопии в лечении различных форм бесплодия. **Материалы и методы исследования.** В проспективное исследование было включено 611 пациенток, которым в 2008–2018 гг. проводились диагностические гистероскопические и лапароскопические операции в г. Баку. Возраст женщин составлял 20–43 лет. В соответствии с показателями анамнеза, тестами функциональной диагностики репродуктивной системы, результатами гормонального обследования, гистеросальпингографии и ультразвукового исследования органов малого таза (при наличии заключения о фертильности мужа) пациенток разделили по различным формам бесплодия: I группа – 312 (51,1 %) женщин с трубно-перитонеальным бесплодием; II группа – 154 (25,2 %) пациенток с впервые диагностированными различными формами эндометриоза; III группа – 145 (23,7 %) женщин с болезнью поликистозных яичников. **Результаты исследования.** Всем пациенткам были одновременно проведены гистероскопия с лапароскопией. Наиболее часто встречаемой патологией при гистероскопии стал хронический эндометрит, установленный по выраженным гистероскопическим критериям. Патологические изменения в маточных трубах составили в I группе 37,8 % от общего количества случаев, во II группе – 12,3 %, в III группе – 23,5 %. Из лечебно-диагностической лапароскопии, проводимой в исследуемых группах, выяснилось, что в I группе у 38,8 % женщин было трубно-перитонеальное бесплодие в виде хронического сальпингоофорита. Частота фолликулярных кист, выявленных в исследуемых группах, составила 2,6; 7,8 и 8,3 %, соответственно. Миома матки в I и II группах была зарегистрирована в 4,5 и 12,0 % случаях, соответственно. **Заключение.** Исследование показало, что у пациенток с нарушением репродуктивной функции несколько факторов бесплодия проявляются совместно, их выявление возможно только при применении диагностической гистеро- и лапароскопии, а также современных визуальных диагностических методов.

Ключевые слова: диагностическая лапароскопия, диагностическая гистероскопия, первичное бесплодие, вторичное бесплодие, трубно-перитонеальное бесплодие, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, гистеросальпингографии, ультразвуковое исследование органов малого таза

Для цитирования: Ахундова Н. Н. Диагностическая гистероскопия и лапароскопия в лечении различных форм бесплодия // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 58–67. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.58.67.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**DIAGNOSTIC HYSTEROSCOPY AND LAPAROSCOPY
IN TREATMENT OF VARIOUS FORMS OF INFERTILITY**

Nigyar Namig gyzy Akhundova^{1,2}

¹Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

²Caspian International Hospital, Azerbaijan, Baku

* © Ахундова Н. Н., 2022

Abstract. The aim of the study: to study the role of diagnostic hysteroscopy and laparoscopy in the treatment of various forms of infertility. **Material and methods.** The prospective study included 611 patients, who in 2008–2018 diagnostic hysteroscopic and laparoscopic operations were carried out in Baku. The age of women was 20–43 years. According to the anamnesis and tests of functional diagnostics of the reproductive system, the results of hormonal examination, as well as according to the indicators of hysterosalpingography and ultrasound examination of the pelvic organs (if there is a conclusion about the fertility of the husband), the patients were previously divided into three groups according to various forms of infertility: Group I – 312 (51,1 %) women with tubal-peritoneal infertility; Group II – 154 (25,2 %) women with newly diagnosed various forms of endometriosis; Group III – 145 (23,7 %) women with polycystic ovary disease. **Research results.** Hysteroscopy was performed simultaneously with laparoscopy in all patients. It was established that the most common pathology during hysteroscopy was chronic endometritis, established according to pronounced hysteroscopic criteria. Pathological changes in the fallopian tubes amounted to 37,8 % in group I, 12,3 % in group II and 23,5 % in group III of the total number of cases. From the treatment and diagnostic laparoscopy performed in the study groups, it turned out that in group I, 38,8 % of women had tubal-peritoneal infertility TPB in the form of chronic salpingo-oophoritis. The frequency of follicular cysts detected in the study groups was 2,6 %, 7,8 % and 8,3 %, respectively. Uterine fibroids in groups I and II were registered in 4,5 and 12,0 % of cases, respectively. Conclusion. Studies have shown that in patients with impaired reproductive function, several factors of infertility appear together, the identification of these factors is possible only with the use of diagnostic hystero- and laparoscopy, as well as modern visual diagnostic methods.

Keywords: diagnostic laparoscopy, diagnostic hysteroscopy, primary infertility, secondary infertility, tubal-peritoneal infertility, polycystic ovary syndrome, endometriosis, hysterosalpingography, ultrasound examination of the pelvic organs

For citation: Akhundova N. N. Diagnostic hysteroscopy and laparoscopy in treatment of various forms of infertility. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 58–67. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.58.67. (In Russ.).

Введение. Во многих странах мира бесплодие определено в качестве приоритетного направления общественного здравоохранения [1]. Примерно у 85 % бесплодных пар есть идентифицируемая причина. Наиболее распространенными причинами бесплодия являются овуляторная дисфункция, бесплодие по мужскому фактору и заболевания маточных труб. У остальных 15 % бесплодных пар диагностируется так называемое «необъяснимое бесплодие» [2]. К основным факторам женского бесплодия относится непроходимость маточных труб, а также различные формы эндометриоза со спаечными процессами в малом тазу (или без них) и все виды нарушения овуляции (бесплодие эндокринного происхождения) [3].

По официальным данным Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, число пациенток, зарегистрированных с диагнозом «Бесплодие», на 100 000 женщин составило 26,3 в 2011 г., 48,5 – в 2014 г., 48,4 – в 2015 г., 45,7 – в 2016 г. и 43 – в 2017 г.

Сегодня во всем мире среди основных причин нарушения фертильности с высокой частотой определяется трубно-перитонеальное бесплодие. Частота поствоспалительных изменений в маточных трубах среди больных с регулярным менструальным циклом, получающих длительное и неэффективное лечение, составляет в среднем 49 %, причем у более половины из них выявляется нарушение проходимости маточных труб, у 28 % – гидросальпинкс, а у 3,2 % – сальпингит [4, 5].

Результаты восстановления репродуктивной функции после реконструктивно-пластических операций показывают, что проблема эндоскопической коррекции трубно-перитонеального фактора бесплодия требует очередного исследования с точки зрения определения максимального терапевтического потенциала эндоскопической хирургии при различных формах трубно-перитонеального бесплодия. Несомненна ценность применения эндовидеоскопии при диагностике и лечении различных форм эндометриоза. В последние годы лапароскопия является также методом выбора при лечении поликистоза яичников. Предложены различные способы хирургической коррекции поликистоза яичников [6], но так как восстановление овуляторного менструального цикла и внутриматочной беременности не соответствуют ожидаемым результатам, требуется разработка более эффективных способов эндоскопического лечения поликистоза яичников.

Таким образом, литературные данные и анализ исследований центров, занимающихся проблемами бесплодия, показывают, что несмотря на использование эндоскопических методов исследования в гинекологической практике, диагностическая и оперативная гистероскопия и комплексное применение лапароскопии еще не нашли своего должного места в клинике женского бесплодия.

Цель: изучить роль диагностической гистероскопии и лапароскопии в лечении различных форм бесплодия.

Материалы и методы исследования. Материал исследования состоит из проспективного анализа историй болезни 611 пациенток, которым в 2008–2018 гг. проводились диагностические гистероскопические и лапароскопические операции в Научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии, на базе кафедры акушерства и гинекологии-1 Азербайджанского медицинского университета и частной клиники Caspian International Hospital. Показаниями к эндовидеоскопическим вмешательствам в 254 (41,6 %) случаев было первичное бесплодие, а в 357 (58,4 %) случаях – вторичное бесплодие. Возраст женщин колебался в пределах 20–43 лет. Все пациентки до поступления в клинику прошли различные обследования в городе Баку. Данные амбулаторного исследования показали, что все больные независимо от формы бесплодия, 2 и более раза получали комплексное противовоспалительное лечение, в 31,5 % случаях – гормональное лечение, в 39,3 % случаев назначалась стимуляция овуляции, в 11,2 % случаях проводились гидротурбационные курсы (с различными лекарственными смесями), в 19,4 % случаях – экстракорпоральное оплодотворение. Средняя продолжительность амбулаторного исследования составила $3,6 \pm 1,4$ лет.

Согласно показателям анамнеза и тестам функциональной диагностики репродуктивной системы, результатам гормонального обследования, а также гистеросальпингографии (ГСГ) и ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (при наличии заключения о фертильности мужа), пациенток предварительно разделили на 3 группы по различным формам бесплодия: I группа – 312 (51,1 %) женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ); II группа – 154 (25,2 %) женщины с впервые диагностированными различными формами эндометриоза; III группа – 145 (23,7 %) женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

В обследуемых группах 132 (21,6 %) наблюдения составили женщины до 25 лет. В категорию больных в возрасте 31–35 лет были включены 82 (13,4 %) женщины. Пациенток в возрасте старше 35 лет было меньше всего, по группам они составили 7,3; 10,4 и 4,1 %, соответственно.

Были установлены подгруппы по сроку продолжительности бесплодия. Количество больных с продолжительностью бесплодия до 3 лет по II и III группам было 16 (10,4 %) и 11 (7,6 %) пациенток, соответственно. Между I и II, а также II и III группами больных с продолжительностью беременности 3–5 лет значительных различий не было и количество больных составило 211 (67,6 %), 102 (66,2 %) и 98 (67,6 %), соответственно. В I и III группах женщин с продолжительностью бесплодия 5 и более лет наблюдалась статистическая достоверность различий $p < 0,05$ по сравнению с группами, где длительность бесплодия составляла до 5 лет включительно (табл. 1).

Таблица 1. Распределение женщин с различными формами бесплодия по сроку продолжительности бесплодия
Table 1. Distribution of women with various forms of infertility by duration of infertility

| Продолжительность бесплодия (лет) | I группа, n (%) | II группа, n (%) | III группа, n (%) | Всего, n (%) |
|-----------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------|
| < 3 | 47 (15,1) | 16 (10,4) | 11 (7,6) | 74 (12,1) |
| 3–5 | 211 (67,6) | 102 (66,2) | 98 (67,6) | 411 (67,3) |
| 5 < | 54* (17,3) | 36 (23,4) | 36* (24,8) | 126 (20,6) |
| Всего | 312 (51,1) | 154 (25,2) | 145 (23,7) | 611 (100) |

Примечание: * – в I и III группах относительная статистическая достоверность ($p < 0,05$)

Note: * – in groups I and III, relative statistical significance ($p < 0,05$)

В I группе наиболее часто (по сравнению с другими группами) встречалось как первичное (103 (33 %) женщины), так и вторичное (209 (67 %) пациенток) бесплодие (табл. 2).

Таблица 2. Разделение женщин по характеру бесплодия
Table 2. Division of women according to the nature of infertility

| Характер бесплодия | I группа, n (%) | II группа, n (%) | III группа, n (%) | Всего, n (%) |
|--------------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------------|
| Первичное | 103 (33) | 88 (57,1) | 63 (43,5) | 254 (41,6 \pm 1,99) |
| Вторичное | 209 (67) | 66 (42,9) | 82 (56,5) | 357 (58,4 \pm 1,99) |
| Всего | 312 (51,1) | 154 (25,2) | 145 (23,7) | 611 (100) |

Согласно показателям гистеросальпингографии, в I группе до эндоскопического обследования у 84 (57,5 %) женщин была диагностирована непроходимость маточных труб (частичная или полная), и у 46 (54,7 %) из них, по данным амбулаторных карт, отмечались признаки спаечного процесса.

Во II группе, занимающей второе место по количественным показателям больных, госпитализированных в связи с бесплодием, было отмечено 19 женщин (с предварительно диагностированным эндометриозом различной формы), которые ранее перенесли различные хирургические операции (табл. 3).

Таблица 3. Характер операций, проводимых у женщин с различными формами бесплодия
Table 3. The nature of operations performed on women with various forms of infertility

| Виды хирургических вмешательств | I группа, n (%) | II группа, n (%) | III группа, n (%) | Всего, n (%) |
|--|-----------------|------------------|-------------------|--------------|
| Цистэктомия на придатках матки, резекция яичников, тубэктомия, аднексэктомия | 84 (57,5) | 11 (57,9) | 8 (53,3) | 103 (57,2) |
| Аппендэктомия | 22 (15,1) | 2 (10,5) | 4 (26,7) | 28 (15,6) |
| Кесарево сечение | 10 (6,9) | – | – | 10 (5,56) |
| Операции на придатках матки и слепой кишке | 13 (8,9) | 3 (15,8) | 3 (20,0) | 19 (10,6) |
| Кесарево сечение и операции на придатках матки | 12 (8,22) | 3 (15,8) | – | 15 (8,33) |
| Кесарево сечение и аппендэктомия | 5 (3,42) | – | – | 5 (2,78) |
| Всего | 146 (81,1) | 19 (10,6) | 15 (8,3) | 180 (100) |

Предварительный диагноз «Эндометриоз» поставлен при регулярном менструальном цикле, проходимости маточных труб по гистеросальпингографии, наличии фертильной спермы мужа.

В результате гормонального скрининга нарушения были выявлены в 103 случаях из III группы: у 48 (46,6 %) женщин – высокий индекс соотношения гонадотропинов (ЛГ/ФСГ > 3,5), у 27 (26,2 %) пациенток – высокий уровень тестостерона, у 16 (15,5 %) обследованных – высокий уровень пролактина, у 12 (11,6 %) женщин – высокий уровень кортизола. Следует отметить, что сведения по антимюллерову гормону в данном исследовании не представлены в силу того, что беременность была зафиксирована практически непосредственно (во многих случаях даже на следующий месяц) после оперативного лечения, что лишало возможности проведения этого лабораторного исследования. Имеющиеся данные по тем женщинам, которым было проведено исследование уровня антимюллерова гормона, весьма малочисленны и не представляют статистической значимости.

У 33 (22,8 % от общего количества пациенток III группы) больных отмечались ультразвуковые критерии СПКЯ. Так, при трансвагинальном и трансабдоминальном УЗИ было определено увеличение объема яичников (4,8 × 3,0 × 4,8 см), утолщение капсулы (> 2 мм), многочисленные эхо-негативные включения (в среднем 7–11). Эта группа пациенток неоднократно подвергалась стимуляции овуляции, из них у 23 (69,7 %) женщин лечение было безрезультатным. Кроме того, они получали противовоспалительное лечение.

При наличии внутриматочной патологии, по данным УЗИ, проводили диагностическую гистероскопию по методу S. Vettoschi, при которой устанавливали особенности внутриматочной патологии, а также субъективные ощущения переносимости гистероскопии без анестезии.

Ультрасонография органов малого таза была выполнена всем 611 больным (УЗИ-аппарат «Core vision» («Toshiba», Япония), 3,5 и 7,5 Гц). В послеоперационном периоде у всех женщин было проведено повторное УЗИ органов малого таза.

Гистероскопию, наряду с лапароскопией, проводили у всех больных на гистероскопе компании «Karl Storz» (Германия) по возможности в ранней пролиферативной фазе (5–7 день менструального цикла). Диагностическую гистероскопию проводили d-4 жестким гистероскопом. Во время гистероскопии оценивали состояние эндометрия (цвет, толщину, степень выраженности сосудистой картины, состояние устьев маточных труб, синехии и полипы эндометрия, очаги аденомиоза и субмукозные узлы) и пороки развития (внутриматочные перегородки).

Диагностическую лапароскопию проводили на 7–10 дни менструального цикла по общепринятой методике набором эндовидеоскопических приборов «Karl Storz» (Германия). Определяли место, цвет, размеры, наличие патологических образований матки (миоматозные узлы, аденомиоз), состояние маточных труб, наличие эндо- и перисальпингита, сохранение фимбрий, соотношение яичников и дистальных отделов маточных труб.

Статистический анализ количественных данных осуществлен с применением непараметрических методов – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни, метод знаков и ранговый метод Уилкоксона. Подсчеты проводили на компьютере с помощью электронной таблицы MS Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. При включении больных в исследование (на основе ранее установленного в других клиниках первичного диагноза) в структуре женского бесплодия трубно-перитонеальное бесплодие занимало ведущее место (57,4 %), на втором месте стояло

бесплодие, обусловленное различными формами эндометриоза (30,9 %), а на третьем месте – поликистоз яичников (11,1 %). С использованием эндоскопических и других современных методов исследования у женщин с различными формами бесплодия был разработан комплексный подход к диагностике и лечению, что позволило внести следующие корректировки по группам: у некоторых женщин с эндометриозом к диагнозу добавлялось трубно-перитонеальное бесплодие, поэтому они были включены в I группу; у ряда женщин с СПКЯ были выявлены малые формы эндометриоза (они оставались во II группе); ранее прооперированные женщины с СПКЯ и с выявленной непроходимостью маточных труб также были отнесены в группу трубно-перитонеального бесплодия (I группа).

Гистероскопия одновременно с лапароскопией была проведена всем пациенткам. Структура внутриматочных патологий у женщин с различными формами бесплодия представлена на рисунке 1.

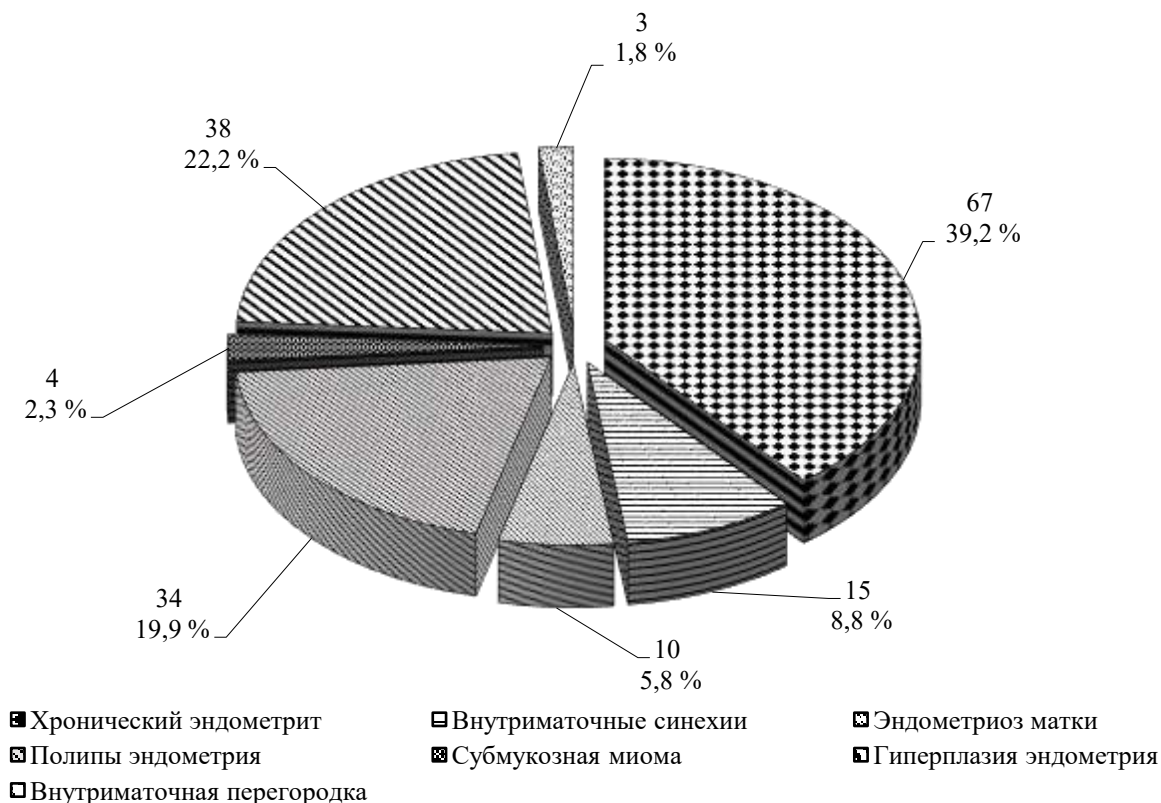


Рис. 1. Процентное распределение внутриматочной патологии
Fig. 1. Percentage distribution of intrauterine pathology

Синехии и сужение просвета маточных труб различной степени и их полная непроходимость, замена участков очаговой гиперплазии белесоватыми истонченными участками эндометрия (случаи фиброзирования) расценивали как хронический эндометрит, который стал наиболее часто встречаемой патологией при гистероскопии. Признаки этого заболевания достоверно высокой частоты были зарегистрированы в I группе в 50 (42,4 %) наблюдениях с внутриматочной патологией; таким же образом признаки хронического эндометрита высокой частоты были выявлены и в III группе, составив 13 (38,2 %) наблюдений. Хронический эндометрит был идентифицирован по тем или иным выраженным признакам: слизистая оболочка с инъецированными сосудами, неравномерный цвет пролиферационного участка, эти цвета чередуются с участками истонченного эндометрия с усилением сосудистого рисунка, неравномерная гиперемия и некоторое расширение полости матки.

Гистероскопическими критериями эндометриоза матки считаются точечные или щелевидные единичные или множественные ходы в форме глазков темно-красного цвета, изменение рельефа полости матки, неравномерная «скалистообразная» картина. Признаки внутреннего эндометриоза были зарегистрированы во II группе в 4 (21,1 %) случаях.

При гистероскопии полипы эндометрия были отмечены в виде образований овальной или неправильной формы, по цвету похожие на эндометрий, выступающие на его поверхности и связанные с ним «ножкой». Полипы эндометрия в III группе были диагностированы с достоверно высокой частотой и составили 10 (29,4 %) наблюдений. В I и II группах существенных различий в частоте выявления

полипов не отмечено, этот показатель составил 21 (17,4 %) и 3 (15,8 %) случая, соответственно. Внутриматочные синехии выявляли в форме тяжелой определенной степени выраженности, располагающихся как пристеночно, так и непосредственно в полости матки. В исследуемых группах заметных различий в связи с частотой данной патологии не отмечалось, значения составили 9 (7,63 %), 3 (15,8 %) и 3 (8,82 %), соответственно. Субмукозная миома при гистероскопии определялась в виде образований белесоватого цвета, овальной формы, деформирующих полость матки. В представленных наблюдениях субмукозные узлы были выявлены в I (2 (1,69 %)) и II (2 (10,5 %)) группах.

Неравномерная пролиферация слизистой оболочки полости матки, вызывающая утолщение эндометрия, оценивалась как гиперплазия эндометрия. Эта патология в группе больных с СПКЯ была выявлена с наиболее высокой частотой (23,5 %), в I и II группах ее частота заметных различий не имела (22,9 и 15,8 %, соответственно). У 3 (2,54 %) женщин из I группы среди пороков развития матки были выявлены внутриматочные перегородки, у 3 (2,54 %) пациенток – рудиментарный рог.

У всех женщин при гистероскопии оценивали состояние устьев маточных труб, патологические изменения в которых (начиная от тонких синехий и сужений различной степени до их полной непроходимости) во всех трех группах были выявлены практически с одинаковой частотой: в I группе – 37,8 %, во II группе – 12,3 % и в III группе – 23,5 % от общего количества случаев.

Таким образом, результаты представленного исследования показали высокую эффективность применения диагностической гистероскопии, что подтверждено и результатами других исследований. Так, G.T. Stamenov и соавторы (2020) изучили эффективность гистероскопии при наиболее распространенных патологиях шейки матки, эндометрия, матки и маточных труб (хронический эндометрит, полипы эндометрия, аденомиоз, эндометриоз, атрофия эндометрия, спайки, гиперплазия эндометрия, рак и пороки развития матки) и сравнили ее эффективность с эффективностью других доступных методов диагностики и лечения внутриматочных патологий. Исследователи пришли к выводу о том, что гистероскопия обладает уникальным преимуществом, заключающимся в сочетании широких возможностей диагностики и лечения, и рекомендовали диагностическую гистероскопию в качестве процедуры первой линии во всех случаях женского бесплодия [7]. В работе R. Ray-Offor (2021) проведено ретроспективное перекрестное исследование бесплодных женщин и установлено, что положительный диагностический результат составил 93,3 %. Гистероскопия также является эталонным методом диагностики и лечения синехий, которые представляют собой внутриматочные спайки [8].

В связи с тем, что эндометриоз, наряду с бесплодием, ассоциируется с болью, С. Vafort и соавторы (2020) провели исследование, в котором пришли к заключению о том, что диагностическая лапароскопия по степени эффективности и безопасности не уступает различным видам лапароскопического лечения, что позволяет ее широко применять при лечении бесплодия, связанного с эндометриозом [9].

При проведении лечебно-диагностической лапароскопии в группе женщин с трубно-перитонеальным бесплодием у 121 (38,8 %) женщины были зарегистрированы случаи хронического сальпингоофорита, в остальных случаях (35,6 %) пациентки первично поступали с ТПБ, но так как у них наблюдались различные формы наружного генитального эндометриоза, то такие женщины были отнесены ко II группе (табл. 4).

Таблица 4. Структура сопутствующей патологии, определяемой при лапароскопии у женщин с различными формами бесплодия

Table 4. Structure of concomitant pathology determined by laparoscopy in women with various forms of infertility

| Гинекологические болезни | I группа, n (%) | II группа, n (%) | III группа, n (%) | Всего, n (%) |
|---|-----------------|------------------|-------------------|--------------|
| Хронический сальпингоофорит | 121 (38,8) | 49 (31,8) | 57 (39,3) | 227 (37,2) |
| Гидросальпинкс | 30 (9,62) | – | – | 30 (4,9) |
| Сактосальпинкс | 21 (6,73) | – | – | 21 (3,4) |
| Спаечный процесс в малом тазу, I–II степень | 31 (9,9) | 11 (7,1) | 16 (11,0) | 58 (9,5) |
| Спаечный процесс в малом тазу, III–IV степень | 27 (8,7) | 15 (9,7) | 18 (12,4) | 60 (9,8) |
| Опухоли и опухолевидные образования яичников | 9 (2,9) | 14 (9,1) | 14 (9,7) | 37 (6,1) |
| Фолликулярная киста | 8 (2,56) | 12 (7,8) | 12 (8,3) | 32 (5,23) |
| Дермоидная киста | 3 (0,96) | – | – | 3 (0,5) |
| Эндометриоидная киста | – | 10 (6,5) | – | 10 (1,6) |
| Миома матки | 14 (4,5) | 20 (13) | – | 34 (5,6) |
| Пороки развития матки | 5 (1,6) | – | – | 5 (0,8) |
| Всего | 312 (51) | 154 (25,2) | 145 (23,7) | 611 (100) |

При лапароскопии у большинства больных из I группы, наряду с хроническим сальпингоофоритом различной степени выраженности, наблюдался спаечный процесс различной степени. Воспалительные изменения придатков матки пациенток характеризовались случаями эндо- и перисальпингита, перитубарным спайками различной степени выраженности, полностью или частично сохранными фимбриями – гидросальпинксы (4,9 %). При выраженном эндосальпингите отмечали расширение и окклюзия ампулярных отделов маточных труб – сактосальпинксы, что было зарегистрировано у 21 (6,73 %) больных.

Кисты яичников были выявлены в 35 (5,7 %) наблюдениях. Кисты были следующего характера: у 32 (5,23 %) женщин – фолликулярные, у 3 (0,5 %) женщин – дермоидные. Их диаметр колебался в пределах 2–6 см. Миомы субсерозной, субсерозно-интерстициальной и интерстициальной формы были зарегистрированы у 34 (5,6 %) пациенток. Диаметр миоматозных узлов составил 0,5–8 см. У 4 из 5 женщин после гистероскопических и лапароскопических исследований был поставлен предварительный диагноз «Седловидная матка», «Внутриматочная перегородка» (у 1 женщины полная, у 3 женщин – неполная) и у 1 пациентки диагностирован рудиментарный рог.

Яичники и маточные трубы с выраженными спаечными процессами III, IV степени и воспалительными изменениями представляли собой воспалительный конгломерат, у 58 (18,6 %) из 312 женщин был выявлен спаечный процесс, из них у 31 (53,5 %) пациентки – I–II степени, у 27 (46,5 %) обследованных – III–IV степени.

Одновременное проведение эндоскопических исследований позволило включить во II группу как больных с аденомиозом, выявленном при гистероскопии, так и женщин с наружным генитальным эндометриозом различной формы. В связи с этим во II группе число женщин с наружным генитальным эндометриозом различной формы составило 10 (1,6 %). Аденомиоз, наряду с наружным генитальным эндометриозом, был зарегистрирован в 38,4 %. Данный показатель рассчитывали, исходя из того, что у обследованных пациенток первичным диагнозом был наружный генитальный эндометриоз, к которому присоединялся аденомиоз, выявленный в ходе данных исследований.

В структуре наружного генитального эндометриоза эндометриоз «малой» формы выявлен в 51 (61,5 %) случае, эндометриоидные гетеротопии были обнаружены на брюшине маточно-прямокишечного пространства у 6 (7,23 %) женщин, в области маточно-крестцовых связок – у 38,3 % пациенток, точечные очаги на поверхности яичников – у 19,3 % обследованных, на серозном покрове матки – у 7,8 % женщин, в маточных трубах – у 5,7 % пациенток, а также в пузырно-маточной складке – у 7,2 % обследованных.

Эндометриоидные кисты яичников в этой группе наблюдались у 19 (22,9 %) женщин, причем в 1/3 случаев отмечались двусторонние кисты. Диаметр эндометриоидных кист колебался в пределах 1,0–5–6 см. У 3 (3,6 %) женщин, наряду с эндометриоидными кистами, наблюдался эндометриоз матки. Распространение эндометриоза на крестцово-маточные связки и на слизистую прямой кишки, то есть ретроцервикальный эндометриоз III степени, был зарегистрирован в 4 (4,8 %) случаях (рис. 2).

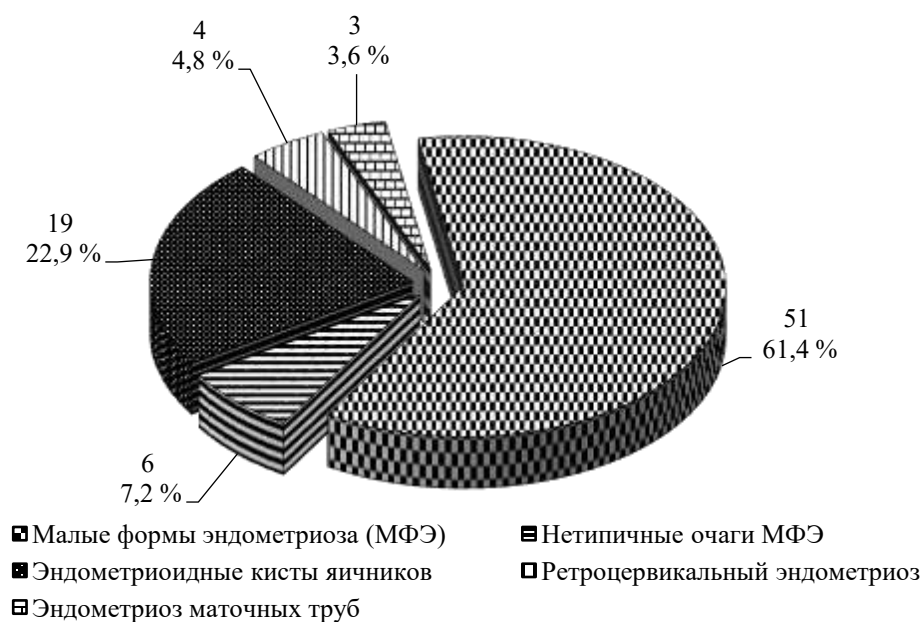


Рис. 2. Структура наружного генитального эндометриоза
Fig. 2. Structure of external genital endometriosis

Степень распространения (стадии) наружного генитального эндометриоза была установлена согласно классификации Американской ассоциации фертильности. У 40 (8,85 %) женщин наблюдалась I и II степень, у 33 (7,30 %) обследованных – III и IV степени.

Характерными визуальными признаками СПКЯ при лапароскопии являются: увеличение яичников до 5–6 см в длину и до 4 см в ширину, блестящий цвет поверхности с жемчужным оттенком, древовидной сосудистой картиной различной степени выраженности, натянутая поверхность гонад, утолщение белесоватого слоя и наличие подкапсульных кист. В группе женщин с СПКЯ при лапароскопии в 57 (39,3 %) случаях были зарегистрированы признаки хронического сальпингоофорита. У 16 (11,0 %) пациенток среди женщин с СПКЯ и ранее перенесших операцию, были выявлены спаечные процессы I–II степени, у 18 (12,4 %) пациенток – III–IV степени. У 12 (8,3 %) женщин с СПКЯ были обнаружены фолликулярные кисты яичников. Помимо этого, кисты наблюдались и у женщин, в анамнезе которых присутствовала стимуляция овуляции.

Таким образом, из лечебно-диагностической лапароскопии, проводимой в исследуемых группах, выяснилось, что в I группе у 38,8 % женщин был ТПБ в виде хронического сальпингоофорита, который с одинаково высокой частотой наблюдался как в I, так и в III группах. Частота фолликулярных кист, выявленных в исследуемых группах, составила 2,6; 7,8 и 8,3 %, соответственно. Миома матки в I и II группах была зарегистрирована в 4,5 и 12,0 % случаях, соответственно. Следовательно, можно говорить о высокой эффективности диагностической лапароскопии, что также подтверждено исследованиями других авторов. Так, исследователи Н. Hassa и Y. Aydin (2013) провели обзор современной литературы, на основании результатов которого пришли к заключению о том, что лапароскопия является эффективным и полезным диагностическим и терапевтическим инструментом в лечении бесплодия [10]. J.J. K. Annan и соавторами (2020) было проведено ретроспективное исследование всех диагностических лапароскопических процедур, проведенных для оценки бесплодия по трубному фактору и установлена эффективность и безопасность диагностической лапароскопии у данной категории пациенток [11].

Х.Х. Ху и соавторы (2020) пришли к заключению о том, что пациентки с клиническим диагнозом необъяснимого бесплодия в обязательном порядке должны быть обследованы с помощью диагностической гистероскопии и лапароскопии [12].

К. Nicolaus и соавторы (2020) провели ретроспективное валидационное исследование для оценки распространенности эндометриоза у бесплодных женщин из пар с бесплодием по женскому фактору, которым была проведена комбинированная диагностическая гистероскопия и лапароскопия. Авторы пришли к заключению о том, что распространенность эндометриоза у бесплодных женщин оказалась выше ожидаемых показателей, а показания к оперативной диагностике бесплодия с помощью минимально инвазивных методов, таких как диагностическая гистеро- и лапароскопия, должны быть значительно расширены для более полного выяснения причин женского бесплодия [13].

Заключение. Исследования показали, что у женщин с нарушением репродуктивной функции несколько факторов бесплодия проявляются совместно, выявление этих факторов возможно только при применении диагностической гистеро- и лапароскопии, а также современных визуальных диагностических методов.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. National Public Health Action Plan for the Detection, Prevention, and Management of Infertility. Atlanta, Georgia : Centers for Disease Control and Prevention; June 2014. URL: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/Infertility/PDF/DRH_NAP_Final_508.pdf.
2. Carson S. A., Kallen A. N. Diagnosis and management of infertility : A review // JAMA. 2021. Vol. 326, no. 1, P. 65–76. doi:10.1001/jama.2021.4788.
3. Barbieri R. L. Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology (Eighth Edition). Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Chapter 22 Female Infertility. 2019. P. 556–581.
4. Алиева К. У., Кузьмичев Л. Н., Смольникова В. Ю., Ипатова М. В., Комиссарова Ю. В. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология. 2008. № 5. С. 39–43.
5. Сивочалова О. В., Фесенко М. А., Голованева Г. В. Репродуктивные нарушения при воздействии вредных факторов // Медицина труда и промышленная экология. 2008. № 6. С. 65–69.
6. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского, И. Б. Манухина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1056 с.
7. Stamenov G. S., Vitale S. G., Della Corte L., Vilos G. A., Parvanov D. A., Nikolova D. N., Ganeva R. R., Haimovich S. Hysteroscopy and female infertility : a fresh look to a busy corner // Human fertility : journal of the British Fertility Society. 2022. Vol. 25, no. 3. P. 430–446. doi: 10.1080/14647273.2020.1851399.
8. Ray-Offor E., Nyengidiki T. K. Diagnostic yield and therapeutic outcome of hysteroscopy in women with infertility in a referral clinical setting : a Port Harcourt, Nigeria experience // The Pan African medical journal. 2021. Vol. 38. Article number. 155.
9. Bafort C., Beebejaun Y., Tomassetti C., Bosteels J., Duffy J. M. Laparoscopic surgery for endometriosis // The Cochrane database of systematic reviews. 2020. no. 10 (10). CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub3.
10. Hassa H., Aydin Y. The role of laparoscopy in the management of infertility // Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014. Vol. 34, no. 1. P. 1–7. doi: 10.3109/01443615.2013.817981.
11. Annan J. J. K., Asubonteng G. O., Konney T. O. Experience with Diagnostic Laparoscopy in the Evaluation of Tubal Factor Infertility // Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020. Vol. 10, no. 5. P. 688–697.
12. Xu X. X., Yu Q., Sun A. J., Tian Q. J., Chen R. Clinical study of hysteroscopy combined with laparoscopy in the diagnosis and treatment of unexplained infertility // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. Vol. 55, no. 1. P. 15–20. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2020.01.004. [Article in Chinese].
13. Nicolaus K., Bräuer D., Sczesny R., Bühler K., Diebolder H., Runnebaum I. B. A two-third majority of infertile women exhibit endometriosis in pre-ART diagnostic hysteroscopy and laparoscopic chromopertubation: only one-third have a tubal obstruction // Archives of gynecology and obstetrics. 2020. Vol. 301, no. 4. P. 1081–1088. doi: 10.1007/s00404-020-05479-5.

References

1. National Public Health Action Plan for the Detection, Prevention, and Management of Infertility. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; June 2014. URL: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/Infertility/PDF/DRH_NAP_Final_508.pdf.
2. Carson S. A., Kallen A. N. Diagnosis and management of infertility: A review. JAMA. 2021; 326 (1): 65–76. doi:10.1001/jama.2021.4788.
3. Barbieri R. L. Yen and Jaffe's Reproductive endocrinology (Eighth Edition). Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. Chapter 22 Female Infertility; 2019. 556–581.
4. Alieva K. U., Kuz'michev L. N., Smol'nikova V. Yu., Ipatova M. V., Komissarova Yu. V. Modern approaches to the preparation of the endometrium in patients with previously unsuccessful outcomes of the in vitro fertilization program. Obstetrics and Gynecology. 2008; (5): 39–43.
5. Sivochalova O. V., Fesenko M. A., Golovaneva G. V. Reproductive disorders under the influence of harmful factors. Occupational Medicine and Industrial Ecology. 2008; (6): 65–69.
6. Gynecology. National leadership. Short edition / Ed. G. M. Savel'eva, G. T. Sukhikh, V. N. Serov, V. E. Radzinskiy, I. B. Manukhin. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 1056 p.
7. Stamenov G. S., Vitale S. G., Della Corte L., Vilos G. A., Parvanov D. A., Nikolova D. N., Ganeva R. R., Haimovich S. Hysteroscopy and female infertility: a fresh look to a busy corner. Human fertility: journal of the British Fertility Society. 2022; 25 (3): 430–446. doi: 10.1080/14647273.2020.1851399.
8. Ray-Offor E., Nyengidiki T. K. Diagnostic yield and therapeutic outcome of hysteroscopy in women with infertility in a referral clinical setting: a Port Harcourt, Nigeria experience. The Pan African medical journal; 38: Article number 155.
9. Bafort C., Beebejaun Y., Tomassetti C., Bosteels J., Duffy J. M. Laparoscopic surgery for endometriosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2020; (10 (10)): CD011031. doi: 10.1002/14651858.CD011031.pub3.
10. Hassa H., Aydin Y. The role of laparoscopy in the management of infertility. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014; 34 (1): 1–7. doi: 10.3109/01443615.2013.817981.
11. Annan J. J. K., Asubonteng G. O., Konney T. O. Experience with Diagnostic Laparoscopy in the Evaluation of Tubal Factor Infertility. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020; 10 (5). e 100160.

12. Xu X. X., Yu Q., Sun A. J., Tian Q. J., Chen R. Clinical study of hysteroscopy combined with laparoscopy in the diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020; 55 (1): 15–20. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2020.01.004. [Article in Chinese].

13. Nicolaus K., Bräuer D., Sczesny R., Bühler K., Diebold H., Runnebaum I. B. A two-third majority of infertile women exhibit endometriosis in pre-ART diagnostic hysteroscopy and laparoscopic chromopertubation: only one-third have a tubal obstruction. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2020; 301 (4): 1081–1088. doi: 10.1007/s00404-020-05479-5.

Информация об авторе

Н.Н. Ахундова, доктор философии по медицине, докторант, кафедра акушерства и гинекологии-1, Азербайджанский медицинский университет, врач-гинеколог, Caspian International Hospital, Баку, Азербайджан, e-mail: nika-ahundova@mail.ru.

Information about the author

N. N. Akhundova, PhD (Med.), Doctoral Candidate, I Department of Obstetrics and Gynecology, Azerbaijan Medical University, gynecologist, Caspian International Hospital Azerbaijan, Baku, e-mail: nika-ahundova@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 15.11.2022; одобрена после рецензирования 09.12.2022; принята к публикации 22.12.2022.

The article was submitted 15.11.2022; approved after reviewing 09.12.2022; accepted for publication 22.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.345-008.87-08:616.89-092.9

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.68.77

**ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА АКТГ(6-9)-PRO-GLY-PRO
НА СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС
В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА**

* Антон Олегович Ворвуль¹, Ольга Анатольевна Медведева¹, Игорь Иванович Бобынцев¹,
Александра Юрьевна Мухина¹, Оксана Викторовна Шеховцова², Мария Владимировна Свищева¹,
Людмила Александровна Андреева³, Николай Федорович Мясоедов³

¹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

² Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова, Курск, Россия

³ Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский Институт», Москва, Россия

Аннотация. Хронический стресс является одним из факторов развития дисбиоза кишечника, который может привести к нарушению функционирования центральной нервной системы, поэтому целесообразным является поиск новых подходов к решению данной проблемы. **Цель исследования** – изучить состояние парietальной микробиоты толстой кишки при применении АКТГ_{6,9}-PGR в условиях хронического иммобилизационного стресса. **Материалы и методы исследования.** Подопытные крысы были разделены на 5 групп (n = 11). 1 группа – контроль (нестрессированные животные, которым вводили физиологический раствор), 2 группа – животные, подвергнутые стрессорному воздействию, которым вводили физиологический раствор. В последующие три группы вошли стрессированные животные, которым вводили АКТГ_{6,9}-PGR в разных дозах. В 3 группе доза составила 5 мкг/кг, в 4 группе – 50 мкг/кг, в 5 группе – 500 мкг/кг. Изучены эффекты пептида АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состав мукозальной микробиоты толстой кишки у крыс Вистар в условиях хронического иммобилизационного стресса на протяжении 14 дней. Пептид вводили интраперитонеально в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг 1 раз в сутки. **Результаты исследования.** Стрессорное воздействие вызвало изменение состава микробиоты в виде уменьшения числа и доли облигатных микроорганизмов и их увеличения среди условно-патогенных микроорганизмов на фоне повышенного содержания кортикостерона в сыворотке крови животных. Применение пептида во всех исследуемых дозах корригировало стресс-индуцированные изменения структуры пристеночной микробиоты толстой кишки на фоне снижения уровня кортикостерона. При этом наиболее близкий по количественным и качественным характеристикам к нестрессированным животным состав микробиоты отмечали в группе животных, которым вводили пептид в дозе 500 мкг/кг. **Заключение.** Применение АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro способствовало нивелированию стрессиндуцированных изменений в составе пристеночной микрофлоры толстой кишки у крыс.

Ключевые слова: пристеночная микробиота, кишечно-мозговая ось, меланокортины, АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, регуляторные пептиды, хронический стресс, кортикостерон

Для цитирования: Ворвуль А. О., Медведева О. А., Бобынцев И. И., Мухина А. Ю., Шеховцова О. В., Свищева М. А., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Влияние пептида АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние микробиоценоза толстой кишки крыс в условиях хронического иммобилизационного стресса // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 68–77. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.68.77.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

* © Ворвуль А. О., Медведева О. А., Бобынцев И. И., Мухина А. Ю.,
Шеховцова О. В., Свищева М. А., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф., 2022

EFFECT OF ACTH(6-9)-PRO-GLY-PRO PEPTIDE ON STATE OF COLON MICROBIOCENOSIS IN RATS UNDER CONDITIONS OF CHRONIC RESTRAINT STRESS

Anton O. Vorvul¹, Olga A. Medvedeva¹, Igor I. Bobyntsev¹, Alexandra Yu. Mukhina¹, Oksana V. Shekhovtsova², Maria V. Svishcheva¹, Luidmila A. Andreeva³, Nikolay F. Myasoedov³

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²G.E. Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center, Kursk, Russia

³Institute of Molecular Genetics, Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Abstract. Chronic stress is one of the factors in the development of intestinal dysbiosis, which can lead to dysfunction of the central nervous system, so it is advisable to search for new approaches to solving this problem. **The purpose of the study** was to study the state of the parietal microbiota of the large intestine in the application of ACTH6-9-PGP under conditions of chronic immobilization stress. **Materials and methods:** Experimental rats were divided into 5 groups (n = 11): 1 – control (non-stressed animals that were injected with saline), 2 – stressed animals that were injected with saline, 3 – stressed animals who received ACTH6-9-PGP at a dose of 5 µg/kg, 4 – at a dose of 50 µg/kg, 5 – at a dose of 500 µg/kg. The effects of the ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro peptide on the composition of the mucosal microbiota of the large intestine in Wistar rats under conditions of chronic immobilization stress for 14 days were studied. The peptide was administered at doses of 5, 50, and 500 µg/kg intraperitoneally administered once a day. **Research results.** The stress effect caused a change in the composition of the microbiota in the form of a decrease in the number and proportion of obligate microorganisms and their increase among opportunistic microorganisms against the background of an increased content of corticosterone in the blood serum of animals. The use of the peptide in all studied doses corrected stress-induced changes in the structure of the parietal microbiota of the colon against the background of a decrease in the level of corticosterone. At the same time, the composition of the microbiota closest in quantitative and qualitative characteristics to non-stressed animals was observed in the group of animals that were injected with the peptide at a dose of 500 µg/kg. **Conclusion:** the use of ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro contributed to the leveling of stress-induced changes in the composition of the parietal microflora of the large intestine in rats.

Keywords: parietal microbiota, gut-brain axis, melanocortins, ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro, regulatory peptides, chronic stress, corticosterone

For citation: Vorvul' A. O., Medvedeva O. A., Bobyntsev I. I., Mukhina A. Yu., Shekhovtsova O. V., Svishcheva M. A., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Effect of ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro peptide on state of colon microbiocenosis in rats under conditions of chronic restraint stress. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 68–77. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.68.77. (In Russ.).

Введение. Известно, что хроническое стрессорное воздействие влияет на количественный и качественный состав микробиоты толстой кишки, что может привести к нарушению функций нервной системы за счет изменения взаимоотношений в кишечно-мозговой оси [1].

Перспективным направлением в решении данной проблемы является применение препаратов на основе регуляторных пептидов, которые обладают высокой биологической активностью в низких дозах на фоне отсутствия токсичности и аллергенности [2]. К числу таких препаратов относятся синтетические N-концевые аналоги адренокортикотропного гормона (АКТГ). Известно, что препарат Семакс, действующей субстанцией которого является АКТГ₄₋₇-Pro-Gly-Pro (АКТГ₄₋₇-PGP), обладает стресс-лимитирующим эффектом, оказывая анксиолитическое и антидепрессантное действие [3, 4]. Кроме того, применение АКТГ₄₋₇-PGP предотвращает развитие кишечного дисбиоза у крыс на фоне хронического иммобилизационного стресса (ХИС) [5]. Наряду с АКТГ₄₋₇-PGP в настоящее время был разработан близкий структурный аналог АКТГ₆₋₉-PGP, который способен связываться со всеми типами меланокортиновых рецепторов (MCR), за исключением MC2R [6, 7]. Для АКТГ₆₋₉-PGP показано анксиолитическое, антидепрессантное действие, в том числе и в условиях стресса [8, 9, 10, 11, 12, 13].

На основании вышеизложенного была поставлена **цель исследования** – изучить состояние парietальной микробиоты толстой кишки при применении АКТГ₆₋₉-PGP в условиях хронического иммобилизационного стресса.

Материалы и методы исследования. В опыте были использованы 55 крыс-самцов Вистар массой 280–300 г. В помещении, где содержали животных, поддерживали температуру воздуха $22 \pm 2^\circ \text{C}$, влажность – $60 \pm 5\%$ и 12-часовой режим (свет с 8 : 00 до 20 : 00). Животные были обеспечены кормом и водой ad libitum [14].

Исследование одобрено региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от 16 ноября 2020 г.). Все эксперименты соответствовали принципам ARRIVE и были проведены в соответствии с директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях [14].

Подопытные крысы были разделены на 5 групп ($n = 11$). 1 группа – контроль (нестрессированные животные, которым вводили физиологический раствор), 2 группа – животные, находящиеся в условиях хронического иммобилизационного стресса (ХИС), которым вводили физиологический раствор. В последующие три группы вошли стрессированные животные, которым вводили АКТГ6-9-PGR в разных дозах. В 3 группе доза составила 5 мкг/кг (ХИС + 5 мкг/кг), в 4 группе – 50 мкг/кг (ХИС + 50 мкг/кг), в 5 группе – 500 мкг/кг (ХИС + 500 мкг/кг).

В исследовании использовали N-концевой аналог АКТГ, АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro), синтезированный в Институте молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт» РАН, который растворяли в физиологическом растворе и вводили интраперитонеально в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг ежедневно за 15 мин до начала каждого стрессорного воздействия в объеме из расчета 1 мл на 1 кг массы тела. Интактные и контрольные животные ежедневно получали эквивалентные объемы физиологического раствора (рис. 1).

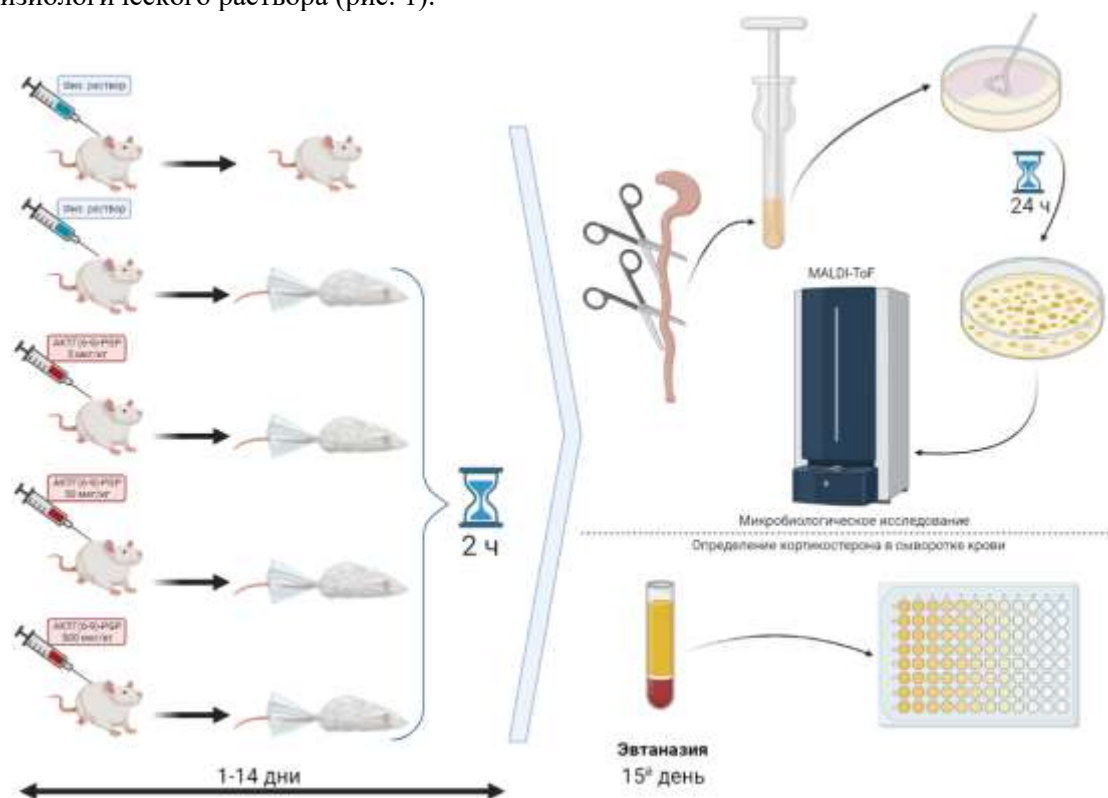


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Experiment design

Для моделирования ХИС крыс помещали в тесные прозрачные пластиковые вентилируемые пены, размеры которых подбирали индивидуально для каждого животного, амплитуду дыхательных движений контролировали визуально. Стрессорное воздействие проводили ежедневно в течение 2 часов (с 11:00 до 13:00 ч) на протяжении 14 дней.

Через 24 часа после заключительного стрессорного воздействия проводили эвтаназию животных путем забора крови из правого желудочка сердца после двусторонней парастеральной торакотомии под эфирным наркозом.

Качественную и количественную оценку микробиоты слизистой оболочки осуществляли следующим способом [15]: среднюю часть толстой кишки крысы выделяли, промывали стерильным

физиологическим раствором для удаления ее содержимого и взвешивали в асептических условиях. Затем аутопаты гомогенизировали в стерильном фосфатном буфере (pH = 7,0) с помощью гомогенизатора Поттера («Deltalab», Испания) в отношении 1 : 10 (ткань/буфер). С целью разжижения кишечного муцина и экстракции пристеночной микробиоты гомогенаты инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Далее приготавливали их разведения в концентрациях 10^{-2} – 10^{-4} и в объеме 0,1 мл каждого разведения засеивали газомом на микробиологические питательные среды (Эндо; SSA; стрептококковый агар; висмут-сульфитный агар; желточно-солевой агар; агар для выделения синегнойной палочки (ЦПХ-агар); кровяной агар; среда Сабуро; агар Манн, Рогоза, Шарп (MRS) и бифидо-агар) и инкубировали при 37° С в течение 24 ч.

С целью идентификации выращенных микроорганизмов проводили матрично-активированную лазерную с времяпролетным разделением масс-спектрометрию (MALDI-ToF) на аппарате «Maldi Biotyper Microflex» («Bruker», США).

Количественную оценку парietальной микробиоты толстой кишки крыс осуществляли с учетом удельного содержания идентифицированных микроорганизмов в 1 г аутопата кишки. Оценка производилась на основе числа колониеобразующих единиц (КОЕ), при посеве на чашки Петри материала с наибольшим разведением (оценивались результаты посева, в которых было более 10 колоний микроорганизмов). КОЕ рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{КОЕ} = \frac{E}{k \times v \times n},$$

где E – общее количество микроорганизмов, k – объем посеянного материала, v – количество чашек Петри, на которых производили посев материала, n – разведение гомогената кишки. Полученные результаты выражали в виде lgКОЕ/г ткани.

Для вычисления частоты встречаемости (ЧВ) отдельного микроорганизма или рода бактерий использовали формулу:

$$\text{ЧВ} = \frac{n_i \times 100}{N},$$

где n_i – число животных, у которых идентифицировали i-й микроорганизм/род бактерий, N – число животных в экспериментальной группе.

Для исследования доли каждого микроорганизма в составе мукозальной микробиоты рассчитывали его относительное среднее по представленной ниже формуле:

$$\text{ОСр} = \frac{A\text{Ср}_i \times 100}{N},$$

где $A\text{Ср}_i$ – абсолютное среднее для i-го микроорганизма в группе, N – сумма абсолютных средних всех идентифицированных микроорганизмов в группе.

Для оценки выраженности стресс-реакции проводили количественную оценку содержания кортикостерона в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора «Corticosterone ELISA kit» («Enzo Life Sciences», США) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием языка программирования R v.4.1.0 в интегрированной среде разработки «RStudio Desktop v. 1.4.1717» («RStudio PBC» США). Для подтверждения гипотезы о нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка, а для подтверждения гипотезы о равенстве дисперсий – критерий Левене. При принятии гипотезы о нормальности для определения значимых различий между двумя группами применяли t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча для сравнения двух групп, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Данетта – для сравнения четырех групп. При отклонении гипотезы – U-критерий Манна–Уитни для сравнения двух групп, критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна – для четырех групп. Для оценки частот использовали точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что ХИС оказывал выраженное влияние на состав пристеночной микробиоты (табл.) и способствовал снижению числа облигатных микроорганизмов: *Lactobacillus spp.* в 1,3 раза ($p < 0,05$), *Bifidobacterium spp.* – в 1,3 раза ($p < 0,05$), *Escherichia coli* с нормальной ферментативной активностью (ФА) – в 1,6 раза ($p < 0,01$) на фоне увеличения уровня кортикостерона (на 21,3 %, $p < 0,01$) по сравнению с контрольными животными (рис. 2).

Таблица. Количественный состав мукозальной микробиоты толстой кишки крыс при ХИС и при применении АКГГ₆₋₉-PGP (lg КОЕ/г; M ± m)
Table. Quantitative analysis of the rats' gut microbiome under chronic restraint stress and administration of АКГГ₆₋₉-PGP (lg CFU/g; M ± m)

| Идентифицированный микроорганизм | Контроль | ХИС | ХИС+ 5 мкг/кг | ХИС+ 50 мкг/кг | ХИС+ 500 мкг/кг |
|---|--------------|----------------------------|---------------|----------------|-----------------|
| Lactobacillus spp. | 10,79 ± 0,95 | 8,04 ± 0,58 [×] | 10,37 ± 0,74* | 9,72 ± 0,78 | 10,92 ± 0,93* |
| Bifidobacterium spp. | 11,26 ± 1,01 | 8,46 ± 0,65 [×] | 9,91 ± 0,77 | 10,94 ± 0,93* | 11,34 ± 1,08* |
| E. coli с нормальной ФА | 5,65 ± 0,57 | 3,63 ± 0,33 ^{××} | 4,4 ± 0,52 | 4,12 ± 0,4 | 5,05 ± 0,59* |
| E. coli со сниженной ФА | 2,95 ± 0,58 | 1,08 ± 0,38 ^{××} | 2,61 ± 0,48* | 1,67 ± 0,52 | 2,67 ± 0,54* |
| Enterobacter spp. | 0 | 2,09 ± 0,545 ^{××} | 0,67 ± 0,35* | 1,11 ± 0,41 | 0,46 ± 0,31* |
| Citrobacter spp. | 0 | 1,66 ± 0,50 ^{××} | 0,5 ± 0,26* | 0,39 ± 0,27* | 0** |
| Proteus spp. | 0,93 ± 0,39 | 2,55 ± 0,45 [×] | 1,32 ± 0,39* | 0,70 ± 0,36** | 1,09 ± 0,47* |
| Klebsiella spp. | 0,96 ± 0,41 | 2,78 ± 0,47 ^{××} | 2,625 ± 0,51 | 2,145 ± 0,49 | 2,56 ± 0,54 |
| Morganella spp. | 0 | 1,63 ± 0,42 ^{××} | 0,54 ± 0,28* | 0,57 ± 0,3* | 0,37 ± 0,25* |
| Acinetobacter spp. | 0 | 1,38 ± 0,38 ^{××} | 1,58 ± 0,355 | 0** | 0,18 ± 0,18* |
| Enterococcus spp. | 2,68 ± 0,45 | 1,18 ± 0,42 [×] | 1,4 ± 0,43 | 1,97 ± 0,4 | 2,42 ± 0,4* |
| Staphylococcus (коагулазоотрицательные) | 3,07 ± 0,26 | 4,31 ± 0,30 ^{××} | 3,37 ± 0,27 | 3,78 ± 0,335 | 3,21 ± 0,37* |
| S. aureus | 0 | 1,8 ± 0,45 ^{××} | 0,55 ± 0,34* | 0,46 ± 0,31* | 0,71 ± 0,37 |
| Candida spp. | 1,51 ± 0,36 | 2,96 ± 0,39 [×] | 1,79 ± 0,32* | 2,18 ± 0,40 | 1,43 ± 0,41** |

Примечание: [×] – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1 (контроль) (по U-критерию Манна–Уитни), ^{××} – $p < 0,01$ по сравнению с группой 1 (контроль) (по U-критерию Манна–Уитни), * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «ХИС» (по критерию Краскела–Уолисса с апостериорным тестом Данна), ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой «ХИС» (по критерию Краскела–Уолисса с апостериорным тестом Данна)

Note: [×] – $p < 0,05$ compared to the group «Control» (Wilcox-Mann-Whitney U-test), ^{××} – $p < 0,01$ compared to the group «Control» (Wilcox-Mann-Whitney U-test), * – $p < 0,05$ compared to the group «Chronic restraint stress (CRS)» (Kruskell-Wallis test with post hoc Dunn's test), ** – $p < 0,01$ compared to the group «CRS» (Kruskell-Wallis test with post hoc Dunn's test)

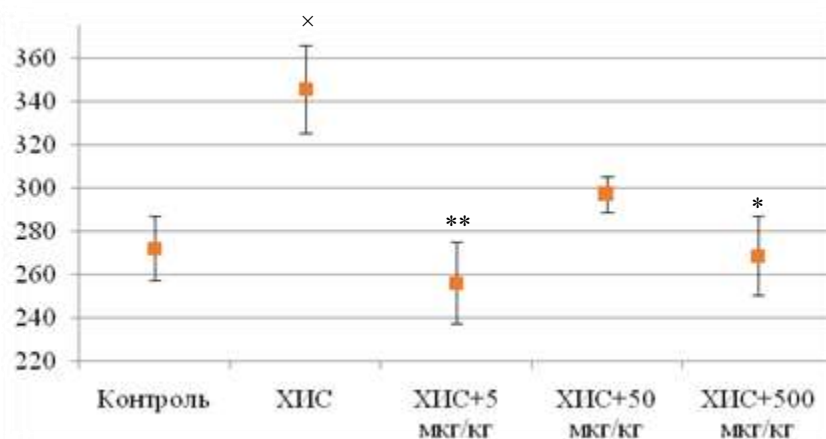


Рис. 2. Уровни кортикостерона у экспериментальных животных (M ± m), нг/мл
Fig. 2. Corticosterone levels in experimental animals (M ± m), ng/ml

Примечание: [×] – $p < 0,01$ по сравнению с группой 1 (контроль) (по t-критерию Стьюдента с поправкой Уэлча), * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «ХИС» (по ANOVA с апостериорным тестом Данетта), ** – $p < 0,01$ по сравнению с группой «ХИС» (по ANOVA с апостериорным тестом Данетта)

Note: [×] – $p < 0,01$ compared to the group «Control» (Welch's t-test), * – $p < 0,05$ compared to the group «Chronic restraint stress (CRS)» (ANOVA with post hoc Dunnett's test), ** – $p < 0,01$ compared to the group «CRS» (ANOVA with post hoc Dunnett's test)

Также отмечалось снижение числа *E. coli* со сниженной ФА (в 2,7 раза, $p < 0,01$) и *Enterococcus spp.* (в 2,3 раза, $p < 0,01$). При этом установлено увеличение числа *Proteus spp.* (в 2,7 раза, $p < 0,05$), *Klebsiella spp.* (в 2,9 раза, $p < 0,01$), коагулазоотрицательных бактерий рода *Staphylococcus* (в 1,4 раза, $p < 0,01$) и *Candida spp.* (в 1,96 раза, $p < 0,05$). Кроме того, в условиях стресса в составе микробиоценоза муцинового слоя появились такие представители, как энтеробактеры, цитробактеры, морганеллы, ацинетобактеры и золотистый стафилококк, которые не наблюдались у контрольных животных.

Введение АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 5 мкг/кг приводило к значимому повышению числа лактобактерий (в 1,3 раза, $p < 0,05$) и *E. coli* со сниженной ФА (в 2,4 раза, $p < 0,05$) при снижении числа энтеробактерий (в 3,1 раза, $p < 0,05$), цитробактеров (в 3,3 раза, $p < 0,05$), протеев (в 1,9 раза, $p < 0,05$), морганелл (в 3 раза, $p < 0,05$), *S. aureus* (в 3,3 раза, $p < 0,05$) и грибов рода *Candida* (в 1,7 раза, $p < 0,05$) и уровня кортикостерона на 34,9 % ($p < 0,01$).

У животных, которым вводили АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 50 мкг/кг, установлено значимое увеличение числа бактерий рода *Bifidobacterium* (в 1,3 раза, $p < 0,05$) и уменьшение числа *Citrobacter spp.* (в 4,2 раза, $p < 0,05$), *Proteus spp.* (в 3,6 раза, $p < 0,01$), *Morganella spp.* (в 2,9 раза, $p < 0,05$), *S. aureus* (в 3,9 раза, $p < 0,05$) при отсутствии представителей рода *Acinetobacter*. Уровень кортикостерона у животных данной группы значимо не изменился по сравнению со стрессированными животными, получавшими физиологический раствор ($p > 0,05$).

На фоне внутрибрюшинного введения АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 500 мкг/кг наблюдалось увеличение числа облигатных микроорганизмов: лактобактерий (в 1,4 раза, $p < 0,05$), бифидобактерий (в 1,3 раза, $p < 0,05$) и *E. coli* с нормальной ФА (в 1,4 раза, $p < 0,05$). Также отмечалось увеличение числа *E. coli* со сниженной ФА (в 2,5 раза), $p < 0,05$ и энтерококков (в 2,1 раза, $p < 0,05$) на фоне значимого снижения числа энтеробактеров, протеев, морганелл, ацинетобактеров, коагулазоотрицательных стафилококков, грибов рода *Candida* (в 1,3–7,7 раз, $p < 0,05$) при отсутствии бактерий рода *Citrobacter* и уменьшении уровня кортикостерона в сыворотке крови на 28,6 % ($p < 0,05$).

Оценка частоты встречаемости (ЧВ) микроорганизмов показала значимые различия между нестрессированными и стрессированными животными для бактерий родов *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Acinetobacter*, а также для вида *S. aureus* ($p < 0,05$) (рис. 3). При применении АКТГ₆₋₉-PGR в дозе 50 мкг/кг значимо снизилась ЧВ *Acinetobacter spp.* ($p < 0,05$), а при введении пептида в дозе 500 мкг/кг – *Citrobacter spp.* ($p < 0,05$).

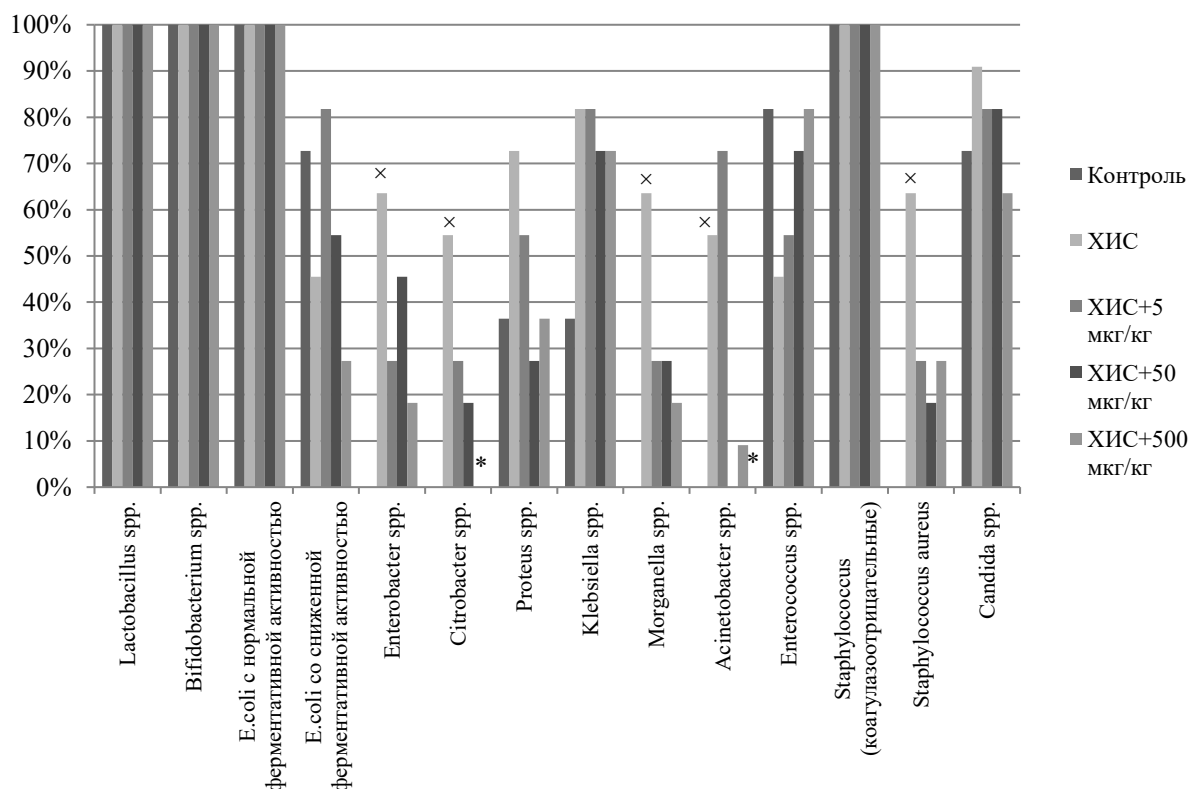


Рис. 3. Частота встречаемости представителей парietальной микробиоты толстой кишки, %
Fig. 3. Frequency of occurrence of representatives of the parietal microbiota of the colon, %

Примечание: × – $p \leq 0,05$ по сравнению с группой группой 1 (контроль) (по точному критерию Фишера),
 * – $p \leq 0,05$ по сравнению с группой «ХИС» (по точному критерию Фишера)

Note: × – $p \leq 0,05$ compared to the group «Control» (Fisher's exact test), * – $p \leq 0,05$ compared to the group «Chronic restraint stress (CRS)» (Fisher's exact test)

Во всех исследуемых группах животных в составе микробиоты мукозального слоя толстой кишки преобладали лакто- и бифидобактерии. На фоне ХИС отмечалось некоторое уменьшение доли

данных микроорганизмов, а также энтерококков за счет увеличения представительства *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, коагулазоотрицательных стафилококков и грибов рода *Candida*, а также появления отсутствовавших у контрольных животных энтеробактеров, цитробактеров, морганелл, ацинетобактеров и *S. aureus*.

Применение АКТГ_{6,9}-PGP во всех исследуемых дозах приводило к увеличению доли облигатных представителей микробиоты за счет снижения количества факультативных и транзитных микроорганизмов, при этом наиболее близкие значения относительного среднего отмечались в группе животных, которым вводили пептид в наибольшей использованной дозе (500 мкг/кг) (рис. 4).

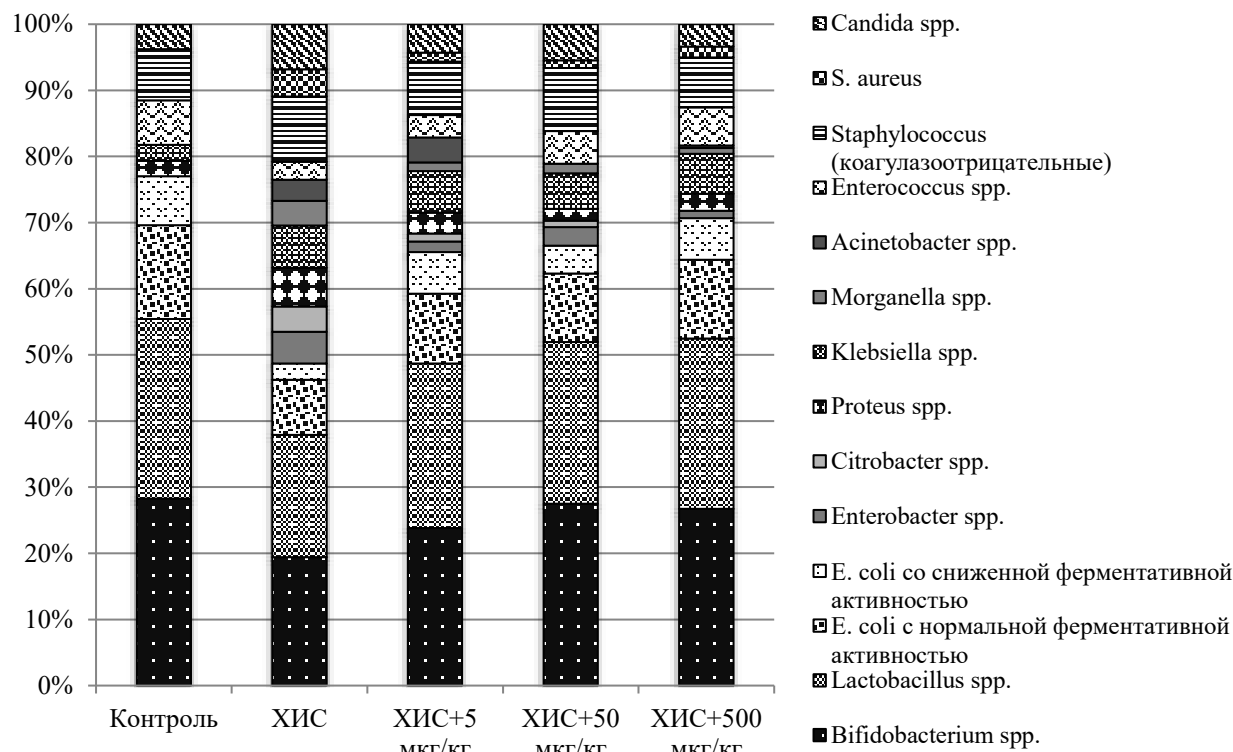


Рис. 4. Доля идентифицированных микроорганизмов в составе микробиоты толстой кишки в экспериментальных группах, %
Fig. 4. Proportion of identified microorganisms in the gut microbiome composition of the animals under study, %

Установленные в результате исследования эффекты пептида АКТГ_{6,9}-PGP на состояние мукозальной микрофлоры могли реализовываться как через центральные, так и через периферические механизмы. Центральное действие пептида заключается в его стресс-лимитирующем эффекте вследствие способности АКТГ_{6,9}-PGP проходить через гематоэнцефалический барьер и взаимодействовать с МС3R и МС4R головного мозга [6, 16]. Реализация периферических эффектов пептида может происходить через его взаимодействие с меланокортиновыми рецепторами кишечника (МС3R и МС4R) [6]. Кишечная микробиота находится в тесном контакте с иммунной системой, поэтому выявленные эффекты пептида могут реализовываться и за счет его иммуномодулирующих свойств [17].

Заключение. Таким образом, хронический (14-дневный) иммобилизационный стресс приводит к значительным изменениям количественного и качественного состава парietальной микробиоты толстой кишки у крыс Вистар, которые выражались в снижении числа и доли облигатных представителей микрофлоры (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью) и увеличении и/или появлении условно-патогенных и транзитных микроорганизмов (клебсилл, протеев, морганелл, энтеробактеров, ацинетобактеров, коагулазоотрицательных стафилококков, *S. aureus* и грибов рода *Candida*). Ежедневное внутрибрюшинное введение АКТГ_{6,9}-PGP в дозах 5, 50 и 500 мкг/кг препятствовало развитию наблюдавшихся стресс-индуцированных сдвигов в микробиоценозе муцинового слоя толстой кишки. Результаты настоящей работы и данные других исследований эффектов N-концевых аналогов АКТГ свидетельствуют о необходимости продолжения изучения

механизмов их влияния на функционирование кишечно-мозговой оси с целью дальнейшего выяснения развития стрессиндуцированных сдвигов в организме и роли меланокортиновой системы в них.

Список источников

1. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis : how the microbiome influences anxiety and depression // *Trends Neurosci.* 2013. Vol. 36. P. 305–312.
2. Хавинсон В. Х. Лекарственные пептидные препараты : прошлое, настоящее, будущее // *Клиническая медицина.* 2020. Т. 98, № 3. С. 165–177.
3. Ворвуль А. О., Бобынцев И. И., Свищева М. В., Медведева О. А., Мухина А. Ю., Андреева Л. А. Пептид АКТГ4–7-PGP корригирует поведение и уровень кортикостерона у крыс в условиях хронического стресса // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2021. Т. 107, № 11. С. 1359–1371.
4. Koroleva S. V., Myasoedov N. F. Semax as a Universal Drug for Therapy and Research // *Biology Bulletin* 2018. Vol. 45, no. 6. P. 589–600.
5. Svishcheva M. V., Mukhina A. Yu., Medvedeva O. A., Shevchenko A. V., Bobyntsev I. I., Kalutskii P. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Composition of Colon Microbiota in Rats Treated with ACTH(4-7)-PGP Peptide (Semax) under Conditions of Restraint Stress // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020. Vol. 169, no. 3. P. 357–360.
6. Clark A. J., Forfar R., Hussain M., Jerman J., McIver E., Taylor D. ACTH Antagonists // *Frontiers in Endocrinology.* 2016. Vol. 7. P. 101.
7. Wikberg J. E. S., Muceniece R., Mandrika I., Prusis P., Lindblom J., Post C., Skottner A. New aspects on the melanocortins and their receptors // *Pharmacological Research.* 2000. Vol. 42, no. 5. P. 393–420.
8. Додонова С. А., Бобынцев И. И., Белых А. Е., Анфилова М. Г., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф. Сравнительное исследование антидепрессивной активности N-концевых аналогов аденокортикотропного гормона у крыс // *Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник.* 2019. № 4. С. 83–89.
9. Левицкая Н. Г., Глазова Н. Ю., Себенцова Е. А., Манченко Д. М., Андреева Л. А., Каменский А. А., Мясоедов Н. Ф. Ноотропные и анксиолитические эффекты гептапептида АКТГ6-9Pro-Gly-Pro // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2019. Т. 105, № 6. С. 761–770.
10. Dodonova S. A., Bobyntsev I. I., Belykh A. E., Vorvul' A. O. ACTH6-9-PGP improves memory consolidation processes in rats // *Research Results in Pharmacology.* 2021. Vol. 7, no. 1. P. 27–32.
11. Vorvul A. O., Bobyntsev I. I., Medvedeva O. A., Mukhina A. Yu., Scishcheva M. V., Azarova Iu. E., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress // *Neuropeptides.* 2022. Vol. 93. P. 102247.
12. Yasenyavskaya A., Samotrueva M., Tsibizova A., Bashkina O., Andreeva L., Myasoedov N. Effects of melanocortins on the behavior of rats in the test of elevated cruciform maze and experimentally induced of social stress // *Archiv Euromedica.* 2020. Vol. 10, no. 4. P. 35–38.
13. Yasenyavskaya A., Samotrueva M., Tsibizova A., Bashkina O., Andreeva L., Myasoedov N. Effects of neuropeptides on behavior of rats in open field test and experimentally induced social stress // *Archiv Euromedica.* 2020. Vol. 10, no. 3. P. 25–28.
14. Ворвуль А. О., Бобынцев И. И., Медведева О. А., Азарова Ю. Э., Белых А. Е., Андреева Л. А. Влияние пептида His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro на процессы свободнорадикального окисления в условиях хронического иммобилизационного стресса // *Вестник РГМУ.* 2021. № 6. С. 66–72.
15. Воробьев А. А., Несвижский Ю. В., Богданова Е. А., Корнеев М. Л., Матюхина О. Б. Исследование пристеночной микрофлоры кишечника крыс // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2005. № 3. С. 61–65.
16. Shevchenko K. V., Nagaev I. Y., Babakov V. N., Andreeva L. A., Shevchenko V. P., Radilov A. S., Myasoedov N. F. Proteolysis of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro in the blood and brain of rats in vivo // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* 2015. Vol. 464, no. 1. P. 301–304.
17. Ясенявская А. Л., Цибилова А. А., Андреева Л. А., Мясоедов Н. Ф., Башкина О. А., Самотруева М. А. Влияние нейропептидного соединения АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на уровень про- и противовоспалительных интерлейкинов // *Международный научно-исследовательский журнал.* 2022. № 1-2 (115). С. 137–139.

References

1. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013; 36: 305–312.
2. Khavinson V. Kh. Peptide medicines: past, present, future. *Klinicheskayameditsina = Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020; 98 (3): 165–177. (In Russ.).
3. Vorvul' A. O., Bobyntsev I. I., Svishcheva M. V., Medvedeva O. A., Mukhina A. Yu., Andreyeva L. A. Peptide ACTH4–7-PGP Ameliorates Behaviour and Stabilize Corticosterone Level in Rats Affected with Chronic Stress. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova = Russian Journal of Physiology.* 2021; 107 (11): 1359–1371. (In Russ.).
4. Koroleva S. V., Myasoedov N. F. Semax as a Universal Drug for Therapy and Research. *Biology Bulletin.* 2018; 45 (6): 589–600.

5. Svishecheva M. V., Mukhina A. Yu., Medvedeva O. A., Shevchenko A. V., Bobyntsev I. I., Kalutskii P. V., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Composition of Colon Microbiota in Rats Treated with ACTH(4-7)-PGP Peptide (Semax) under Conditions of Restraint Stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 169 (3): 357–360.
6. Clark A. J., Forfar R., Hussain M., Jerman J., McIver E., Taylor D. ACTH Antagonists. *Frontiers in Endocrinology*. 2016; 7: 101.
7. Wikberg J. E. S., Muceniece R., Mandrika I., Prusis P., Lindblom J., Post C., Skottner A. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacological Research*. 2000; 42 (5): 393–420.
8. Dodonova S. A., Bobyntsev I. I., Belykh A. E., Anfilova M. G., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. Comparative study of antidepressive activity of N-terminal analogs of adrenocorticotrophic hormone in rats. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorov'ye» = Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2019; (4): 83–89. (In Russ.)
9. Levitskaya N. G., Glazova N. Yu., Sebentsova E. A., Manchenko D. M., Andreyeva L. A., Kamenskiy A. A., Myasoyedov N. F. Nootropic and anxiolytic effects of heptapeptide ACTH6-9Pro-Gly-Pro. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2019; 105 (6): 761–770. (In Russ.)
10. Dodonova S. A., Bobyntsev I. I., Belykh A. E., Vorvul' A. O. ACTH6-9-PGP improves memory consolidation processes in rats. *Research Results in Pharmacology*. 2021; 7 (1): 27–32.
11. Vorvul A. O., Bobyntsev I. I., Medvedeva O. A., Mukhina A. Yu., Scishcheva M. V., Azarova Iu. E., Andreeva L. A., Myasoedov N. F. ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. *Neuropeptides*. 2022; 93: 102247.
12. Yasenyavskaya A., Samotrueva M., Tsibizova A., Bashkina O., Andreeva L., Myasoedov N. Effects of melanocortins on the behavior of rats in the test of elevated cruciform maze and experimentally induced of social stress. *ArchivEuromedica*. 2020; 10 (4): 35–38.
13. Yasenyavskaya A., Samotrueva M., Tsibizova A., Bashkina O., Andreeva L., Myasoedov N. Effects of neuropeptides on behavior of rats in open field test and experimentally induced social stress. *Archiv Euromedica*. 2020; 10 (3): 25–28.
14. Vorvul A. O., Bobyntsev I. I., Medvedeva O. A., Azarova Yu. E., Belykh A. E., Andreeva L. A. Effects of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro peptide on free-radical oxidation processes in conditions of chronic restraint stress. *Bulletin of RSMU*. 2021; (6): 61–66.
15. Vorobyev A. A., Nesvizhsky Yu. V., Bogdanova E. A., Korneev M. L., Matyukhina O. B. Study of the parietal microflora in the rat intestine. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2005; (3): 61–65. (In Russ.)
16. Shevchenko K. V., Nagaev I. Y., Babakov V. N., Andreeva L. A., Shevchenko V. P., Radilov A. S., Myasoedov N. F. Proteolysis of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro in the blood and brain of rats in vivo. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2015; 464 (1): 301–304.
17. Yasenyavskaya A. L., Tsibizova A. A., Andreyeva L. A., Myasoyedov N. F., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. On the effect of the neuropeptide compound ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on the level of pro- and anti-inflammatory interleukins. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal*. 2022; (1-2 (115)): 137–139. (In Russ.)

Информация об авторах

А.О. Ворвуть, аспирант, ассистент кафедры патофизиологии, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института общей патологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: vorvul1996@mail.ru.

О.А. Медведова, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

И.И. Бобынцев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: bobig@mail.ru.

А.Ю. Мухина, Александра Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: 111ms@mail.ru.

О.В. Шеховцова, кандидат биологических наук, заведующая бактериологической лабораторией с молекулярно-генетическим анализом, Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», х. Кислино, Курская обл., Pe-mail: shekhovtsovaov@kursksmu.net.

М.В. Свищева, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

Л.А. Андреева, кандидат химических наук, руководитель сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ, Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский Институт», Москва, Россия, e-mail: landr@img.ras.ru.

Н.Ф. Мясоедов, доктор химических наук, академик РАН, заведующий отделом химии физиологически активных веществ, Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский Институт», Москва, Россия, e-mail: nfm@img.ras.ru

Information about the authors

A.O. Vorvul, post-graduate student, assistant lecturer, junior researcher, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: vorvul199@mail.ru.

O.A. Medvedeva, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

I.I. Bobyntsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: bobig@mail.ru.

A. Yu. Mukhina, Cand. Sci. (Med.), Assistant lecturer, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: 111ms@mail.ru.

O.V. Shekhovtsova Oksana Victorovna, Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory, G.E. Ostroverkhov Kursk Oncological Research and Clinical Center, Kislino, Russia, e-mail: shekhovtsovaov@kursksmu.net.

M.V. Svisheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

L.A. Andreeva, Cand. Sci. (Chem.), Head of the regulatory peptide sector, Institute of Molecular Genetics, Kurchatov Institute, Moscow, Russia, e-mail: landr@img.ras.ru.

N.F. Myasoedov, Dr. Sci. (Chem.), Academician of RAS, Head of the Department of Chemistry of Physiologically Active Substances, Institute of Molecular Genetics, Moscow, Russia, e-mail: nfm@img.ras.ru.*

* Статья поступила в редакцию 17.05.2022; одобрена после рецензирования 01.12.2022; принята к публикации 15.12.2022.

The article was submitted 17.05.2022; approved after reviewing 01.12.2022; accepted for publication 15.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61:578.81:619

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.78.84

**ОЦЕНКА ЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БАКТЕРИОФАГА В ОТНОШЕНИИ
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

*Гузель Наилевна Генатуллина, Анна Леонидовна Ясенявская,
Александра Александровна Цибизова

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* в присутствии мурамидазы.

Материалы и методы исследования. Исследования противомикробной активности проводились *in vitro* на штамме *S. aureus* (B-6646) (эталонный штамм) и на тест-изоляте *S. aureus*, выделенном у пациента с хроническим пиелонефритом. Оценка чувствительности микроорганизмов к воздействию бактериофагов в присутствии мурамидазы проводили на чашках с готовой питательной средой. Бактериальную суспензию готовили из агаровой культуры. Концентрация микроорганизмов в инокуляте, согласно МУК 4.12.1890-04, составляла $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. На питательную среду культура засеивалась газоном по всей поверхности чашки. После подсыхания культуры наносили бактериофаг с мурамидазой (SUNSON Industry Group Co., LTD, Китай) (1,0 г мурамидазы растворяли в 100 мл жидкого препарата бактериофага) каплями на поверхность агара, после чего чашки переворачивали агаром вверх и инкубировали в термостате при 37 °С. Первый учет результатов производили через 6 часов инкубации; окончательную оценку результатов проводили через 24 часа. В качестве контрольных использовали чашки со *S. aureus* (контроль 1), чашки со *S. aureus* и бактериофагом стафилококковым (контроль 2), чашки со *S. aureus* и препаратом сравнения – цефтриаксоном (1,0 г растворяли в воде для инъекций). Оценка результатов литической активности проводили визуально, а также подсчетом колоний эталонного штамма и клинического изолята *S. aureus*.

Результаты. Бактериофаг стафилококковый оказывал выраженную фаголитическую активность в отношении *S. aureus*, при этом наиболее выраженное воздействие было отмечено на клинический изолят. Сочетанное введение мурамидазы с бактериофагом увеличивало лизис бактериальных культур как эталонного штамма, так и клинического изолята *S. aureus*. Из полученных результатов следует, что наиболее чувствительным к бактериофагу микроорганизмами являлся клинический изолят *S. aureus*. Следует отметить, что цефтриаксон оказывал выраженное противомикробное действие в отношении эталонного штамма *S. aureus*, что вероятно связано с наличием устойчивости клинического изолята стафилококка к антибиотикам цефалоспоринового ряда, причиной которой могут являться курсы антибиотикотерапии при лечении хронического пиелонефрита.

Заключение. Таким образом, оценка литической активности бактериофага в отношении *S. aureus* в присутствии мурамидазы показала, что введение данного фермента способствовало увеличению лизиса бактериальных культур, при этом наиболее чувствительным к литическому действию являлся изолят *S. aureus*, выделенный у пациента с хроническим пиелонефритом.

Ключевые слова: бактериофаг, *Staphylococcus aureus*, литическая активность, мурамидаза.

Для цитирования: Генатуллина Г. Н., Ясенявская А. Л., Цибизова А. А. Оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 78–84. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.78.84.

EVALUATION OF THE LYTIC ACTIVITY OF BACTERIOPHAGE AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS**Guzel N. Genatullina, Anna L. Yasenyavskaya, Alexandra A. Tsibizova**

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The aim of the study was to evaluate the lytic activity of the bacteriophage against *Staphylococcus aureus* in the presence of muramidase.

Materials and methods. Antimicrobial activity studies were performed in vitro on *S. aureus* strain (B-6646) (reference strain) and on a *S. aureus* test isolate obtained from a patient with chronic pyelonephritis. The sensitivity of microorganisms to the effects of bacteriophages in the presence of muramidase was assessed on plates with prepared nutrient medium. Bacterial suspension was prepared from agar culture. The concentration of microorganisms in the inoculum, according to MUK 4.12.1890-04, was $1,5 \times 10^8$ CFU/ml. On a nutrient medium, the culture was sown with a lawn over the entire surface of the dish. After drying the culture, a bacteriophage with muramidase (SUNSON Industry Group Co., LTD, China) (1.0 g of muramidase was dissolved in 100 ml of bacteriophage liquid preparation) was applied dropwise to the surface of the agar, after which the dishes were turned over with agar upside down and incubated in a thermostat at 37° C. The first account of the results was made after 6 hours of incubation; the final evaluation of the results was carried out after 24 hours. As controls, dishes with *S. aureus* (control 1), dishes with *S. aureus* and staphylococcal bacteriophage (control 2), dishes with *S. aureus* and the reference drug ceftriaxone (1,0 g were dissolved in water for injection) were used. The evaluation of the results of lytic activity was performed visually, as well as by counting the colonies of the reference strain and the clinical isolate of *S. aureus*. **Results.** Staphylococcal bacteriophage had a pronounced phagolytic activity against *S. aureus*, with the most pronounced effect on the clinical isolate. The combined administration of muramidase with bacteriophage increased the lysis of bacterial cultures of both the reference strain and the clinical isolate of *S. aureus*. From the obtained results, it follows that the most sensitive microorganisms to the bacteriophage was the clinical isolate of *S. aureus*. It should be noted that ceftriaxone had a pronounced antimicrobial effect against the reference strain of *S. aureus*, which is probably due to the presence of resistance of the clinical staphylococcus isolate to cephalosporin antibiotics, which may be caused by courses of antibiotic therapy in the treatment of chronic pyelonephritis. **Conclusion.** Thus, the assessment of the lytic activity of the bacteriophage against *S. aureus* in the presence of muramidase showed that the introduction of this enzyme contributed to an increase in the lysis of bacterial cultures, while the *S. aureus* isolate isolated from a patient with chronic pyelonephritis was the most sensitive to lytic action.

Keywords: bacteriophage, *Staphylococcus aureus*, lytic activity, muramidase.

For citation: Genatullina G.N., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A. A. Evaluation of the lytic activity of bacteriophage against *Staphylococcus aureus*. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 78–84. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.78.84. (In Russ.).

Введение. В настоящее время остро стоит проблема лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, возбудителями которых являются антибиотикорезистентные микроорганизмы [1, 2]. Устойчивость бактерий к противомикробным препаратам является основной причиной развития тяжелых осложнений, приводящих часто к генерализации инфекционного процесса и, как следствие, повышению смертности [3]. В связи с чем поиск и разработка новых противомикробных средств является актуальной задачей [4]. Одним из приоритетных направлений преодоления антибиотикоустойчивости микроорганизмов является использование бактериофагов. Установлено, что эти вирусы, избирательно поражающие бактерии, имеют по сравнению с антибактериальными средствами значимые преимущества, такие как отсутствие препятствий для реализации терапевтического действия других лекарственных препаратов, а также осложнений – токсических, аллергических и в виде дисбактериоза [5]. Из-за своей высокой специфичности бактериофаги воздействуют только на целевые мишени – бактериальные возбудители инфекций, не влияя на нормальную микрофлору. В отличие от антибиотиков, бактериофаги являются самораспространяющимися и самоограничивающимися вирусами, регулирующими свое количество в очаге микробного заражения, что приводит к локализованному увеличению количества вирусных частиц при низкой начальной дозе [6]. Было установлено, что фаги способны лизировать

бактериальные клетки с множественной лекарственной устойчивостью. Доказано, что бактериофаги обладают иммуностимулирующей активностью, проявляющейся в активизации факторов специфического и неспецифического иммунитета, что особенно эффективно в лечении хронических заболеваний на фоне иммуносупрессивных изменений [7]. Однако с целью усиления вирулентных свойств бактериофагов требуется обеспечения оптимальных условий фаголизиса, что возможно достичь с помощью введения фермента, способного гидролизовать мукополисахарид бактерий, – N-ацетилмураמידгликоангидразы (мурамидаза), которая может действовать как дополнительный антибактериальный компонент [8].

На сегодняшний день *Staphylococcus aureus* является основной причиной госпитальных инфекций. Большинство клинических изолятов *S. aureus* определяются как продуценты бета-лактамаз [9, 10]. Спустя десятилетия после того, как об этом впервые сообщалось, β-лактам-резистентный *S. aureus* остается предметом интенсивных исследований из-за устойчивости к антибактериальным препаратам за счет стафилококковой пенициллиназы, проявляющей выраженную гидролитическую активность в отношении природных и полусинтетических бета-лактамных антибиотиков [11, 12, 13].

В связи с чем целью работы явилась оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* в присутствии мурамидазы.

Материалы и методы исследования. Исследования противомикробной активности проводились *in vitro* на штамме *S. aureus* (B-6646) (эталонный штамм) и на тест-изоляте *S. aureus*, выделенном у пациента с хроническим пиелонефритом, находящегося на лечении в ГБУЗ АО «ГКБ №3 им. С. М. Кирова», г. Астрахань (клинический изолят). Подсчет колоний и принадлежность эталонного штамма и клинического изолята к роду и виду бактерий проводили с помощью системы BioMic V3 для микробиологического анализа («Giles Scientific», США).

Оценку чувствительности микроорганизмов к воздействию бактериофагов в присутствии мурамидазы проводили на чашках с готовой питательной средой. Бактериальную суспензию готовили из агаровой культуры. Концентрация микроорганизмов в инокуляте, согласно МУК 4.12.1890-04 [14], составляла $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. На питательную среду культура засеивалась газоном по всей поверхности чашки. После подсыхания культуры наносили бактериофаг с мурамидазой (SUNSON Industry Group Co., LTD, Китай) (1,0 г мурамидазы растворяли в 100 мл жидкого препарата бактериофага) каплями на поверхность агара, после чего чашки переворачивали агаром вверх и инкубировали в термостате при 37 °С. Первый учет результатов производили через 6 часов инкубации, а окончательную оценку результатов проводили через 24 часа. В качестве контрольных использовали чашки со *S. aureus* (контроль 1), чашки со *S. aureus* и бактериофагом стафилококковым (контроль 2) (АО «НПО «Микроген», Россия), а также чашки со *S. aureus* и препаратом сравнения – цефтриаксоном (ПАО «Красфарма», Россия) (1,0 г растворяли в воде для инъекций).

Оценку результатов литической активности проводили визуально, а также подсчетом колоний эталонного штамма и клинического изолята *S. aureus*.

При проведении визуальной оценки посева микроорганизмов просматривали невооруженным глазом при дневном свете и определяли наличие или отсутствие подавления видимого роста (лизиса) *S. aureus*. Все исследования проводили в трехкратной повторности.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы BIOSTAT 2008. Показатель достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента с учетом нормальности распределения рядов. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты визуальной оценки литической активности стафилококкового бактериофага и его сочетания с мурамидазой представлены в таблице 1.

Таблица 1. Визуальная оценка литической активности бактериофага в отношении *S. aureus*

Table 1. Visual assessment of the lytic activity of the bacteriophage against *S. aureus*

| № | Экспериментальная группа | Количество колоний <i>S. aureus</i> | |
|---|---|-------------------------------------|-------------------|
| | | Эталонный штамм | Клинический штамм |
| 1 | <i>S. aureus</i> (контроль 1) | – | – |
| 2 | <i>S. aureus</i> + бактериофаг (контроль 2) | +++ | +++ |
| 3 | <i>S. aureus</i> + бактериофаг + мурамидаза | +++ | +++ |
| 4 | <i>S. aureus</i> + цефтриаксон | ++++ | +++ |

Примечание: «–» отсутствие лизиса; «+++» зона лизиса с единичными колониями; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний

Note: “–” no lysis; “+++” lysis zone with single colonies; “++++” transparent lysis zone without colonies

При проведении визуальной оценки литической активности были получены результаты, характеризующие наличие фаголизиса как от воздействия бактериофага, так и его сочетания с мурамидазой, при этом отмечалось наличие единичных колоний вторичного роста. При использовании цефтриаксона отмечалось схожее воздействие на клинический изолят *S. aureus*.

Результаты оценки литической активности бактериофага в сочетании с мурамидазой в отношении *S. aureus*, выделенного от пациентов с хроническим пиелонефритом, показаны в таблице 2.

Таблица 2. Литическая активность бактериофага в отношении *S. aureus*
Table 2. Lytic activity of bacteriophage against *S. aureus*

| № | Экспериментальная группа | Количество колоний <i>S. aureus</i> | |
|---|---|-------------------------------------|-------------------|
| | | Эталонный штамм | Клинический штамм |
| 1 | <i>S. aureus</i> (контроль 1) | 324,25±21,51 | 377,29±27,51 |
| 2 | <i>S. aureus</i> + бактериофаг (контроль 2) | 129,36±10,11*** | 123,86±8,65*** |
| 3 | <i>S. aureus</i> + бактериофаг + мурамидаза | 103,64±7,32***, # | 89,68±6,63***, # |
| 4 | <i>S. aureus</i> + цефтриаксон | 53,56±5,68***, ### | 79,87±7,76***, # |

Примечание: *** – $p < 0,001$ - по отношению к контролю 1; # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$ – по отношению к контролю 2
Note: *** – $p < 0,001$ - in relation to control 1; # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$ – in relation to control 2

Внесение бактериофага способствовало снижению количества колоний *S. aureus* эталонного штамма и клинического изолята в 2,5 и 3 ($p < 0,001$) раза соответственно в сравнении с контролем 1. Сочетание бактериофага с мурамидазой привело к уменьшению количества колоний эталонного штамма и клинического изолята в сравнении с контролем 1 в 3,1 ($p < 0,001$) и 3,8 ($p < 0,001$) раза; по отношению к контролю 2 – в 1,2 ($p < 0,05$) раза. Введение препарата сравнения способствовало снижению колоний эталонного и клинического штамма по отношению к контролю 1 в 5 ($p < 0,001$) и 4,2 ($p < 0,001$) раза; по сравнению с контролем 2 – в 2 ($p < 0,001$) и 1,4 ($p < 0,05$) раза.

Таким образом, бактериофаг стафилококковый оказывал выраженную фаголитическую активность в отношении *S. aureus*, при этом наиболее выраженное воздействие было отмечено на клинический изолят. Сочетание бактериофага с мурамидазой способствовало усиленному проявлению действия как в отношении эталонного штамма, так и в отношении клинического изолята *S. aureus*. Из полученных результатов следует, что наиболее чувствительным микроорганизмом к бактериофагу является клинический изолят *S. aureus*. Следует отметить, что цефтриаксон оказывал выраженное противомикробное действие в отношении эталонного штамма стафилококка, что вероятно связано с наличием устойчивости клинического изолята к антибиотикам цефалоспоринового ряда, причиной чего могут являться курсы антибиотикотерапии при лечении хронического пиелонефрита.

Полученные результаты подтверждаются данными научной литературой. Установлено, что стафилококковый бактериофаг является перспективным для предотвращения колонизации бактерий, образующих биопленки, и может быть использован в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний совместно с антибиотиками [15, 16, 17]. В середине прошлого века было установлено, что совместное применение бактериофагов и дополнительное введение лизоцима заметно усиливали вирулентные свойства бактериофагов, что приводило к значительному сокращению длительности заболевания [18, 19, 20].

Закключение. Таким образом, оценка литической активности бактериофага в отношении *Staphylococcus aureus* в присутствии мурамидазы показала, что комбинированное введение данного фермента с бактериофагом способствует увеличению лизиса бактериальных культур как эталонного штамма, так и клинического изолята *S. aureus*, при этом наиболее чувствительным является *S. aureus*, выделенный у пациента с хроническим пиелонефритом.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors contribution. The authors declare compliance of their authorship with international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Разработка композиций для персонализированной антибактериальной терапии на основе вирулентных стафилококковых бактериофагов с контролируемой литической активностью»

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation in terms of conducting research on the topic "Development of compositions for personalized antibacterial therapy based on virulent staphylococcal bacteriophages with controlled lytic activity".

Список источников

1. Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H., Nisar M. A., Alvi R. F., Aslam M. A., Qamar M. U., Salamat M. K. F., Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis // *Infection and drug resistance*. 2018. Vol. 11. C. 1645–1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.
2. MacLean R. C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance // *Science*. 2019. Vol. 365, no. 6458. C. 1082–1083. doi: 10.1126/science.aax3879.
3. Peterson E., Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. Article 2928. doi: 10.3389/fmicb.2018.02928.
4. Guo Y., Song G., Sun M., Wang J., Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus* // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. Vol. 10, Article 107. doi: 10.3389/fcimb.2020.00107.
5. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections // *Frontiers in pharmacology*. 2019. Vol. 10. Article 513. doi: 10.3389/fphar.2019.00513.
6. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era // *Antibiotics*. 2018. Vol. 7, no. 3. Article 66. doi: 10.3390/antibiotics7030066.
7. Fabijan A. P., Lin R. C., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N. L., Iredell J. R. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection // *Nature microbiology*. 2020. Vol. 5, no. 3. C. 465–472. doi: 10.1038/s41564-019-0634-z.
8. Liu J., Wang N., Liu Y., Jin Y., Ma M. The antimicrobial spectrum of lysozyme broadened by reductive modification // *Poultry science*. 2018. Vol. 97, no. 11. C. 3992–3999. doi: 10.3382/ps/pey245.
9. Rai A., Khairnar K. Overview of the risks of *Staphylococcus aureus* infections and their control by bacteriophages and bacteriophage-encoded products // *Brazilian journal of microbiology*. 2021. Vol. 52, no. 4. C. 2031–2042. doi: 10.1007/s42770-021-00566-4.
10. Вакарина А. А., Алешкин А. В., Рубальский Е. О., Степанова Т. Ф., Киселева И. А., Катаева Л. В. Влияние вирулентных бактериофагов на антибиотикочувствительность бактерий *Staphylococcus aureus* // *Астраханский медицинский журнал*. 2020. Т. 15, № 4. С. 29–39. doi: 10.17021/2020.15.4.29.39.
11. Álvarez A., Fernández L., Gutiérrez D., Iglesias B., Rodríguez A., García P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages // *Journal of clinical microbiology*. 2019. Vol. 57, no. 12. Article e01006-19. doi: 10.1128/JCM.01006-19.
12. Кузнецова М. В., Маммаева М. Г., Нестерова Л. Ю., Кириченко Л. В., Демаков В. А. Антибиотикочувствительность и адаптивные свойства стафилококков, изолированных из наземных соляных сооружений // *Астраханский медицинский журнал*. 2022. Т. 17, № 2. С. 64–76. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.64.76.
13. Chang Y., Bai J., Lee J. H., Ryu S. Mutation of a *Staphylococcus aureus* temperate bacteriophage to a virulent one and evaluation of its application // *Food microbiology*. 2019. Vol. 82. C. 523–532. doi: 10.1016/j.fm.2019.03.025.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890–04) // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2004. Т. 6, № 4. С. 306–357. URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2004/4/cmhc-2004-t06-n4-p306/cmhc-2004-t06-n4-p306.pdf>.
15. Tkhilaishvili T., Wang L., Tavanti A., Trampuz A., Di Luca M. Antibacterial efficacy of two commercially available bacteriophage formulations, staphylococcal bacteriophage and PYO bacteriophage, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Prevention and eradication of biofilm formation and control of a systemic infection of *Galleria mellonella* larvae // *Frontiers in microbiology*. 2020. Vol. 11. Article 110. doi: 10.3389/fmicb.2020.00110.
16. Kizziah J. L., Manning K. A., Dearborn A. D., Dokland T. Structure of the mechanism of recognition and penetration of host cells of the bacteriophage of *Staphylococcus aureus* // *Pathogens of PLoS*. 2020. Vol. 16, no. 2. Article e1008314. doi: 10.1371/journal.ppat.1008314.
17. Horiuk Y., Kukhtyn M., Kernychnyi S., Laiter-Moskaliuk S., Prosyanyi S., Boltyk N. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* cultures of different biological origin to commercial bacteriophages and phages of *Staphylococcus aureus* var. *bovis* // *Veterinary world*. 2021. Vol. 14, no. 6. C. 1588–1593. doi: 10.14202/vetworld.2021.1588-1593.
18. Kebraie R., Lev K., Morrisette T., Stamper K. C., Abdul-Mutakabbir J. C., Lehman S. M., Rybak M. J. Bacteriophage-antibiotic combination strategy: An alternative against methicillin-resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus* // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020. Vol. 64, no. 7. Article e00461-20. doi: 10.1128/AAC.00461-20.
19. Ujmajuridze A., Chanishvili N., Goderdzishvili M., Leitner L., Mehnert U., Chkhotua A., Sybesma W. Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. Article 1832. doi: 10.3389/fmicb.2018.01832.
20. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria // *Emerging microbes & infections*. 2018. Vol. 7, no. 1. Article 168. doi: 10.1038/s41426-018-0169-z.

References

1. Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H., Nisar M. A., Alvi R. F., Aslam M. A., Qamar M. U., Salamat M. K. F., Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*. 2018; 11: 1645. doi: 10.2147/IDR.S173867.
2. MacLean R. C., San Millan A. The evolution of antibiotic resistance. *Science*. 2019; 365 (6458): 1082–1083. doi: 10.1126/science.aax3879.
3. Peterson E., Kaur P. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria, and clinical pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9: 2928. doi: 10.3389/fmicb.2018.02928.
4. Guo Y., Song G., Sun M., Wang J., Wang Y. Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020; 10: 107. doi: 10.3389/fcimb.2020.00107.
5. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 513. doi: 10.3389/fphar.2019.00513.
6. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics*. 2018; 7 (3): 66. doi: 10.3390/antibiotics7030066.
7. Fabijan A. P., Lin R. C., Ho J., Maddocks S., Ben Zakour N. L., Iredell J. R. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. *Nature microbiology*. 2020; 5 (3): 465–472. doi: 10.1038/s41564-019-0634-z.
8. Liu J., Wang N., Liu Y., Jin Y., Ma M. The antimicrobial spectrum of lysozyme broadened by reductive modification. *Poultry science*. 2018; 97 (11): 3992–3999. doi: 10.3382/ps/pey245.
9. Rai A., Khairnar K. Overview of the risks of *Staphylococcus aureus* infections and their control by bacteriophages and bacteriophage-encoded products. *Brazilian journal of microbiology*. 2021; 52 (4): 2031–2042. doi: 10.1007/s42770-021-00566-4.
10. Vakarina A. A., Aleshkin A. V., Rubal'skiy E. O., Stepanova T. F., Kiseleva I. A., Kataeva L. V. Effect of virulent bacteriophages on antibiotic sensitivity of *Staphylococcus aureus* bacteria. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2020; 15 (4): 29–39. doi: 10.17021/2020.15.4.29.39 (In Russ.).
11. Álvarez A., Fernández L., Gutiérrez D., Iglesias B., Rodríguez A., García P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitals: Latest trends and treatments based on bacteriophages. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019; 57 (12): e01006-19. doi: 10.1128/JCM.01006-19.
12. Kuznetsova M. V., Mammaeva M. G., Nesterova L. Yu., Kirichenko L. V., Demakov V. A. Antibiotic sensitivity and adaptive properties of staphylococci isolated from terrestrial salt facilities. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (2): 64–76. doi: 10.48612/agmu/2022.17.2.64.76. (In Russ.).
13. Chang Y., Bai J., Lee J. H., Ryu S. Mutation of a *Staphylococcus aureus* temperate bacteriophage to a virulent one and evaluation of its application. *Food microbiology*. 2019; 82: 523–532. doi: 10.1016/j.fm.2019.03.025.
14. Guidelines for susceptibility testing of microorganisms to antibacterial agents (Methodical instructions MI 4.2.1890–04). *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2004; 6 (4): 306–357 (In Russ.). URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2004/4/cmac-2004-t06-n4-p306/cmac-2004-t06-n4-p306.pdf>.
15. Tkhilaishvili T., Wang L., Tavanti A., Trampuz A., Di Luca M. Antibacterial efficacy of two commercially available bacteriophage formulations, staphylococcal bacteriophage and PYO bacteriophage, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Prevention and eradication of biofilm formation and control of a systemic infection of *Galleria mellonella* larvae. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11: 110. doi: 10.3389/fmicb.2020.00110.
16. Kizziah J. L., Manning K. A., Dearborn A. D., Dokland T. Structure of the mechanism of recognition and penetration of host cells of the bacteriophage of *Staphylococcus aureus*. *Pathogens of PLoS*. 2020; 16 (2): e1008314. doi: 10.1371/journal.ppat.1008314.
17. Horiuk Y., Kukhtyn M., Kernychnyi S., Laiter-Moskaliuk S., Prosyanyi S., Boltyk, N. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* cultures of different biological origin to commercial bacteriophages and phages of *Staphylococcus aureus* var. *bovis*. *Veterinary world*. 2021; 14 (6): 1588–1593. doi: 10.14202/vetworld.2021.1588-1593.
18. Kebraei R., Lev K., Morrisette T., Stamper K. C., Abdul-Mutakabbir J. C., Lehman S. M., Rybak M. J. Bacteriophage-antibiotic combination strategy: An alternative against methicillin-resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020; 64 (7): e00461-20. doi: 10.1128/AAC.00461-20.
19. Ujmajuridze A., Chanishvili N., Goderdzishvili M., Leitner L., Mehnert U., Chkhotua A., Sybesma W. Adapted bacteriophages for treating urinary tract infections. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9: 1832. doi: 10.3389/fmicb.2018.01832.
20. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerging microbes & infections*. 2018; 7 (1): 168. doi: 10.1038/s41426-018-0169-z.

Информация об авторах

Г.Н. Генатуллина, кандидат биологических наук, заместитель руководителя Научно-исследовательского центра, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: genatullina@mail.ru.

А.Л. Ясенявская, кандидат медицинских наук, руководитель Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: yasen_9@mail.ru.

А.А. Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Information about the authors

G.N. Ginatullina, Cand. Sci. (Biol.), Deputy Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: genatullina@mail.ru.

A.L. Yasenevskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Center, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: yasen_9@mail.ru.

A.A. Tsibizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha3633@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.12.2022; одобрена после рецензирования 22.12.2022; принята к публикации 22.12.2022.

The article was submitted 01.12.2022; approved after reviewing 22.12.2022; accepted for publication 22.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.98:579.873.2]-06-078

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.85.92

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ MYCOBACTERIUM ABSCESSUS COMPLEX
У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*Данир Дамирович Исмагуллин

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Аннотация. Нетуберкулезные микобактерии – группа микроорганизмов, участвующих в развитии микобактериозов различной локализации. Пациенты с муковисцидозом имеют высокие риски инфицирования данными бактериями. Во многих странах мира отмечена высокая распространенность нетуберкулезных микобактерий у пациентов с муковисцидозом, которая варьирует от 5 до 20 %. Согласно данным, представленным в Регистре больных муковисцидозом Российской Федерации, за 2019 г. доля инфицированных нетуберкулезными микобактериями составила всего 1,0 %. В работе представлены данные анализа распространенности нетуберкулезных микобактерий в клиническом материале от пациентов с муковисцидозом из 58 регионов России. **Цель:** проанализировать распространенность нетуберкулезных микобактерий в клиническом материале от пациентов с муковисцидозом и изучить структуру сопутствующей флоры в образцах клинического материала. **Материалы и методы.** В период с 2017 по 2020 г. были выполнены микробиологические исследования 5 547 образцов клинического материала, собранного от 1 148 пациентов с муковисцидозом. Первичный посев образцов выполняли в соответствии с методиками, предложенными руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Для видовой идентификации микроорганизмов использовали метод матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации время-пролетной масс-спектрометрии. **Результаты.** За анализируемый период было выделено 56 штаммов *Mycobacterium abscessus* complex от 21 пациента с муковисцидозом. Было идентифицировано 223 штамма микроорганизмов, выделенных от пациентов совместно с *Mycobacterium abscessus* complex. Большинство из них являются клинически значимыми и принимают участие в развитии инфекционного процесса. **Заключение.** По результатам исследования доля пациентов, от которых были выделены *Mycobacterium abscessus* complex, составила 1,8 %. Внедрение алгоритмов по подбору оптимальных питательных сред и сроков культивирования, возможно, повысит вероятность обнаружения нетуберкулезных микобактерий. В дальнейшем это позволит корректировать назначения антимикробной терапии и снизить вероятность развития осложнений, вызванных нетуберкулезными микобактериями, у пациентов этой группы.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, муковисцидоз, распространенность, структура, *Mycobacterium abscessus* complex, сопутствующая микрофлора, MALDI ToF масс-спектрометрия, порядок *Actinomycetales*

Для цитирования: Исмагуллин Д. Д. Распространенность *Mycobacterium abscessus* complex у пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 85–92. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.85.92.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**PREVALENCE OF MYCOBACTERIUM ABSCESSUS COMPLEX IN PATIENTS WITH
CYSTIC FIBROSIS IN THE RUSSIAN FEDERATION**

* © Исмагуллин Д.Д., 2022

Abstract. Non-tuberculous mycobacteria are a group of microorganisms involved in the development of mycobacteriosis of various localization. Patients with cystic fibrosis are at high risk of infection with these bacteria. In many countries of the world, there is a high prevalence of non-tuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis, which varies from 5% to 20%. According to the data presented in the Register of patients with cystic fibrosis of the Russian Federation for 2019, the proportion of those infected with non-tuberculous mycobacteria was only 1.0%. The paper presents data on the analysis of the prevalence of non-tuberculous mycobacteria in clinical material from patients with cystic fibrosis from 58 regions of Russia. **The purpose of the study:** to analyze the prevalence of NTM in clinical material from patients with cystic fibrosis and to study the structure of the accompanying flora in samples of clinical material. **Materials and methods.** Between 2017 and 2020, microbiological studies were performed on 5547 clinical specimens collected from 1148 patients with cystic fibrosis. Primary culture of samples was performed in accordance with the methods proposed by the guidelines for the microbiological diagnosis of respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. For species identification of microorganisms, the method of matrix-activated laser desorption/ionization of time-of-flight mass spectrometry was used. **Results.** During the analyzed period, 56 strains of *Mycobacterium abscessus* complex were isolated from 21 patients with cystic fibrosis. 223 strains of microorganisms isolated from patients together with *Mycobacterium abscessus* complex were identified. Most of them are clinically significant and take part in the development of the infectious process. **Conclusion.** According to the results of our study, the proportion of patients from whom *Mycobacterium abscessus* complex was isolated was 1.8%. The introduction of algorithms for the selection of optimal nutrient media, cultivation periods may increase the likelihood of detecting non-tuberculous mycobacteria. In the future, this will make it possible to adjust the prescription of antimicrobial therapy and reduce the likelihood of complications in this group of patients caused by non-tuberculous mycobacteria.

Key words: non-tuberculous mycobacteria, cystic fibrosis, prevalence, structure, *Mycobacterium abscessus* complex, accompanying microflora, MALDI ToF mass spectrometry, order Actinomycetales.

For citation: Ismatullin D. D. Prevalence of *Mycobacterium abscessus* complex in patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. *Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (4): 85–92. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.85.92. (In Russ.).

Введение. Микобактериозы – группа инфекций, в развитии которых основную этиологическую роль играют нетуберкулезные микобактерии (НТМ) [1]. В соответствии со способностями к пигментообразованию и скоростью их роста в 1959 г. была предложена классификация, согласно которой НТМ были разделены на 4 группы: фотохромогенные, скотохромогенные, нефотохромогенные, быстрорастущие микобактерии. Быстрорастущие микобактерии обычно дают рост на питательных средах в течение 7 суток культивирования, среди всех НТМ к быстрорастущим относят около 70 из более чем 190 известных видов [2].

Относительно недавно была предложена классификация, согласно которой род *Mycobacterium* был разделен на несколько различных родов: *Mycobacterium*, *Mycolicibacter*, *Mycolicibacillus* и *Mycobacteroides*, и клад: *Abscessus-Cheloniae*, *Fortuitum-Vaccae*, *Terrae*, *Triviale*, *Tuberculosis-Simiae*. Типовой вид клады *Abscessus-Cheloniae*, который дает рост при культивировании на питательной среде меньше 7 суток, носит название *Mycobacteroides abscessus*. Основанием для этого стало выявление генетических особенностей, из которых следует разделение на группы таксонов [3]. В настоящее время предложенные новые данные систематики пока широко не используются при классификации микобактерий в медицинской микробиологии.

НТМ считаются сапрофитными бактериями, основным резервуаром которых является окружающая среда с наиболее частым местом обитания в воде и почве. Из-за своих морфологических особенностей многие микобактерии способны длительно выживать на объектах окружающей среды. НТМ также способны к длительному сохранению и размножению в антропогенной среде, особенно в объектах водоснабжения в лечебных учреждениях, в жилых домах (раковины, насадки для душа) и плавательных бассейнах [4]. Известно, что основным фактором при передаче НТМ являются насадки для душа, использование которых значительно повышает образование аэрозоля, потенциально колонизированного видами НТМ способными к колонизации слизистых оболочек верхних и нижних дыхательных путей человека с последующим развитием микобактериозов у пациентов из групп риска [5].

Распространенность инфекций бронхолегочной системы, причиной которых являются НТМ, увеличилась за последние 30 лет и имеет тенденцию к дальнейшему росту [6]. Одной из основных причин повышения заболеваемости инфекций, вызванных НТМ, является совершенствование качества диагностики и идентификации микобактерий благодаря появлению в лабораториях микробиологического профиля современных методов идентификации микроорганизмов (МО) [7]. По этой причине данные о заболеваемости больше представлены в развивающихся или развитых странах мира.

Спектр факторов риска, способствующих колонизации и инфицированию НТМ, условно можно разделить на 3 группы. Первая группа – пациенты с анатомическими изменениями различной этиологии, без генетических изменений, в эту группу входят пациенты с пневмокозиозами, эмфиземой и бронхоэктазами. Вторая группа включает в себя пациентов с различными аномалиями бронхолегочной системы неясной этиологии. В третью группу входят пациенты с генетическими и иммунологическими нарушениями, с высокими рисками развития инфекционного процесса в легких различной этиологии: муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, дефицит альфа-1-антитрипсина, альвеолярный протеиноз, иммунодефициты различной этиологии [8, 9].

Группой пациентов, среди которых высок риск распространения НТМ, являются больные муковисцидозом (МВ). МВ – одно из самых широко распространенных генетических заболеваний, характеризующееся аутосомно-рецессивным типом наследования. В первую очередь, при МВ происходят изменения в бронхолегочной системе из-за нарушений мукоцилиарного клиренса. В целом среди центров, находящихся в различных странах, где происходит наблюдение за пациентами с МВ, имеются данные от том, что показатели распространенности НТМ варьируют от 5 до 20 % [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Согласно Регистру больных муковисцидозом Российской Федерации (РФ), за 2019 г. доля инфицированных НТМ среди 3 169 пациентов с МВ составила всего 1,0 %.

Представляется, что исходя из сведений о распространенности НТМ среди пациентов с МВ в других странах, данные, которые представлены в РФ, требуют более углубленного изучения. Необходимо проведение исследований, направленных на уточнение инфицированности среди пациентов. Дополнительно стоит отметить, что доминирующие позиции среди инфицированных быстрорастущих НТМ у пациентов с МВ занимают представители *Mycobacterium abscessus complex* (MABSc) в который входит 3 подвида: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *massiliense* и *M. abscessus* subsp. *bolletii* [16].

Дыхательные пути пациентов с МВ в связи с физиологическими и анатомическими изменениями подвержены хроническому инфицированию, вызванному широким спектром МО [17, 18]. Использование селективных питательных сред для подавления «посторонней» флоры может позволить увеличить частоту выделения НТМ у пациентов с МВ.

По литературным данным, у пациентов с МВ свободно отделяемая мокрота является наиболее оптимальным видом биологического материала для микробиологического исследования респираторных инфекций [19]. Однако получение свободно отделяемой мокроты в ряде случаев затруднено у пациентов с МВ, для которых рекомендуется использовать для микробиологического исследования мазки со слизистой оболочки глубоких отделов задней стенки глотки после многократного откашливания с целью увеличения вероятности обнаружения патогенных МО в исследуемом материале. Несмотря на то, что отделяемое со слизистых оболочек носа в настоящее время не является обязательным для исследования у пациентов с МВ, в последние годы появляется информация о возможном значении его изучения, а также исследования жидкости назального лаважа, в частности для диагностики возможной колонизации и оценки риска инфицирования дыхательных путей [20]. Данные виды клинического материала необходимо анализировать по аналогии с другими микроорганизмами, имеющими клиническое значение для пациентов с МВ и в отношении быстрорастущих НТМ.

Цель: проанализировать распространенность нетуберкулезных микобактерий в клиническом материале от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации и изучить структуру сопутствующей флоры в образцах клинического материала.

Материалы и методы исследования. В период с 2017 по 2020 г. был проведен анализ 5 547 образцов клинического материала, собранного от 1 148 пациентов с МВ из различных регионов РФ. Образцы материала представлены свободно отделяемой мокротой (52,1 %), мазками со слизистой оболочки задней стенки глотки (28,7 %) и отделяемым со слизистой оболочки носа и жидкости назального лаважа (19,0 %). Первичный посев материала выполняли в соответствии с методиками, предложенными руководством по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с МВ [21]. В данном исследовании для идентификации МО использовали метод масс-спектрометрии, основанной на матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации, времяпролетной,

разделенной по времени пролета ионов (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight, MALDI-ToF MS). Оценку результатов идентификации проводили автоматически с использованием соответствующего программного обеспечения MALDI Biotyper RTC согласно уровню коэффициента совпадения (Score), в соответствии с рекомендациями производителя («Bruker Daltonik GmbH», Германия). Для идентификации МО были использованы 2 способа пробоподготовки согласно инструкциям производителя: метод прямого нанесения и расширенный метод прямого нанесения. Метод прямого нанесения заключался во взятии колонии, нескольких колоний или ее части с последующим нанесением на единичную лунку мишени, содержащей всего 96 лунок. Далее бактерии, нанесенные в отдельные лунки, покрывали 1 мкл раствора матрицы и идентифицировали. Расширенный метод отличается от метода прямого нанесения тем, что непосредственно перед покрытием раствором матрицы проводится добавление в лунку 1 мкл 70 % муравьиной кислоты, после ее полного высыхания добавляется раствор матрицы.

Результаты исследования и их обсуждение. За анализируемый период было выделено 56 штаммов представителей MABSc от 21 пациента с МВ из различных регионов РФ. За время проводимого исследования (с 2017 по 2020 г.) материалом, из которого были выделены представители MABSc, в подавляющем большинстве оказалась мокрота – 52 (93,0 %) образца, также MABSc были обнаружены в 3 (5,3 %) образцах мазков с задней стенки глотки и в 1 (1,7 %) образце материала отделяемого со слизистой оболочки носовой полости.

Несмотря на то, что частота обнаружения MABSc с верхних дыхательных путей была низкой, определенные изменения и оптимизация методов микробиологической диагностики, возможно, смогут повысить вероятность обнаружения MABSc с этих локусов с целью уменьшения вероятности дальнейшего развития инфекции нижних дыхательных путей.

Микобактериозы зачастую имеют определенные региональные особенности по распространению в зависимости от географической местности и природных условий. В связи со значительным разнообразием климатических зон в РФ были проанализированы региональные особенности распространенности MABSc у пациентов с МВ.

При скрининговом обследовании пациентов с МВ на предмет инфицирования или колонизации дыхательных путей среди всех образцов биоматериала представители MABSc выделены от 21 пациента из 14 различных субъектов РФ. Наибольшее количество пациентов, у которых в клиническом материале были выделены штаммы MABSc, оказались 4 пациента из Ростовской области; 3 пациента из Тюменской области; по 2 пациента из Республики Татарстан, Московской и Самарской областей; по 1 пациенту из Республик Крым, Башкортостан, Марий Эл, а также из Свердловской, Волгоградской, Липецкой и Воронежской областей, Пермского края.

Средний возраст пациентов, у которых были зарегистрированы случаи выделения MABSc, составил 14,42 лет, из них было 12 представителей женского и 9 мужского пола.

Практически во всех клинических образцах, исследованных культуральным способом совместно с MABSc, был получен рост сопутствующей микрофлоры. Наиболее часто представители MABSc были выделены в ассоциации с 2 МО – 16 случаев, с 3 МО – в 14 случаях, с 4 МО – в 9 случаях, по 2 случая с 1 и 5 МО и по 1 случаю выделения с 6 и 7 МО. В 1 случае MABSc находился в клиническом материале в монокультуре.

При оценке видового состава МО оценивали бактерии, которые были выделены совместно с MABSc. С 2017 по 2020 г. идентифицировано 223 штамма различных МО, выделенных от пациентов вместе с посевами MABSc. Большинство выделенных МО являлись клинически значимыми и принимали участие в развитии инфекционного процесса у пациентов с МВ. Наиболее часто были выделены грамположительные МО, неферментирующие грамотрицательные бактерии и дрожжеподобные грибы. Наиболее частым МО, с которым выделялись MABSc, оказался *Staphylococcus aureus*, он был выделен в 29 случаях.

Второе место по количеству выделенных штаммов занял представитель типичной для пациентов с МВ флоры – *Pseudomonas aeruginosa*, который был выделен в биоматериале в 13 случаях. В 24 случаях были выделены представители *Candida* spp, которые в большинстве случаев не принимают участия в развитии инфекционного процесса у пациентов с МВ. Также совместно с представителями MABSc были выделены ключевые с точки зрения развития осложнений у пациентов с МВ представители *Burkholderia cepacia* complex в 2 случаях, в 11 случаях были изолированы не менее значимые МО *Stenotrophomonas maltophilia*, в 6 случаях рост MABSc сопровождался ростом *Escherichia coli*, отмечены 3 случая выделения *Streptococcus pneumoniae* и 7 случаев выделения *Enterococcus faecalis* (рис.).

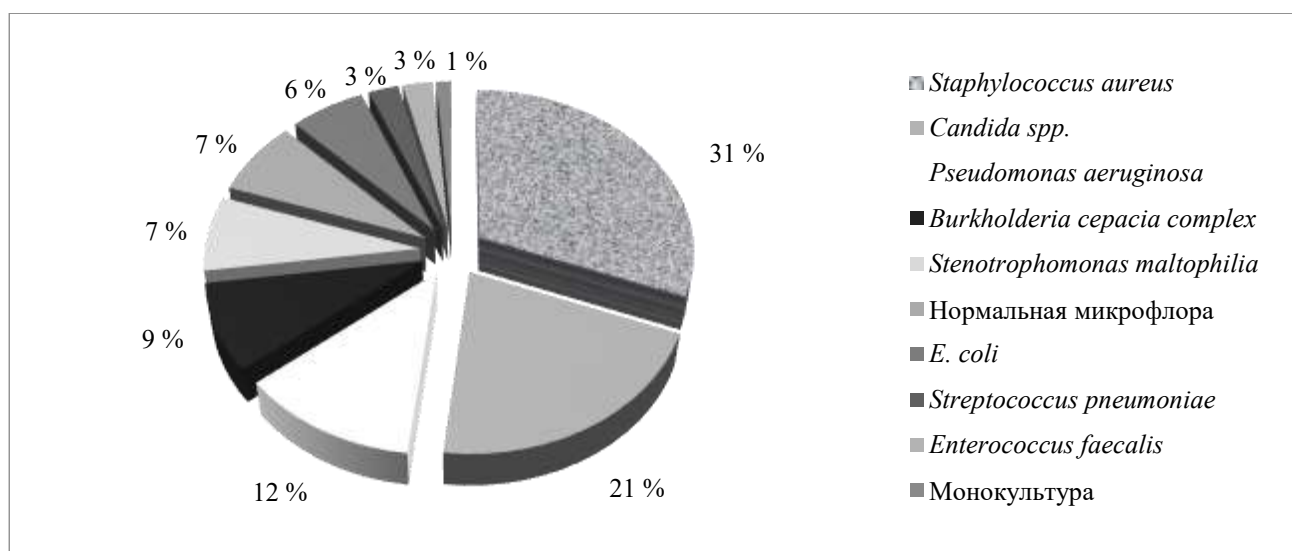


Рис. Сопутствующая микрофлора, выделенная с *Mycobacterium abscessus complex*
Fig. Associated microflora isolated from *Mycobacterium abscessus complex*

Также более подробно было проанализировано видовое разнообразие МО, выделенных в ассоциациях с представителями клинически значимых МО для пациентов с МВ. Наиболее часто *Staphylococcus aureus* был выделен с *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida spp.* и с нормальной микрофлорой верхних дыхательных путей, всего лишь в 1 случае – только с МАВSc. *Pseudomonas aeruginosa*, в свою очередь, наиболее часто выделялась с *Staphylococcus aureus*, в 2 случаях – *Candida spp.* и в 1 случае – *Burkholderia cepacia complex*. Рост *Stenotrophomonas maltophilia* на питательных средах в 11 случаях наблюдался совместно с *Candida spp.*, в 5 случаях – с *Enterococcus faecalis* и в 1 случае – с *Burkholderia cepacia complex*.

Исходя из того, что рост МАВSc в доминирующем большинстве регистрировался с другими МО важно принимать во внимание определенные сложности при культивировании и идентификации МАВSc. Следует учитывать, что сопутствующая микрофлора может усложнить процедуры выделения МАВSc в связи с определенными физиологическими и культуральными особенностями данной группы МО. Особенно это актуально с точки зрения использования и выбора оптимальных селективных питательных сред для выделения МАВSc, потому что довольно часто грамположительные МО, неферментирующие грамотрицательные бактерии, дрожжеподобные грибы и различные представители орофарингеальной микрофлоры могут ингибировать рост МАВSc, что в результате влияет на вероятность выделения микобактерий из клинического материала от пациентов с МВ, а, следовательно, может повлиять в целом на диагностику микобактериозов у данной когорты пациентов.

Помимо НТМ, при исследовании клинического материала от пациентов с МВ был получен рост других представителей группы кислотоустойчивых МО из порядка *Actinomycetales*. Были выделены штаммы *Nocardia farcinica*, *Rhodococcus fascians*, *Rhodococcus equi*, *Rhodococcus globerulus*, *Cellulosimicrobium cellulans*, *Gordonia rubripertincta*, *Brevibacterium casei*.

Кислотоустойчивые МО из порядка *Actinomyceales* были выделены в 3 случаях из мокроты, из 4 образцов материала со слизистой оболочки носа и из 2 образцов мазков с задней стенки глотки, от 8 пациентов с МВ. *Nocardia farcinica* была выделена совместно с *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Candida dubliniensis*, *Candida albicans*. Представители рода *Rhodococcus* выделялись только с одним МО: *Rhodococcus fascians* и *Candida albicans*, *Rhodococcus globerulus* и *Staphylococcus epidermidis*, *Rhodococcus equi* и *Staphylococcus aureus*. *Cellulosimicrobium cellulans* был выделен совместно с *Candida albicans*; *Gordonia rubripertincta* совместно с *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus vestibularis*, *Candida albicans*. *Brevibacterium casei* совместно с *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus oralis*, *Corynebacterium propinquum*. Все случаи выделения регистрировались однократно, однако у одного из пациентов *Nocardia farcinica* была выделена из двух локусов одновременно с задней стенки глотки и со слизистой оболочки носовой полости. Эти данные показывают, насколько важна разработка алгоритмов исследования клинического материала для повышения качества микробиологической диагностики у пациентов с МВ.

Заключение. Значение микробиологической диагностики у пациентов с муковисцидозом в настоящее время не вызывает никаких сомнений. Несмотря на то, что большая часть микроорганизмов, имеющих доказанное клиническое значение при развитии инфекционных осложнений, достаточно хорошо изучена, с каждым годом появляются новые патогены, участие которых в развитии патологического процесса на данный момент остается малоизученным.

Быстрорастущие нетуберкулезные микобактерии и другие кислотоустойчивые микроорганизмы занимают определенную позицию среди представителей различных семейств бактерий, которые колонизируют дыхательные пути пациентов с муковисцидозом. В первую очередь, это связано с тем, что при выделении нетуберкулезных микобактерий из биоматериала необходимо соблюдать определенные этапы микробиологического исследования, а в отношении представителей *Mycobacterium abscessus* complex на сегодняшний день пока не разработаны алгоритмы, в которые входит подбор оптимальных селективных плотных или жидких питательных сред, а также не стандартизированы сроки культивирования материала, которые повысят вероятность обнаружения нетуберкулезных микобактерий.

Именно по этой причине в Российской Федерации, согласно Регистру больных муковисцидозом, частота выявления пациентов, инфицированных нетуберкулезными микобактериями, составляет 1,0 %. По результатам данного исследования, в котором было проведено микробиологическое исследование 1 148 пациентов с муковисцидозом, доля больных, от которых были выделены *Mycobacterium abscessus* complex составила 1,8 %. Совершенствование способов и алгоритмов по подбору оптимальных питательных сред, стандартизация сроков культивирования и их последующее внедрение в работу микробиологических лабораторий позволит повысить вероятность обнаружения *Mycobacterium abscessus* complex и других нетуберкулезных микобактерий. В дальнейшем это позволит корректировать назначения antimicrobial терапии и снизить вероятность развития осложнений, вызванных нетуберкулезными микобактериями, у пациентов этой группы.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Delghandi M. R., El-Matbouli M., Menanteau-Ledouble S. Mycobacteriosis and Infections with Non-tuberculous Mycobacteria in Aquatic Organisms : A Review // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, no. 9. P. 1368.
2. Thornton C. S., Mellett M., Jarand J., Barss L., Field S. K., Fisher D. A. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria : an emerging concern in human health // *European Respiratory Review*. 2021. Vol. 30, no. 160. P. 200299.
3. Gupta R. S., Lo B., Son J. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* Into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera // *Frontiers in microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 1–41.
4. Tzou C. L., Dirac M. A., Becker A. L., Beck N. K., Weigel K. M., Meschke J. S., Cangelosi G. A. Association between *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease and Mycobacteria in Home Water and Soil // *Annals of the American Thoracic Society*. 2020. Vol. 17, no. 1. P. 57–62.
5. Gebert M. J., Delgado-Baquerizo M., Oliverio A. M., Webster T. M., Nichols L. M., Honda J. R., Chan E. D., Adjemian J., Dunn R. R., Fierer N. Ecological Analyses of Mycobacteria in Showerhead Biofilms and Their Relevance to Human Health // *mBio*. 2018. Vol. 9, no. 5. P. e01614– e01618.
6. Park S. C., Kang M. J., Han C. H., Lee S. M., Kim C. J., Lee J. M., Kang Y. A. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study // *BMC pulmonary medicine*. 2019. Vol. 19, no. 1. P. 140.
7. Prevots D. R., Marras T. K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review // *Clinics in chest medicine*. 201. Vol. 36, no. 1. P. 13–34.

8. Liao T. L., Lin C. F., Chen Y. M., Liu H. J., Chen D. Y. Risk Factors and Outcomes of Nontuberculous Mycobacterial Disease among Rheumatoid Arthritis Patients : A Case-Control study in a TB Endemic Area // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 11, no. 6. P. 29443.
9. Nishiuchi Y., Iwamoto T., Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex // *Frontiers in medicine*. 2017. Vol. 7, no. 4. P. 27.
10. Adjemian J., Olivier K. N., Prevots D. R. Nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in the United States: screening practices and environmental risk // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014. Vol. 190, P. 581–586.
11. Esther C. R. Jr., Henry M. M., Molina P. L., Leigh M. W. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis // *Pediatric Pulmonology*. 2005. Vol. 40, no. 1. P. 39–44.
12. Gardner A. I., McClenaghan E., Saint G., McNamara P. S., Brodlie M., Thomas M. F. Epidemiology of Nontuberculous Mycobacteria Infection in Children and Young People With Cystic Fibrosis : Analysis of UK Cystic Fibrosis Registry // *Clinical Infectious Diseases*. 2019. Vol. 68, no. 5. P. 731–737.
13. Levy I., Grisaru-Soen G., Lerner-Geva L., Kerem E., Blau H., Bentur L., Aviram M., Rivlin J., Picard E., Lavy A., Yahav Y., Rahav G. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel // *Emerging Infectious Diseases*. 2008. Vol. 14. P. 378–384.
14. Olivier K. N., Weber D. J., Wallace R. J., Faiz A. R., Lee J. H., Zhang Y., Brown-Elliott B. A., Handler A., Wilson R. W., Schechter M. S., Edwards L. J., Chakraborti S., Knowles M. R. Nontuberculous mycobacteria. I: multi-center prevalence study in cystic fibrosis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003. Vol. 167, no. 6. P. 828–834.
15. Sermet-Gaudelus I., Le Bourgeois M., Pierre-Audigier C., Offredo C., Guillemot D., Halley S., Akoua-Koffi C., Vincent V., Sivadon-Tardy V., Ferroni A., Berche P., Scheinmann P., Lenoir G., Gaillard J. L. Mycobacterium abscessus and children with cystic fibrosis // *Emerging Infectious Diseases*. 2003. Vol. 9, no. 12. P. 1587–1591.
16. Lee M. R., Sheng W. H., Hung C. C., Yu C. J., Lee L. N., Hsueh P. R. Mycobacterium abscessus Complex Infections in Humans // *Emerging Infectious Diseases*. 2015. Vol. 21, no. 9. P. 1638–1646.
17. de Koff E. M., de Groot K. M., Bogaert D. Development of the respiratory tract microbiota in cystic fibrosis // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016. Vol. 22, no. 6. P. 623–628.
18. Françoise A., Héry-Arnaud G. The Microbiome in Cystic Fibrosis Pulmonary Disease // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, no. 5. P. 536.
19. Leung J. M., Olivier K. N. Nontuberculous mycobacteria : the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013. Vol. 19, no. 6. P. 662–669.
20. Tichenor W. S., Thurlow J., McNulty S., Brown-Elliott B. A., Wallace R. J Jr, Falkinham J. O. 3rd. Nontuberculous Mycobacteria in household plumbing as possible cause of chronic rhinosinusitis // *Emerging Infectious Diseases*. 2012. Vol. 18, no. 10. P. 1612–1617.
21. Поликарпова С. В., Жилина С. В., Кондратенко О. В., Лямин А. В., Борзова Ю.В. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. М.; Тверь : Триада, 2019. 128 с.

References

1. Delghandi M. R., El-Matbouli M., Menanteau-Ledouble S. Mycobacteriosis and Infections with Non-tuberculous Mycobacteria in Aquatic Organisms: A Review. *Microorganisms*. 2020; 8(9): 1368.
2. Thornton C. S., Mellett M., Jarand J., Barss L., Field S. K., Fisher D. A. The respiratory microbiome and nontuberculous mycobacteria: an emerging concern in human health // *European Respiratory Review*. 2021; 30 (160): 200299.
3. Gupta R. S., Lo B., Son J. Phylogenomics and Comparative Genomic Studies Robustly Support Division of the Genus *Mycobacterium* Into an Emended Genus *Mycobacterium* and Four Novel Genera. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 1–41.
4. Tzou C. L., Dirac M. A., Becker A. L., Beck N. K., Weigel K. M., Meschke J. S., Cangelosi G.A. Association between *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease and Mycobacteria in Home Water and Soil. *Annals of the American Thoracic Society*. 2020; 17 (1): 57–62.
5. Gebert M. J., Delgado-Baquerizo M., Oliverio A. M., Webster T. M., Nichols L. M., Honda J. R., Chan E. D., Adjemian J., Dunn R.R., Fierer N. Ecological Analyses of Mycobacteria in Showerhead Biofilms and Their Relevance to Human Health. *mBio*. 2018; 9 (5): e01614–e01618.
6. Park S. C., Kang M. J., Han C. H., Lee S. M., Kim C. J., Lee J. M., Kang Y. A. Prevalence, incidence, and mortality of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: a nationwide population-based study. *BMC pulmonary medicine*. 2019; 19 (1): 140.
7. Prevots D. R., Marras T. K. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clinics in Chest Medicine*. 2015; 36 (1): 13–34.
8. Liao T. L., Lin C. F., Chen Y. M., Liu H. J., Chen D. Y. Risk Factors and Outcomes of Nontuberculous Mycobacterial Disease among Rheumatoid Arthritis Patients: A Case-Control study in a TB Endemic Area. *Scientific Reports*. 2016. 11 (6): 29443.

9. Nishiuchi Y., Iwamoto T., Maruyama F. Infection Sources of a Common Non-tuberculous Mycobacterial Pathogen, *Mycobacterium avium* Complex. *Frontiers in Medicine*. 2017; 7 (4): 27.
10. Adjemian J., Olivier K. N., Prevots D. R. Nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in the United States: screening practices and environmental risk. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 190: 581–586.
11. Esther C. R. Jr., Henry M. M., Molina P. L., Leigh M. W. Nontuberculous mycobacterial infection in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2005; 40 (1): 39–44.
12. Gardner A. I., McClenaghan E., Saint G., McNamara P. S., Brodli M., Thomas M. F. Epidemiology of Non-tuberculous Mycobacteria Infection in Children and Young People With Cystic Fibrosis: Analysis of UK Cystic Fibrosis Registry. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68 (5): 731–737.
13. Levy I., Grisaru-Soen G., Lerner-Geva L., Kerem E., Blau H., Bentur L., Aviram M., Rivlin J., Picard E., Lavy A., Yahav Y., Rahav G. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerging Infectious Diseases*. 2008; 14: 378–384.
14. Olivier K. N., Weber D. J., Wallace R. J., Faiz A. R., Lee J. H., Zhang Y., Brown-Elliott B. A., Handler A., Wilson R. W., Schechter M. S., Edwards L. J., Chakraborti S., Knowles M. R. Nontuberculous mycobacteria. I: multi-center prevalence study in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 167 (6): 828–834.
15. Sermet-Gaudelus I., Bourgeois M. Le., Pierre-Audigier C., Offredo C., Guillemot D., Halley S., Akoua-Koffi C., Vincent V., Sivadon-Tardy V., Ferroni A., Berche P., Scheinmann P., Lenoir G., Gaillard J. L. *Mycobacterium abscessus* and children with cystic fibrosis. *Emerging Infectious Diseases*. 2003; 9 (12): 1587–1591.
16. Lee M. R., Sheng W. H., Hung C. C., Yu C. J., Lee L. N., Hsueh P. R. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (9): 1638–1646.
17. de Koff E. M., de Groot K. M., Bogaert D. Development of the respiratory tract microbiota in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016; 22 (6): 623–628.
18. Françoise A., Héry-Arnaud G. The Microbiome in Cystic Fibrosis Pulmonary Disease. *Genes (Basel)*. 2020; 11 (5): 536.
19. Leung J. M., Olivier K. N. Nontuberculous mycobacteria: the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013; 19 (6): 662–669.
20. Tichenor W. S., Thurlow J., McNulty S., Brown-Elliott B. A., Wallace R. J. Jr, Falkinham J. O. 3rd. Nontuberculous Mycobacteria in household plumbing as possible cause of chronic rhinosinusitis. *Emerging Infectious Diseases*. 2012; 18 (10): 1612–1617.
21. Polikarpova S. V., Zhilina S. V., Kondratenko O. V., Lyamin A. V., Borzova Yu. V. Guidelines for microbiological diagnosis of lungs in patients with cystic fibrosis. Moscow; Tver. Triada; 2019. 128 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Д.Д. Исматуллин, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и алергологии, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия. e-mail: danirhalitov@mail.ru.

Information about the authors

D.D. Ismatullin, Assistant of Department, Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: danirhalitov@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 07.09.2022; одобрена после рецензирования 06.11.2022; принята к публикации 19.12.2022.

The article was submitted 07.09.2022; approved after reviewing 06.11.2022; accepted for publication 19.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья
УДК 611.95
doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.93.99

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

**ПОКАЗАТЕЛИ ПЛОЩАДЕЙ АКСИАЛЬНЫХ СРЕЗОВ
И ОБЪЕМА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
ПО ДАННЫМ ПРИЖИЗНЕННОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ**

* **Андрей Сергеевич Лозинский, Сергей Всеволодович Чемезов**
Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

Цель исследования – определение возрастных и гендерных закономерностей изменения площадей аксиальных срезов и объема брюшной полости у детей и подростков по данным прижизненной визуализации. **Материал и методы.** Исследованы компьютерные томограммы брюшной полости 75 детей без видимой патологии органов брюшной полости. Обследованные разделены на 4 возрастные группы: период раннего детства, период первого детства, период второго детства, подростковый период. Исследование выполнено на 16-срезовых компьютерных томографах с определением площадей на уровне середины тел позвонков с Th_{XI} по L_V и объема брюшной полости. Полученные данные подвергнуты вариационно-статистической обработке с определением среднего значения (M), стандартной ошибки (m) и достоверности различий по t-критерию Стьюдента. **Результаты.** В результате проведенных исследований выявлены закономерности изменений площадей срезов и объема брюшной полости среди обследованных. Установлены гендерные различия как внутри отдельных групп, так и различия показателей среди девочек и мальчиков в возрастном аспекте. **Заключение.** Установлено, что максимальная площадь среза в 1 и 2 группах определяли на уровне Th_{XI}, а в 3 и 4 группах – на уровне Th_{XII}. Минимальная площадь среза в исследуемых группах была на уровне L_V. С возрастом обнаруживается тенденция к достоверному увеличению площади среза брюшной полости. Достоверные различия между показателями у девочек и мальчиков зафиксированы в 1 и 4 группах.

Достоверное увеличение объема брюшной полости отмечается среди девочек во всех группах, а среди мальчиков – во 2 и 4 группах. Между девочками и мальчиками достоверные различия зафиксированы в 4 группе.

Ключевые слова: брюшная полость, компьютерная томография, дети, подростки

Для цитирования: Лозинский А. С., Чемезов С. В. Показатели площадей аксиальных срезов и объема брюшной полости детей и подростков по данным прижизненной визуализации // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 93–99. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.93.99.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**INDICATORS OF THE AREAS OF AXIAL SECTIONS AND THE VOLUME OF THE
ABDOMINAL CAVITY OF CHILDREN AND ADOLESCENTS ACCORDING
TO INTRAVITAL IMAGING**

Andrey S. Lozinskiy, Sergey V. Chemezov
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

* © Лозинский А. С., Чемезов С. В., 2022

Abstract. The aim of the study is to determine the age and gender patterns of changes in the areas of axial slices and the volume of the abdominal cavity in children and adolescents according to the data of intravital imaging.

Material and methods. Computer tomograms of the abdominal cavity of 75 children with no apparent abdominal pathology were studied. The examined were divided into 4 age groups: the period of early childhood, the period of first childhood, the period of second childhood, and adolescence. The study was performed on 16-slice computed tomography scans with areas at the mid-vertebral bodies from Th_{XI} to L_V and abdominal volume determined. The data obtained were subjected to variational-statistical processing with the determination of the average value (M), standard error (m) and the significance of differences by the t-Student criterion.

Results. As a result of the studies revealed patterns of changes in the area and volume of the abdominal cavity among the examined. Gender differences have been established both within individual groups, and differences in indicators among girls and boys in terms of age. **Conclusion.** It was found that the maximum cut area in the 1st and 2nd groups was determined at the Th_{XI} level, and in the 3rd and 4th groups - at the Th_{XII} level. The minimum cut area in the studied groups was determined at the L_V level.

With age, a tendency to a significant increase in the area of the abdominal cavity is determined. Significant differences between the indicators of girls and boys were determined in the 1st and 4th groups. A significant increase in the volume of the abdominal cavity is noted among girls in all groups, and among boys in the 2nd and 4th groups. Significant differences between girls and boys occurred in the 4th group.

Key words: abdominal cavity, computed tomography, children, adolescents

For citation: Lozinskiy A. S., Chemezov S. V. Indicators of the areas of axial sections and the volume of the abdominal cavity of children and adolescents according to intravital imaging. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 93–99. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.93.99. (In Russ.).

Введение. В литературе имеется достаточное количество работ, посвященных как посмертной, так и прижизненной анатомии органов брюшной полости и их сосудов [1, 2, 3–15], но лишь немногие труды посвящены прижизненной морфологии и топографии органов брюшной полости детского возраста. Имеются публикации, рассматривающие анатомию живота и передней брюшной стенки, однако они преимущественно содержат сведения о взрослых людях [16], либо устанавливают закономерности в зависимости от типа телосложения [17] или наличия той или иной патологии [18, 19, 20].

Вместе с тем отсутствуют работы по детальной морфометрической характеристике самой брюшной полости детей и подростков по результатам прижизненной визуализации. Эти данные могут быть использованы для разработки новых и совершенствования имеющихся оперативных доступов к органам брюшной полости и учтены при проведении диагностических манипуляций и выполнении оперативных вмешательств у детей.

Цель: определить возрастные и гендерные закономерности изменения площадей аксиальных срезов и объема брюшной полости у детей и подростков по данным прижизненной визуализации.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели был проведен анализ компьютерных томограмм брюшной полости у 75 детей и подростков. Критерии включения – отсутствие видимой патологии органов брюшной полости. Критерии исключения – наличие патологии органов брюшной полости, а также наличие в анамнезе оперативных вмешательств на них. Все обследованные были разделены на четыре возрастные группы: 1 группа – период раннего детства (8 девочек, 11 мальчиков), 2 группа – период первого детства (8 девочек, 10 мальчиков), 3 группа – период второго детства (10 девочек, 8 мальчиков), 4 группа – подростковый период (10 девочек, 10 мальчиков).

Материалом для исследования явились обезличенные компьютерные томограммы, полученные в архиве рентгенологического отделения ГАУЗ «Областная детская клиническая больница» (Оренбург). Исследование выполнено на 16-срезовых компьютерных томографах «General Electric BrightSpeed» («General Electric», США) и «Toshiba Aquilion» («Toshiba», Япония) с толщиной среза 1–1,25 мм в нативную, раннюю артериальную, портальную венозную и отсроченную венозную фазы. Контрастное усиление выполняли с использованием неионизированного низкоосмолярного рентгеноконтрастного препарата Ультравист 370.

Был произведен расчет площади аксиальных срезов на уровне середины тел позвонков с Th_{XI} по L_V, вертикального размера (расстояние от правого и левого купола диафрагмы до мыса) и объема брюшной полости (произведение среднего вертикального размера на среднюю площадь аксиального среза). Площадь срезов определяли с помощью программы «Adobe Photoshop CS6» (версия 13.0.1)

(«Adobe, Inc.», США), а вертикальный размер – с помощью программы «RadiAnt DICOM Viewer» (версия 5.0.1.21910) («Medixant», Польша).

Полученные данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке с помощью программ «Microsoft Excel 2013» («Microsoft», США) и «Statistica 10» («StatSoft», США). Проверка распределения изучаемых признаков на нормальность осуществлена с помощью критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Изучаемые признаки имели нормальное распределение, для статистической обработки материала использовали критерии параметрической статистики с определением среднего значения (M), стандартной ошибки (m) и достоверности различий полученных значений с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия между значениями показателей при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе площадей аксиальных срезов установлено, что максимальная площадь среза в 1 и 2 группах составила $116,1 \pm 4,1 \text{ см}^2$ и $137,8 \pm 5,6 \text{ см}^2$, соответственно, и определялась на уровне Th_{XI} , а в 3 и 4 группах – $164,3 \pm 6,1 \text{ см}^2$ и $213,6 \pm 7,8 \text{ см}^2$, соответственно, на уровне Th_{XII} . Минимальная площадь аксиального среза в исследуемых группах составила $40,5 \pm 2,7 \text{ см}^2$, $54,2 \pm 3,2 \text{ см}^2$, $58,3 \pm 3,2 \text{ см}^2$ и $62,9 \pm 3,6 \text{ см}^2$, соответственно, и определялась на уровне L_V (табл.).

Таблица. Показатели площадей аксиальных срезов брюшной полости исследуемых групп (M ± m, см²)
Table. Indicators of areas of axial sections of the abdominal cavity of the studied groups (M ± m, cm²)

| Группа | № | Уровень среза | | | | |
|--------|-------|---------------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | Th_{XI} | Th_{XII} | L_I | L_{II} | |
| 1 | Всего | 1 | $116,1 \pm 4,1^{4,10*}$ | $107,5 \pm 3,0^{4,7,10}$ | $95,1 \pm 2,9^{4,7,10}$ | $83,9 \pm 3,2^{4,7,10}$ |
| | Д | 2 | $102,0 \pm 6,3^{5,11}$ | $97,3 \pm 3,1^{5,8,11}$ | $84,4 \pm 3,1^{3,5,8,11}$ | $72,9 \pm 6,5^{8,11}$ |
| | М | 3 | $120,5 \pm 4,4^6$ | $110,7 \pm 3,4^{6,9,12}$ | $98,4 \pm 3,1^{2,6,9,12}$ | $87,3 \pm 3,3^{9,12}$ |
| 2 | Всего | 4 | $137,8 \pm 5,6^1$ | $134,6 \pm 4,5^{1,7,10}$ | $113,6 \pm 4,0^{1,7,10}$ | $95,4 \pm 4,0^{1,7,10}$ |
| | Д | 5 | $131,6 \pm 7,7^2$ | $130,7 \pm 4,4^{2,8,11}$ | $107,5 \pm 4,3^{2,8,11}$ | $88,3 \pm 4,8^{8,11}$ |
| | М | 6 | $142,5 \pm 7,9^3$ | $137,6 \pm 7,2^{3,9,12}$ | $118,3 \pm 6,1^{3,9,12}$ | $100,8 \pm 5,8^{12}$ |
| 3 | Всего | 7 | $139,3 \pm 13,9$ | $164,3 \pm 6,1^{1,4,10}$ | $141,3 \pm 6,0^{1,4,10}$ | $110,4 \pm 4,8^{1,4}$ |
| | Д | 8 | $135,4 \pm 18,0$ | $162,8 \pm 7,2^{2,5,11}$ | $140,3 \pm 8,0^{2,5}$ | $109,0 \pm 6,6^{2,5}$ |
| | М | 9 | $144,5 \pm 22,8$ | $166,3 \pm 11,0^{3,6,12}$ | $142,7 \pm 9,8^{3,6,12}$ | $112,2 \pm 7,6^3$ |
| 4 | Всего | 10 | $160,0 \pm 12,2^1$ | $213,6 \pm 7,8^{1,4,7}$ | $169,4 \pm 6,2^{1,4,7}$ | $120,6 \pm 4,4^{1,4}$ |
| | Д | 11 | $163,6 \pm 13,9^2$ | $192,3 \pm 4,4^{2,5,8,12}$ | $151,8 \pm 4,6^{2,5,12}$ | $110,8 \pm 4,3^{2,5,12}$ |
| | М | 12 | $156,1 \pm 21,1$ | $236,9 \pm 12,5^{3,6,9,11}$ | $188,6 \pm 9,0^{3,6,9,11}$ | $131,3 \pm 6,8^{3,6,11}$ |
| Группа | № | L_{III} | L_{IV} | L_V | Среднее | |
| 1 | Всего | 1 | $72,2 \pm 3,8^{7,10}$ | $57,9 \pm 3,5^{4,7,10}$ | $40,5 \pm 2,7^{4,7,10}$ | $81,9 \pm 2,9^{4,7,10}$ |
| | Д | 2 | $58,4 \pm 7,8^{3,8,11}$ | $45,5 \pm 7,0^{5,8,11}$ | $31,7 \pm 5,3^{5,8,11}$ | $70,3 \pm 3,4^{3,5,8,11}$ |
| | М | 3 | $76,4 \pm 3,8^{2,9,12}$ | $61,7 \pm 3,6^{9,12}$ | $43,2 \pm 2,8^{6,9,12}$ | $85,4 \pm 3,0^{2,6,9,12}$ |
| 2 | Всего | 4 | $80,7 \pm 3,8^{10}$ | $70,1 \pm 3,6^1$ | $54,2 \pm 3,2^1$ | $98,1 \pm 3,5^{1,7,10}$ |
| | Д | 5 | $74,1 \pm 4,6^{11}$ | $64,5 \pm 4,4^2$ | $51,0 \pm 4,5^2$ | $92,5 \pm 3,5^{2,8,11}$ |
| | М | 6 | $85,8 \pm 5,5$ | $74,3 \pm 5,2$ | $56,7 \pm 4,6^3$ | $102,3 \pm 5,4^{3,12}$ |
| 3 | Всего | 7 | $89,3 \pm 4,3^1$ | $73,3 \pm 4,0^1$ | $58,3 \pm 3,2^1$ | $110,9 \pm 4,3^{1,4,10}$ |
| | Д | 8 | $86,6 \pm 6,1^2$ | $70,7 \pm 6,2^2$ | $55,7 \pm 4,7^2$ | $108,7 \pm 5,4^{2,5}$ |
| | М | 9 | $93,0 \pm 6,1^3$ | $76,8 \pm 4,5^3$ | $61,8 \pm 3,9^3$ | $113,9 \pm 7,4^{3,12}$ |
| 4 | Всего | 10 | $93,9 \pm 4,2^{1,4}$ | $79,2 \pm 4,7^1$ | $62,9 \pm 3,6^1$ | $128,5 \pm 3,6^{1,4,7}$ |
| | Д | 11 | $89,5 \pm 4,2^{2,5}$ | $71,7 \pm 4,3^2$ | $57,1 \pm 3,5^2$ | $119,5 \pm 3,2^{2,5,12}$ |
| | М | 12 | $98,7 \pm 7,4^3$ | $87,3 \pm 8,1^3$ | $69,3 \pm 6,1^3$ | $138,3 \pm 5,3^{3,6,9,11}$ |

Примечание: Д – девочки, М – мальчики; * – здесь и далее в таблице надстрочными знаками указаны подгруппы, с которыми имеются статистически значимые различия при $p \leq 0,05$

Note: D – girls, M – boys; * – here and below in the table, superscripts indicate subgroups with which there are statistically significant differences at $p \leq 0,05$

Достоверное увеличение показателей последующей группы по сравнению с предыдущей среди всех обследованных выявлено между 1 и 2 группами на уровнях Th_{XI} ($116,1 \pm 4,1 \text{ см}$ и $137,8 \pm 5,6 \text{ см}$), Th_{XII} ($107,5 \pm 3,0 \text{ см}$ и $134,6 \pm 4,5 \text{ см}$), L_I ($95,1 \pm 2,9 \text{ см}$ и $113,6 \pm 4,0 \text{ см}$), L_{II} ($83,9 \pm 3,2 \text{ см}$ и $95,4 \pm 4,0 \text{ см}$), L_{IV} ($57,9 \pm 3,5 \text{ см}$ и $70,1 \pm 3,6 \text{ см}$) и L_V ($40,5 \pm 2,7 \text{ см}$ и $54,2 \pm 3,2 \text{ см}$); между 2 и 3 группами – на уровнях Th_{XII} ($134,6 \pm 4,5 \text{ см}$ и $164,3 \pm 6,1 \text{ см}$), L_I ($113,6 \pm 4,0 \text{ см}$ и $141,3 \pm 6,0 \text{ см}$) и L_{II} ($95,4 \pm 4,0 \text{ см}$ и $110,4 \pm 4,8 \text{ см}$); между 3 и 4 группами – на уровнях Th_{XII} ($164,3 \pm 6,1 \text{ см}$ и $213,6 \pm 7,8 \text{ см}$) и L_I ($141,3 \pm 6,0 \text{ см}$ и $169,4 \pm 6,2 \text{ см}$).

Среди девочек максимальная площадь среза в 1 и 2 группах составила $102,0 \pm 6,3 \text{ см}^2$ и $131,6 \pm 7,7 \text{ см}^2$ и определялась на уровне Th_{XI} , а в 3 и 4 группах – $162,8 \pm 7,2 \text{ см}^2$ и $192,3 \pm 4,4 \text{ см}^2$, и эти показатели зафиксированы на уровне Th_{XII} . Минимальная площадь среза в исследуемых группах составила $31,7 \pm 5,3 \text{ см}^2$, $51,0 \pm 4,5 \text{ см}^2$, $55,7 \pm 4,7 \text{ см}^2$ и $57,1 \pm 3,5 \text{ см}^2$ и имела место на уровне L_V .

Достоверное увеличение показателей последующей группы по сравнению с предыдущей отмечено между 1 и 2 группами на уровнях Th_{XI} ($102,0 \pm 6,3 \text{ см}$ и $131,6 \pm 7,7 \text{ см}$), Th_{XII} ($97,3 \pm 3,1 \text{ см}$ и $130,7 \pm 4,4 \text{ см}$), L_I ($84,4 \pm 3,1 \text{ см}$ и $107,5 \pm 4,3 \text{ см}$), L_{IV} ($45,5 \pm 7,0 \text{ см}$ и $64,5 \pm 4,4 \text{ см}$) и L_V ($31,7 \pm 5,3 \text{ см}$ и $51,0 \pm 4,5 \text{ см}$); между 2 и 3 группами – на уровнях Th_{XII} ($130,7 \pm 4,4 \text{ см}$ и $162,8 \pm 7,2 \text{ см}$), L_I ($107,5 \pm 4,3 \text{ см}$ и $140,3 \pm 8,0 \text{ см}$) и L_{II} ($88,3 \pm 4,8 \text{ см}$ и $109,0 \pm 6,6 \text{ см}$); между 3 и 4 группами – на уровне Th_{XII} ($162,8 \pm 7,2 \text{ см}$ и $192,3 \pm 4,4 \text{ см}$).

Максимальная площадь среза у мальчиков также определялась в 1 и 2 группах на уровне Th_{XI} и составила $120,5 \pm 4,4 \text{ см}^2$ и $142,5 \pm 7,9 \text{ см}^2$, а в 3 и 4 группах – на уровне Th_{XII} и составила $166,3 \pm 11,0 \text{ см}^2$ и $236,9 \pm 12,5 \text{ см}^2$. Минимальная площадь среза в исследуемых группах была определена на уровне L_V и составила $43,2 \pm 2,8 \text{ см}^2$, $56,7 \pm 4,6 \text{ см}^2$, $61,8 \pm 3,9 \text{ см}^2$ и $69,3 \pm 6,1 \text{ см}^2$.

Достоверное увеличение показателей последующей группы по сравнению с предыдущей отмечалось между 1 и 2 группами на уровнях Th_{XI} ($120,5 \pm 4,4 \text{ см}$ и $142,5 \pm 7,9 \text{ см}$), Th_{XII} ($110,7 \pm 3,4 \text{ см}$ и $137,6 \pm 7,2 \text{ см}$), L_I ($98,4 \pm 3,1 \text{ см}$ и $118,3 \pm 6,1 \text{ см}$) и L_V ($43,2 \pm 2,8 \text{ см}$ и $56,7 \pm 4,6 \text{ см}$); между 2 и 3 группами – на уровнях Th_{XII} ($137,6 \pm 7,2 \text{ см}$ и $166,3 \pm 11,0 \text{ см}$) и L_I ($118,3 \pm 6,1 \text{ см}$ и $142,7 \pm 9,8 \text{ см}$); между 3 и 4 группами – на уровне Th_{XII} ($166,3 \pm 11,0 \text{ см}$ и $236,9 \pm 12,5 \text{ см}$) и L_I ($142,7 \pm 9,8 \text{ см}$ и $188,6 \pm 9,0 \text{ см}$).

Между девочками и мальчиками достоверные различия были отмечены в 1 группе на уровнях L_I ($84,4 \pm 3,1 \text{ см}$ и $98,4 \pm 3,1 \text{ см}$) и L_{III} ($58,4 \pm 7,8 \text{ см}$ и $76,4 \pm 3,8 \text{ см}$); в 4 группе – на уровнях Th_{XII} ($192,3 \pm 4,4 \text{ см}$ и $236,9 \pm 12,5 \text{ см}$), L_I ($151,8 \pm 4,6 \text{ см}$ и $188,6 \pm 9,0 \text{ см}$) и L_{II} ($110,8 \pm 4,3 \text{ см}$ и $131,3 \pm 6,8 \text{ см}$). Достоверных различий в показателях во 2 и 3 группах ни по одному из срезов не выявлено.

Максимальный прирост среди всех обследованных отмечался во 2 группе по сравнению с 1 группой и составил 19,8 %, а минимальный – в 3 группе по сравнению со 2 группой и составил 13,0 %.

Среди девочек максимальный прирост имел место во 2 группе по сравнению с 1 группой и составил 31,6 %, а минимальный – в 4 группе по сравнению с 3 группой и составил 9,9 %. Среди мальчиков максимальный прирост выявлен в 4 группе по сравнению с 3 группой и составил 21,4 %, а минимальный – в 3 группе по сравнению со 2 группой и составил 11,3 %.

Среднее значение показателей вертикального размера брюшной полости составило в 1 группе $14,8 \pm 0,3 \text{ см}$, во 2 группе – $17,2 \pm 0,2 \text{ см}$, в 3 группе – $19,1 \pm 0,4 \text{ см}$, в 4 группе – $22,5 \pm 0,3 \text{ см}$. Среди девочек средний показатель вертикального размера был $14,7 \pm 0,8 \text{ см}$, $17,0 \pm 0,4 \text{ см}$, $19,1 \pm 0,5 \text{ см}$ и $22,2 \pm 0,3 \text{ см}$, а среди мальчиков – $14,9 \pm 0,4 \text{ см}$, $17,3 \pm 0,3 \text{ см}$, $19,2 \pm 0,6 \text{ см}$ и $22,8 \pm 0,6 \text{ см}$, соответственно.

Значения показателей вертикального размера позволили рассчитать объем брюшной полости. Среди всех обследованных показатели объема брюшной полости составили: в 1 группе – $1223,8 \pm 62,7 \text{ см}^3$, во 2 группе – $1692,1 \pm 70,9 \text{ см}^3$, в 3 группе – $2151,7 \pm 122,7 \text{ см}^3$, а в 4 группе – $2909,3 \pm 111,1 \text{ см}^3$. Во всех группах отмечен достоверный прирост по сравнению с предыдущей группой.

Увеличение объема во 2 группе по сравнению с 1 группой и в 4 по сравнению с 3 группой было максимальным и составило, соответственно, 38,3 и 35,2 %. Минимальный процент прироста объема отмечен в 3 группе по сравнению со 2 группой и составил 27,2 %.

Среди обследованных девочек этот показатель был равным $1026,4 \pm 15,4 \text{ см}^3$, $1575,3 \pm 52,3 \text{ см}^3$, $2099,5 \pm 154,5 \text{ см}^3$ и $2667,3 \pm 95,6 \text{ см}^3$. Достоверный прирост имел место во всех группах по сравнению с предыдущей группой.

Среди девочек максимальный прирост показателя выявлен во 2 группе по сравнению с 1 и составил 53,5 %, в то время как минимальный прирост был зафиксирован в 4 группе по сравнению с 3 группой и составил 27,0 %.

У мальчиков объем брюшной полости составил $1284,5 \pm 74,4 \text{ см}^3$, $1782,0 \pm 114,9 \text{ см}^3$, $2221,2 \pm 207,5 \text{ см}^3$ и $3173,3 \pm 180,2 \text{ см}^3$ в соответствующих группах. Достоверный прирост показателя отмечен во 2 группе по сравнению с 1 группой и в 4 группе по сравнению с 3 группой. Максимальный прирост имел место в 4 группе по сравнению с 3 группой и составил 42,9 %, а минимальный прирост был в 3 группе по сравнению со 2 группой и составил 24,6 %.

Среди показателей девочек и мальчиков одной группы достоверные различия отмечались лишь в 4 группе, среди девочек показатель составил $2667,3 \pm 95,6 \text{ см}^3$, а среди мальчиков – $3173,3 \pm 180,2 \text{ см}^3$ ($p \leq 0,05$).

Заключение. В результате проведенного исследования установлено:

1. Максимальная площадь среза в 1 и 2 группах зафиксирована на уровне Th_{XI} , а в 3 и 4 группах – на уровне Th_{XII} . Минимальная площадь среза в исследуемых группах определялась на уровне L_V .

2. С возрастом обнаруживается тенденция к достоверному увеличению площади среза брюшной полости, наибольшее количество срезов с достоверными различиями отмечалось во 2 группе. Достоверные различия между показателями девочек и мальчиков зафиксированы в 1 и 4 группах.

3. Достоверное увеличение объема брюшной полости выявлено среди девочек во всех группах, а среди мальчиков – во 2 и 4 группах. Между показателями девочек и мальчиков достоверные различия имели место лишь в 4 группе.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Бузина А. М., Фатеев И. Н. Прижизненная анатомометрическая характеристика печени // Морфология. 2017. № 5. С. 70–73.
2. Горяинова Г. В., Падалица М. А., Евтушенко И. Я., Кондрусик Н. Ю., Вдовиченко В. Ю. Способы определения объема долей печени человека применительно к анатомическим резекциям // Журнал анатомии и гистопатологии. 2013. № 4. С. 64–66.
3. Изранов В. А., Ермаков А. В., Мартинович М. В., Казанцева Н. В., Степанян И. А. Современные возможности оценки объема печени (исследование ex vivo) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2017. № 6. С. 11–24.
4. Розенгауз Е. В., Тютин Л. А., Нестеров Д. В. Компьютерная томография печени. Анализ двадцатилетнего опыта // Медицинская визуализация. 2013. № 2. С. 20–28.
5. Симоненко В. Б., Громов А. И., Рыбчинский С. С. Эффективность эхографической и компьютерно-томографической морфометрии печени // Медицинская визуализация. 2009. № 1. С. 11–20.
6. Чаплыгина Е. В., Губарь А. С. Значения объемных показателей печени в связи с типом телосложения и половой принадлежностью обследованных лиц // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. № 1. С. 101–104. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-101-104.
7. Atasoy C., Ozyürek E. Prevalence and Types of Main and Right Portal Vein Branching Variations on MDCT // American Journal of Roentgenology. 2006. Vol. 187, no. 3. P. 676–681. doi.org/10.2214/ajr.05.0847.
8. Badran D. H., Kalbounch H. M., Al-Hadidi M. T., Shatarat A. T., Tarawneh E. S., Hadidy A. M., Mahafza W. S. Ultrasonographic assessment of splenic volume and its correlation with body parameters in a Jordanian population // Saudi Medical Journal. 2015. Vol. 36, no. 8. P. 967–972. doi: 10.15537/smj.2015.8.11809.
9. Furuta T., Maeda E., Akai H., Hanaoka S., Yoshioka N., Akahane M., Watadani T., Ohtomo K. Hepatic segments and vasculature : projecting CT anatomy onto angiograms // Radiographics. 2009. Vol. 29, no. 7. P. 1–22.
10. Juza R. M., Pauli E. M. Clinical and surgical anatomy of the liver : a review for clinicians // Clinical Anatomy. 2014. Vol. 27, no. 5. P. 764–769. doi: 10.1002/ca.22350.
11. Koc Z., Opuzkurt L., Ulsan S. Portal vein variations : clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT // Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey). 2007. Vol. 13, no. 2. P. 75–80.
12. McFarland E. G., Pilgram T. K., Brink J. A. CT colonography : multiobserver diagnostic performance // Radiology. 2002. Vol. 225, no. 2. P. 380–390. doi: 10.1148/radiol.2252011625.
13. Prabhasavat K., Homgade C. Variation of hepatic artery by 3D reconstruction MDCT scan of liver in Siriraj Hospital // Journal of the Medical Association of Thailand. 2008. Vol. 91, no. 11. P. 1748–1753.
14. Sahani D., Mehta A., Blake M., Prasad S., Harris G., Saini S. Preoperative Hepatic Vascular Evaluation with CT and MR Angiography : Implications for Surgery // Radio Graphics. 2004. Vol. 24, no. 5. P. 1367–1380. doi: 10.1148/rg.245035224.
15. Walas M. K., Skoczylas K., Gierbliński I. Errors and mistakes in the ultrasound diagnostics of the liver, gallbladder and bile ducts // Journal of Ultrasonography. 2012. Vol. 12, no. 51. P. 446–462. doi: 10.15557/JoU.2012.0032.
16. Жуклина В. В., Горбунов Н. С., Самотесов П. А., Тихонова Н. В. Половые особенности форм живота и размеров передней брюшной стенки у пожилых людей // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 108–110.

17. Амарантов Д. Г., Федорова Н. А., Бородулина И. И., Выгузова К. Б. Зависимость размеров брюшной полости от типа телосложения // Пермский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 70–74.
18. Алиев Р. А., Одишелашвили Г. Д. Исследование объема брюшной полости у больных с вентральными грыжами до и после герниопластики // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. № 2. С. 7–9.
19. Горбунов Н. С., Мишанин М. Н., Залевский А. А., Русских А. Н., Горбунов Д. Н., Шеховцова Ю. А., Шабоха А. Д. Формы живота и конфигурация передней брюшной стенки при перитоните // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 1. С. 17.
20. Зюзюкина А. В. Типы телосложения и форма живота у женщин с острым аппендицитом // Медицина и образование в Сибири. 2014. № 3. С. 43.

References

1. Buzina A. M., Fateev I. N. Intravital anatomometric characteristics of the liver. *Morfologiya = Morphology*. 2017; (5): 70–73. (In Russ.).
2. Goryainova G. V., Padalitsa M. A., Evtushenko I. Ya., Kondrusik N. Yu., Vdovichenko V. Yu. Methods for determining the volume of human liver lobes as applied to anatomical resections. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2013; (4): 64–66. (In Russ.).
3. Izranov V. A., Ermakov A. V., Martinovich M. V., Kazantseva N. V., Stepanyan I. A. Modern possibilities for assessing the volume of the liver (ex vivo study). *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = [Ultrasound and functional diagnostics*. 2017; (6): 11–24. (In Russ.).
4. Rozengauz E. V., Tyutin L. A., Nesterov D. V. Computed tomography of the liver. Analysis of twenty years of experience. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical imaging*. 2013; (2): 20–28. (In Russ.).
5. Simonenko V. B., Gromov A. I., Rybchinskiy S. S. The effectiveness of echographic and computed tomographic morphometry of the liver. *Meditsinskaya vizualizatsiya = Medical imaging*. 2009; (1): 11–20. (In Russ.).
6. Chaplygina E. V., Gubar' A. S. The values of the volumetric parameters of the liver in connection with the type of physique and gender of the examined persons. *Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017; (1): 101–104. doi: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-101-104. (In Russ.).
7. Atasoy C., Ozyürek E. Prevalence and Types of Main and Right Portal Vein Branching Variations on MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2006; 187 (3): 676–681. doi.org/10.2214/ajr.05.0847.
8. Badran D. H., Kalbouneh H. M., Al-Hadidi M. T., Shatarat A. T., Tarawneh E. S., Hadidy A. M., Mahafza W. S. Ultrasonographic assessment of splenic volume and its correlation with body parameters in a Jordanian population. *Saudi Medical Journal*. 2015; 36 (8): 967–972. doi: 10.15537/smj.2015.8.11809.
9. Furuta T., Maeda E., Akai H., Hanaoka S., Yoshioka N., Akahane M., Watadani T., Ohtomo K. Hepatic segments and vasculature: projecting CT anatomy onto angiograms. *Radiographics*. 2009; 29 (7): 1–22.
10. Juza R. M., Pauli E. M. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clinical Anatomy*. 2014; 27 (5): 764–769. doi: 10.1002/ca.22350.
11. Koc Z., Oruzkurt L., Ulusan S. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2007; 13 (2): 75–80.
12. McFarland E. G., Pilgram T. K., Brink J. A. CT colonography: multiobserver diagnostic performance. *Radiology*. 2002; 225 (2): 380–390. doi: 10.1148/radiol.2252011625.
13. Prabhasavat K., Homgade C. Variation of hepatic artery by 3D reconstruction MDCT scan of liver in Siriraj Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2008; 91 (11): 1748–1753.
14. Sahani D., Mehta A., Blake M., Prasad S., Harris G., Saini S. Preoperative Hepatic Vascular Evaluation with CT and MR Angiography: Implications for Surgery. *Radio Graphics*. 2004; 24 (5): 1367–1380. doi: 10.1148/rg.245035224.
15. Walas M. K., Skoczylas K., Gierbliński I. Errors and mistakes in the ultrasound diagnostics of the liver, gallbladder and bile ducts. *Journal of Ultrasonography*. 2012, 12 (51): 446–462. doi: 10.15557/JoU.2012.0032.
16. Zhuklina V. V., Gorbunov N. S., Samotesov P. A., Tikhonova N. V. Sexual characteristics of abdominal shapes and sizes of the anterior abdominal wall in elderly people. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian medical journal*. 2011; (4): 108–110. (In Russ.).
17. Amarantov D. G., Fedorova N. A., Borodulina I. I., Vyuzova K. B. Dependence of the size of the abdominal cavity on the type of physique. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2014; (4): 70–74. (In Russ.).
18. Aliiev R. A., Odishelashvili G. D. Study of the volume of the abdominal cavity in patients with ventral hernias before and after hernioplasty. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2015; (2): 7–9. (In Russ.).
19. Gorbunov N. S., Mishanin M. N., Zalevskiy A. A., Russkikh A. N., Gorbunov D. N., Shekhovtsova Yu. A., Shabokha A. D. Forms of the abdomen and the configuration of the anterior abdominal wall in peritonitis. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and education in Siberia*. 2013; (1): 17. (In Russ.).
20. Zyuzukina A. V. Body types and abdominal shape in women with acute appendicitis. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and education in Siberia*. 2014; (3): 43. (In Russ.).

Информация об авторах

А.С. Лозинский, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С. С. Михайлова, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, e-mail: a-lozinskiy@mail.ru.

С. В. Чемезов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии им. С. С. Михайлова, Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия, e-mail: prof_chemezov@mail.ru.

Information about the authors

A.S. Lozinsky, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, e-mail: a-lozinskiy@mail.ru.

S.V. Chemezov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia, e-mail: prof_chemezov@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 12.03.2022; одобрена после рецензирования 14.10.2022; принята к публикации 19.12.2022.

The article was submitted 12.03.2022; approved after reviewing 14.10.2022; accepted for publication 19.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 612.172.1

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.100.108

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

**АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19**

*Ольга Владимировна Петрова¹, Диана Камильевна Твердохлебова¹,
Галия Растямовна Шабанова¹, Дина Максимовна Никулина²,
Сергей Александрович Шашин²

¹Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет Астрахань, Россия

Аннотация. COVID-19 является фактором риска развития острого коронарного синдрома. В литературе нет данных о сроках и частоте развития острого коронарного синдрома, а также о его течении после перенесенного COVID-19. **Цель:** провести анализ течения острого коронарного синдрома у пациентов после перенесенного COVID-19, оценить роль инструментальных и биохимических показателей у больных с этой патологией. **Материалы и методы.** Исследуемую группу составили 35 пациентов с острым коронарным синдромом после перенесенного COVID-19. Проведен анализ клинично-инструментальных и лабораторных данных больных при поступлении в стационар: анамнез жизни и болезни, электро- и эхокардиография, коронарография, значения высокочувствительного тропонина Т и аминокотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида. Полученные результаты были обработаны методами статического анализа. **Результаты.** Анализ течения острого коронарного синдрома у пациентов после перенесенного COVID-19 позволил сделать следующие выводы: острый коронарный синдром развился у больных через 2–8 недель после перенесенного в легкой форме COVID-19. Острый коронарный синдром наиболее часто встречался у мужчин, характеризуясь Q-образующим инфарктом миокарда. У 25 (68,6 %) пациентов выявлено однососудистое поражение коронарных артерий, у 10 (31,4 %) человек – многососудистое поражение коронарных артерий. Наиболее часто отмечалось поражение правой коронарной артерии, правой нисходящей артерии и сочетанное поражение правой нисходящей артерии и правой коронарной артерии. Поражение коронарных артерий сопровождалось повышением высокочувствительного тропонина Т в среднем до 335,0 пг/мл. На фоне повреждения кардиомиоцитов отмечалось развитие сердечной недостаточности, о чем свидетельствовали значения аминокотерминального фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, острый коронарный синдром, аминокотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида, высокочувствительный тропонин Т

Для цитирования: Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А. Анализ течения острого коронарного синдрома после перенесенного COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 100–108. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.100.108.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ANALYSIS OF THE COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME
AFTER COVID-19**

* © Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А., 2022

**Olga V. Petrova¹, Diana K. Tverdokhlebova¹,
Galiya R. Shabanova¹, Dina M. Nikulina², Sergey A. Shashin²**

¹Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. COVID-19 is a risk factor for the development of the acute coronary syndrome. There is no data in the literature on the terms and frequency of ACS development, and also its course after COVID-19.

The aim. To analyze the course of the acute coronary syndrome in patients after COVID-19 and to assess the role of instrumental and biochemical parameters in patients with this pathology. **Materials and methods.** The study group consisted of 35 patients with acute coronary syndrome after COVID-19. The analysis of clinical, instrumental and laboratory data of patients was carried out upon admission to the hospital: anamnesis of life and illness, electro- and echocardiography, coronary angiography, values of highly sensitive troponin T and N-terminal fragment of the pro-brain natriuretic peptide. The obtained results were processed by static analysis methods. **The results.** Analysis of the course of the acute coronary syndrome in patients after COVID-19 made it possible to draw the following conclusions; acute coronary syndrome developed in patients 2-8 weeks after mild COVID-19. The acute coronary syndrome was most often observed in men. The acute coronary syndrome was characterized by a Q-forming myocardial infarction, in 25 (68,6 %) patients single vascular damage of the coronary arteries was detected, in 10 (31,4 %) – multi-vascular damage of the coronary arteries; most often there was damage of the right coronary artery, anterior descending artery and combined damage of the anterior descending artery and right coronary artery. Coronary artery damage was accompanied by an increase in highly sensitive troponin T to an average of 335,0 ng/ml. Cardiomyocyte damage was associated with heart failure, as evidenced by the values of the N-terminal fragment of the pro-brain natriuretic peptide.

Key words: new coronavirus infection; acute coronary syndrome; N-terminal fragment of the pro-brain natriuretic peptide; highly sensitive troponin T

For citation: Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Shabanova G. R., Nikulina D. M., Shashin S. A. Analysis of the course of the acute coronary syndrome after COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 100–108. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.100.108. (In Russ.).

Введение. На сегодняшний день установлено, что даже легкая форма новой коронавирусной инфекции (Coronavirus disease 2019, COVID-19) является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: аритмии, миокардита, острого коронарного синдрома (ОКС) и сердечной недостаточности (СН). Однако в настоящее время нет данных о сроках и частоте развития ОКС, а также о его течении после перенесенного COVID-19 [1, 2, 3].

ОКС сопровождается повреждением миокарда и развитием СН. Маркерами указанных процессов являются инструментальные и биохимические показатели [4, 5, 6]. В литературе отсутствуют данные о роли этих показателей в диагностике ОКС и прогнозировании его течения у больных после перенесенного COVID-19.

Вышеперечисленное послужило поводом для анализа течения ОКС у пациентов после перенесенного COVID-19.

Цель: провести анализ течения ОКС у пациентов после перенесенного COVID-19 и оценить роль инструментальных и биохимических показателей у пациентов с этой патологией.

Материалы и методы исследования. В период с 2020 по 2021 г. в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава РФ (г. Астрахань) поступило 689 пациентов с диагнозом «Острый коронарный синдром». Диагноз был выставлен на основании критериев, национальных рекомендаций, с помощью клинико-инструментальных и лабораторных данных исследований.

Тяжесть состояния пациента при поступлении и в динамике оценивали с помощью клинических критериев. К пациентам при поступлении и в динамике применяли инструментальные и лабораторные методы исследования.

Инструментальные методы исследования: электрокардиография, эхокардиография и коронарография.

При эхокардиографическом исследовании анализировали показатели левых отделов сердца: конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ); конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ); фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ). А также изучали состояние локальной сократимости миокарда (зоны гипокинезии, акинезии); определяли наличие в области верхушки образований, их структуру и размеры; наличие регургитации на сердечных клапанах и степень ее

недостаточности. Оценку и интерпретацию результатов исследования осуществляли с помощью референтных интервалов (РИ), указанных в справочной литературе [7].

С помощью иммунохемилюминесцентного метода определяли биохимические маркеры повреждения кардиомиоцитов (высокочувствительный тропонин Т (hsTnT, пг/мл) и сердечной недостаточности (аминотерминальный фрагмент про-мозгового натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP, пг/мл) на анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostics», Германия). Биологическим материалом для лабораторных исследований служила кровь, взятие которой осуществляли в утренние часы натощак в вакуумные пробирки. Оценку и интерпретацию результатов исследования hsTnT и NT-proBNP проводили с помощью пороговых значений (cut off), указанных в справочной литературе [8].

С учетом эпидемиологической ситуации у каждого пациента был собран анамнез, взят биологический материал для ПЦР-исследования на COVID-19 и определения антител (АТ) к SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, коронавирус типа 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром). ПЦР-исследования на COVID-19 проводили в лаборатории Роспотребнадзора Астраханской области. Для определения наличия АТ к SARS-CoV-2 использовали тест-системы, зарегистрированные на территории Российской Федерации: в качестве экспресс-диагностики использовали иммунохроматографический анализ, с помощью которого в капиллярной крови выявляли IgM и IgG к SARS-CoV-2; для подтверждения – иммунохемилюминесцентный анализ, с помощью которого выявляли суммарные АТ к SARS-CoV-2 на автоматическом анализаторе «Cobas e 411» («Roche Diagnostics», Германия). В качестве антигена в тест-системах использован нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 [9].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения «StatPlus» (AnalystSoft Inc., США). Данные представлены в виде медианы и 25–75 % квартилем (25 % Q1; 75 % Q3). Использовали непараметрический метод ранговой корреляции Спирмена с расчетом коэффициентов корреляции (r) и критериев статистической значимости (p). В зависимости от величины r оценивали выраженность взаимосвязи: $\geq 0,7$ – выраженная; $0,4-0,69$ – умеренная; $\leq 0,39$ – слабая. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования. Из 689 пациентов с ОКС у 35 (5,08 %) пациентов этот синдром развился после перенесенного COVID-19. Исследуемая группа включала в себя 30 (86 %) мужчин и 5 (14 %) женщин в возрасте от 41 года до 90 лет, медиана составила 68 лет [61; 72].

Из анамнеза жизни известно, что 5,5 недель [4,5; 7,5] назад все пациенты перенесли лабораторно подтвержденный COVID-19 в легкой форме (в виде ОРВИ).

При поступлении в стационар у всех пациентов ПЦР-тест на COVID-19 был отрицательным, выявлены IgG и суммарные АТ к SARS-CoV-2, что свидетельствовало о перенесенной инфекции.

При поступлении в стационар все пациенты предъявляли жалобы на болевой синдром в области сердца с иррадиацией в левое плечо и нижнюю челюсть. Тяжесть состояния больных при поступлении была обусловлена сердечно-сосудистой патологией. Для постановки диагноза пациентам было проведено инструментальное и лабораторное обследование. Результаты исследования эхокардиографических и биохимических показателей у пациентов с ОКС представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значения эхокардиографических и биохимических показателей у пациентов с ОКС после COVID-19
Table 1. Values of echocardiographic and biochemical parameters in patients with acute coronary syndrome after COVID-19

| № пациента | КДОЛЖ, мл (РИ 65-193) | КСОЛЖ, мл (РИ 21-62) | ФВЛЖ, % (РИ 50-60) | hsTnT, нг/мл (cut off > 100) | NT-proBNP, пг/мл (cut off > 125) |
|------------|-----------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1 | 123 | 62 | 46 | 356,3 | 334,3 |
| 2 | 91 | 30 | 50 | 430,0 | 137,0 |
| 3 | 115 | 53 | 50 | 343,1 | 169,0 |
| 4 | 120 | 58 | 52 | 335,7 | 193,6 |
| 5 | 90 | 46 | 49 | 122,3 | 240,3 |
| 6 | 132 | 69 | 48 | 161,2 | 232,2 |
| 7 | 134 | 67 | 49 | 156,9 | 289,9 |
| 8 | 114 | 36 | 54 | 313,3 | 127,8 |
| 9 | 115 | 54 | 47 | 281,1 | 204,4 |
| 10 | 103 | 46 | 48 | 406,1 | 178,8 |
| 11 | 100 | 45 | 46 | 130,6 | 304,0 |
| 12 | 110 | 47 | 40 | 422,1 | 279,5 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----|-----|-----|----|-------|-------|
| 13 | 173 | 86 | 50 | 426,3 | 210,0 |
| 14 | 75 | 38 | 55 | 183,3 | 175,2 |
| 15 | 120 | 50 | 42 | 387,5 | 378,7 |
| 16 | 110 | 40 | 62 | 230,0 | 129,0 |
| 17 | 140 | 70 | 50 | 464,3 | 127,0 |
| 18 | 119 | 65 | 45 | 263,7 | 381,3 |
| 19 | 217 | 65 | 51 | 394,9 | 163,1 |
| 20 | 105 | 52 | 50 | 429,2 | 145,2 |
| 21 | 109 | 52 | 52 | 662,1 | 180,9 |
| 22 | 82 | 48 | 55 | 191,1 | 138,7 |
| 23 | 155 | 88 | 47 | 165,0 | 281,0 |
| 24 | 82 | 34 | 60 | 485,0 | 128,1 |
| 25 | 70 | 34 | 52 | 246,0 | 148,0 |
| 26 | 120 | 60 | 45 | 200,2 | 283,3 |
| 27 | 113 | 56 | 50 | 249,3 | 175,0 |
| 28 | 109 | 58 | 43 | 600,0 | 453,5 |
| 29 | 110 | 56 | 49 | 474,0 | 270,0 |
| 30 | 95 | 55 | 40 | 388,8 | 260,0 |
| 31 | 116 | 58 | 50 | 227,0 | 130,1 |
| 32 | 117 | 50 | 55 | 182,7 | 218,0 |
| 33 | 112 | 60 | 50 | 215,0 | 138,0 |
| 34 | 185 | 118 | 50 | 107,7 | 131,0 |
| 35 | 108 | 53 | 51 | 416,2 | 600,0 |

При поступлении:

- у 14 (40 %) пациентов – Q-образующий инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, у 10 (28,6 %) больных – Q-образующий инфаркт миокарда передней стенки, у 7 (20 %) человек выявлен Q-образующий инфаркт миокарда перегородочной области, у 4 (11,4 %) пациентов – Q-образующий инфаркт миокарда боковой стенки левого желудочка. У всех пациентов был определен синусовый ритм, частота сердечных сокращений составила 90 [73; 105] ударов в минуту;

- у 15 (42,85 %) пациентов обнаружено нарушение глобальной и локальной сократимости миокарда, у 20 (57,14 %) больных – нарушение локальной сократимости миокарда; у всех пациентов – регургитация I степени на митральном и трикуспидальном клапанах;

- у всех пациентов КДОЛЖ находился в РИ, медиана составила 112 мл [104; 121]. Не выявлено изменений в значениях КСОЛЖ, медиана составляла 53 мл [43; 62] и находились в пределах РИ;

- у 15 (42,86 %) пациентов ФВЛЖ была снижена, ее значения находились ниже нижней границы (диапазона) РИ, у 20 (57,14 %) больных – в пределах РИ, ее медиана составила 50 % [47; 52];

- значения hsTnT в крови у всех пациентов были выше порогового значения (более 100 пг/мл), медиана составила 335,0 пг/мл [200; 422];

- значения NT-proBNP в крови у всех пациентов были выше порогового значения (более 125 пг/мл), медиана составила 193,6 пг/мл [141,2; 280,2].

На основании клинических, инструментальных и лабораторных данных пациентам был поставлен диагноз «Инфаркт миокарда», в связи с чем проведена коронарография, на которой у 12 (34,3 %) пациентов выявлен стеноз более 70 % в дистальном отделе правой коронарной артерии, у 10 (28,6 %) больных – стеноз более 70 % в правой нисходящей артерии, у 10 (28,6 %) человек – стеноз более 70 % в правой нисходящей артерии и правой коронарной артерии, у 1 (2,73 %) пациента – стеноз более 70 % в огибающей артерии, у 1 (2,83 %) больного – стеноз более 70 % в интермедиальной артерии, у 1 (2,83 %) пациента – стеноз более 70 % в правой коронарной артерии и передней нисходящей артерии, интермедиальной артерии. У 25 (68,6 %) обследованных обнаружено однососудистое поражение коронарных артерий, у 10 (31,4 %) человек – многососудистое поражение коронарных артерий. Выявленные изменения на коронарографии послужили поводом для проведения чрескожной транслюмбальной коронарной ангиографии, стентирования 1,29 [1; 2] артерии.

Все пациенты с первого дня нахождения в стационаре получали антиагрегантную терапию. На фоне проводимой терапии состояние пациентов улучшилось: болевой синдром рецидивировал. На момент выписки

из стационара отмечалось значительное снижение значений hsTnT и NT-proBNP. Пациенты были выписаны из стационара на 7,5 [6,5; 8,5] сутки после оперативного вмешательства в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение. COVID-19 сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Эндотелий выстилает внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также полости сердца. За счет синтеза биологически активных веществ (ангиотензина, простоциклина, тромбоспандина и др.) он участвует в регуляции тонуса сосудов и их образовании, в создании антикоагуляционного эффекта. В основе развития ОКС лежит нарушение антикоагулянтной функции эндотелия, в результате чего наблюдается повышенная адгезивно-агрегационная активность клеток крови и липидных комплексов с последующим формированием тромбов [10, 11, 12, 13].

Результаты проведенного исследования позволили установить, что ОКС развился у 35 пациентов после перенесенного COVID-19, что составило 5,08 %. Возможно, при большем количестве наблюдений частота развития ОКС может измениться. ОКС развился у пациентов через 2–8 недель после перенесенного в легкой форме лабораторно подтвержденного COVID-19. Наиболее часто данная патология отмечалась у мужчин, чем у женщин. Зачастую ОКС сопровождался Q-образующим инфарктом миокарда нижней стенки левого желудочка, передней стенки и перегородочной области; нарушением глобальной и локальной сократимости миокарда. Анализ поражения коронарного русла выявил: у 12 (34,3 %) пациентов диагностирован стеноз в правой коронарной артерии, у 10 (28,6 %) больных – правой нисходящей артерии, у 10 (28,6 %) человек – правой нисходящей артерии и правой коронарной артерии. Кроме того, выявлено, что у 25 (68,6 %) пациентов наблюдалось поражение одной коронарной артерии, у 10 (31,4 %) больных – многососудистое поражение коронарных артерий.

Сопоставить полученные при анализе клинических и инструментальных показателей у пациентов с ОКС данные со сведениями других авторов не представляется возможным, так как они не изложены в доступной литературе. Однако в перспективе можно провести сравнительный анализ клинико-инструментальных и биохимических показателей у пациентов с ОКС и пациентов с ОКС и перенесенным COVID-19, а также с ОКС на фоне COVID-19.

При ОКС на фоне стеноза коронарных сосудов происходит ишемическое повреждение кардиомиоцитов, которое, в свою очередь, приводит к нарушению сократительной функции миокарда и развитию СН.

Маркерами СН являются эхокардиографические (КДОЛЖ, КСОЛЖ и ФВЛЖ) и биохимические показатели (hsTnT, NT-proBNP). Показано, что ОКС сопровождается снижением ФВЛЖ, и повышением КДОЛЖ и КСОЛЖ [6, 8].

hsTnT является классическим маркером повреждения кардиомиоцитов. Увеличение его значений выше 100 нг/мл указывает на повреждение кардиомиоцитов. При его мониторинге у пациентов с ОКС: отрицательная динамика (повышение его значений и/или стабильно высокие значения на фоне проводимой терапии) указывает на неблагоприятный исход заболевания; положительная динамика (снижение его значения на фоне проводимой терапии) – на благоприятный исход [14, 15, 16, 17].

NT-proBNP является классическим маркером СН. Увеличение его значений выше 125 пг/мл свидетельствует о развитии СН. Образование NT-proBNP происходит в несколько этапов: сначала в кардиомиоцитах сердца образуется предшественник NT-proBNP – proBNP (pro-brain natriuretic peptide (про-мозговой натрийуретический пептид)), который под действием фурина расщепляется на BNP (brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP. NT-proBNP, в отличие от BNP, не обладает гормональными эффектами. Они синтезируются в норме. При развитии патологических процессов (ишемия, повышение давление в камерах сердца и /или их растяжение), сопровождающихся СН, синтез их в кардиомиоцитах и, соответственно, секреция в кровь увеличивается. Показано, что значения NT-proBNP ниже 691 пг/мл указывали на благоприятный исход заболевания, двух-, трехкратное увеличение его значений – на неблагоприятный исход [18, 19, 20, 21, 22, 23].

В то же время данные о диагностическом и прогностическом значении эхокардиографических и биохимических показателей у больных с ОКС противоречивы [6, 8]. В связи с этим был проведен анализ этих показателей при данной патологии, который выявил, что из эхокардиографических показателей отмечалось снижение ФВЛЖ только у 15 (42,86 %) пациентов, что указывало на развитие СН. При поступлении значения hsTnT в крови у всех пациентов выше порогового значения (более 100 нг/мл), медиана составила 335,0 нг/мл [200; 422], что свидетельствовало об ишемическом характере повреждения кардиомиоцитов. Значения NT-proBNP в крови у всех пациентов были выше порогового значения (более 125 пг/мл), медиана составила 193,6 пг/мл [141,2; 280,2], что указывало на развитие СН.

Для уточнения роли hsTnT и NT-proBNP в развитии патологических процессов (ишемии и СН) провели корреляционный анализ между изучаемыми показателями (табл. 2). Анализ выявил только одну статистически значимую корреляцию между дооперационными значениями ФВЛЖ и дооперационным уровнем NT-proBNP ($r = -0,53$).

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа (r) между эхокардиографическими и биохимическими показателями у пациентов с ОКС
 Table 2. Results of correlation analysis (r) between echocardiographic and biochemical parameters in patients with acute coronary syndrome

| Показатели | КСОЛЖ | КДОЛЖ | ФВЛЖ |
|------------|--------|-------|-------|
| hsTnT | -0,04 | +0,09 | -0,11 |
| NT-proBNP | -0,007 | +0,09 | -0,53 |

Ряд авторов полагает [11], что NT-proBNP является маркером повреждения кардиомиоцитов. Для уточнения данных, имеющихся в литературе, был проведен корреляционный анализ между NT-proBNP и hsTnT, результаты представлены на рисунке.

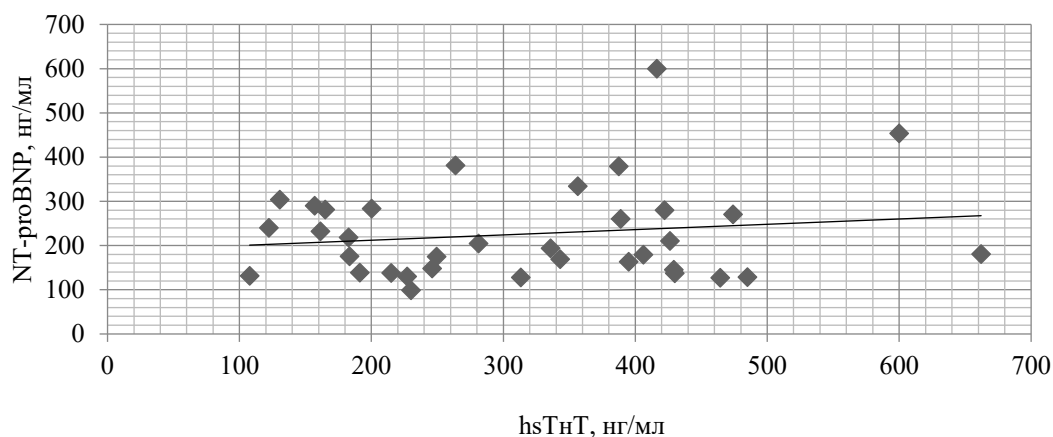


Рис. Корреляция между дооперационными значениями hsTnT и NT-proBNP у пациентов с ОКС
 Fig. Correlation between preoperative hsTnT and NT-proBNP values in patients with acute coronary syndrome

Анализ не выявил статистической значимости между биохимическими показателями крови ($r=+0,15$). Таким образом, результаты исследования подтверждают данные о том, что при ОКС первично развивается повреждение кардиомиоцитов, которое сопровождается повышением hsTnT. В результате повреждения кардиомиоцитов отмечается нарушение сократительной функции миокарда, что приводит к снижению ФВЛЖ и повышению NT-proBNP.

Заключение. Данные анализа течения острого коронарного синдрома у пациентов после перенесенного COVID-19 предварительны, они требуют дальнейшего изучения и сопоставления. Однако полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. Острый коронарный синдром развился у пациентов через 2–8 недель после перенесенного в легкой форме COVID-19.
2. Острый коронарный синдром наиболее часто отмечался у мужчин.
3. Острый коронарный синдром характеризовался Q-образующим инфарктом миокарда, у 25 (68,6 %) пациентов выявлено однососудистое поражение коронарных артерий, у 10 (31,4 %) человек – многососудистое поражение коронарных артерий; наиболее часто отмечалось поражение правой коронарной артерии, правой нисходящей артерии и сочетанное поражение правой нисходящей артерии и правой коронарной артерии.
4. Поражение коронарных артерий сопровождалось повышением hsTnT в среднем до 335,0 пг/мл. На фоне повреждения кардиомиоцитов отмечалось развитие СН, о чем свидетельствовали значения NT-proBNP.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Бойцов С. А. Грипп, новая коронавирусная инфекция и сердечно-сосудистые заболевания // Кардиологический вестник. 2021. Т. 16, № 1. С. 5–10.
2. Романов Ю. А. SARS-CoV-2, Covid-19 и сердечно-сосудистые осложнения: взгляд с позиции сосудистого эндотелия // Кардиологический вестник. 2022. Т. 17, № 1. С. 21–28.
3. Сабиров И. С., Муркамилов И. Т., Фомин В. В. Клинико-патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // The scientific heritage. 2020. № 53–1 (53). С. 10–20.
4. Петрова О. В., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Голубкина С. А. Пат. 2712634 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с ишемической митральной недостаточностью. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2019127138; заявл. 27.08.2019; опубл. 30.01.2020. Бюл. № 4.
5. Петрова О. В., Шабанова Г. Р., Никулина Д. М., Шашин С. А., Тарасов Д. Г., Голубкина С. А. Пат. 2712629 Рос. Федерация, МПК G01N33/50, A61B5/145 Способ прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с постинфарктной аневризмой левого желудочка. Заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. № 2019127139; заявл. 27.08.2019; опубл. 30.01.2020. Бюл. № 4.
6. Barragán A., Lacalzada J., de la Rosa A., De Vera A. M., Duque A., Perera C., Lara A., Laynez I. Relationship between slightly elevated NT-proBNP and alterations in diastolic function detected by echocardiography in patients without structural heart disease // International journal of cardiology. 2008. Vol. 129, no. 3. P. 430–432. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.06.097.
7. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigh J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults : an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Journal of the American Society of Echocardiography. 2015. Vol. 28, no. 1. P. 1–39e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
8. Шрейдер Е. В., Шахнович Р. М., Босых Е. Г., Руда М. Я. Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом // Кардиология. 2010. № 2. С. 15–20.
9. Петрова О. В., Твердохлебова Д. К., Никулина Д. М., Тарасов Д. Г. Место серологических тест-систем для выявления антител к Sars-COV-2 в экстренной кардиохирургии // Медицинский алфавит. 2021. № 3. С. 18–22.
10. Bergmark B. A., Mathenge N., Merlini P. A., Lawrence-Wright M. B., Giugliano R. P. Acute coronary syndromes // Lancet. 2022. Vol. 399, no. 10332. P. 1347–1358. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6.
11. Inciardi R M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D. S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C. M., Metra M. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA cardiology. 2020. Vol. 5, no. 7. P. 819–824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
12. Zhao X. Y., Li J. X., Tang X. F., Xu J. J., Song Y., Jiang L., Chen J., Song L., Gao L. J., Gao Z., Qiao S. B., Yang Y. J., Gao R. L., Xu B., Yuan J. Q. Prognostic value of NT-proBNP in stable coronary artery disease in Chinese patients after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era // Biomedical and environmental sciences: BES. 2018. Vol. 31, no. 12. P. 859–866. doi: 10.3967/bes2018.117.
13. Radwan H., Selem A., Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome // Journal of the Saudi Heart Association. 2014. Vol. 26, no. 4. P. 192–198. doi: 10.1016/j.jsha.2014.04.004.
14. Петрова О. В., Мотрева А. П., Тарасов Д. Г. Дооперационные уровни аминотерминального промозгового натрийуретического пептида у кардиохирургических больных // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8, № 3. С. 74–79.
15. Петрова О. В., Егорова Т. Г., Шабанова Г. Р., Бренцис З. Ю. Динамика тропонина Т, фракции МВ креатинфосфокиназы и миоглобина у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования на работающем сердце // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 2. С. 83–86.
16. Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С., Нагирияк О. А. Основные предикторы госпитальных неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 4. С. 19–25.
17. Arcari A., Luciani M., Cacciotti L., Musumeci M. B., Spuntarelli V., Pistella E., Martolini D., Manzo D., Pucci M., Marone C., Melandri S., Ansalone G., Santini C., Martelletti P., Volpe M., De Biase L. Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized COVID-19 pneumonia patients // Internal and emergency medicine. 2020. Vol. 15, no. 8. P. 1467–1476. doi:10.1007/s11739-020-02498-7.

18. de Falco R., Vargas M., Palma D., Savoia M., Miscioscia A., Pinchera B., Vano M., Servillo G., Gentile I., Fortunato G. B-Type Natriuretic Peptides and high-sensitive troponin I as COVID-19 survival factors : which one is the best performer // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, no. 12. P. 2726. doi: 10.3390/jcm10122726.
19. De Michieli L., Ola O., Knott J. D., Akula A., Mehta R. A., Hodge D. O., Dworak M., Yang E. H., Ghara-cholou M., Singh G., Singh R., Gulati R., Jaffe A. S., Sandoval Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and risk stratification in COVID-19 // *Clinical Chemistry*. 2021. Vol. 67, no. 8. P. 1080–1089. doi: 10.1093/clinchem/hvab062.
20. Garg P., Morris P., Fazlanie A. L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A. G., Plein S., Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome : from history to high-sensitivity cardiac troponin // *Internal and Emergency Medicine*. 2017. Vol. 12, no. 2. P. 147–155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
21. Кивва В. Н., Абрамова Т. Н. Патогенез сердечной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал*. 2009. Т. 4, № 1. С. 73–81.
22. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) : Evidence from a meta-analysis // *Progress in cardiovascular diseases*. 2020. Vol. 63, no. 3. P. 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
23. Perrone M. A., Spolaore F., Ammirabile M., Romeo F., Caciagli P., Ceriotti F., Bernardini S. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19 : A multicenter study // *International journal of cardiology. Heart & vasculature*. 2021. Vol. 32. P. 100715. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100715.

References

1. Boytsov S. A. Influenza, novel coronavirus infection and cardiovascular disease. *Kardiologicheskiy vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2021; 16 (1): 5–10 (in Russ).
2. Romanov Yu. A. SARS-CoV-2, Covid-19 and cardiovascular complications from the position of vascular endothelium. *Kardiologicheskiy Vestnik = Russian Cardiology Bulletin*. 2022; 17 (1): 21–28 (in Russ).
3. Sabirov I. S., Murkamilov I. T., Fomin V. V. Clinical and pathogenetic aspects of damage to the cardiovascular system in a new coronavirus infection (COVID-19). *The scientific heritage*. 2020; (53-1 (53)): 10–20 (in Russ).
4. Petrova O. V., Shabanova G. R., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G., Golubkina S. A. Method for predicting cardiovascular complications in patients with ischemic heart disease in combination with ischemic mitral insufficiency. Patent PF, no. 2712634, 2019 (in Russ).
5. Petrova O. V., Shabanova G. R., Nikulina D. M., Shashin S. A., Tarasov D. G., Golubkina S. A. Method for predicting cardiovascular complications in patients with ischemic heart disease in combination with postinfarction left ventricular aneurysm. Patent PF, no. 2712629, 2019 (in Russ).
6. Barragán A., Lcalzada J., de la Rosa A., De Vera AM., Duque A., Perera C., Lara A., Laynez I. Relationship between slightly elevated NT-proBNP and alterations in diastolic function detected by echocardiography in patients without structural heart disease. *Int J Cardiol*. 2008; 129 (3): 430–2. doi: 10.1016/j.igcard.2007.06.097.
7. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzschel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigh J. U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015; 28 (1): 1–39e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
8. Shreider E. V., Shakhnovitch R. M., Bositykh E. G., Ruda M. YA. Peculiarities of dynamics and prognostic value of NT-proBNP level in different variants of treatment of patients with acute coronary syndrome. *Kardiologiya = Cardiology*. 2010; 2: 15–20 (in Russ).
9. Petrova O. V., Tverdokhlebova D. K., Nikulina D. M., Tarasov D. G. Place of serological test-systems for detection of antibodies to SARS-CoV2 in emergency cardiac surgery. *Meditinskiiy alfavit = Medicalalphabet*. 2021; (13): 18–21 (in Russ).
10. Bergmark B. A., Mathenge N., Merlini P. A., Lawrence-Wright M. B., Giugliano R. P. Acute coronary syndromes. *Lancet*. 2022; 399 (10332): 1347–1358. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02391-6.
11. Inciardi R. M., Lupi L., Zaccone G., Italia L., Raffo M., Tomasoni D., Cani D. S., Cerini M., Farina D., Gavazzi E., Maroldi R., Adamo M., Ammirati E., Sinagra G., Lombardi C. M., Metra M. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020; 5 (7): 819–824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
12. Zhao X. Y., Li J. X., Tang X. F., Xu J. J., Song Y., Jiang L., Chen J., Song L., Gao L. J., Gao Z., Qiao S. B., Yang Y. J., Gao R. L., Xu B., Yuan J. Q. Prognostic value of NT-proBNP in stable coronary artery disease in Chinese patients after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Biomedical and environmental sciences : BES*. 2018; 31 (12): 859–866. doi: 10.3967/bes2018.117.
13. Radwan H., Selem A., Ghazal K. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in predicting prognosis and severity of coronary artery disease in acute coronary syndrome. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2014; 26 (4): 192–8. doi: 10.1016/j.jsha.2014.04.004.
14. Petrova O. V., Motreva A. P., Tarasov D. G. Preoperative of N-terminal pro-brain natriuretic in cardiosurgical patients. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2013; 8(3): 74–79 (in Russ).

15. Petrova O. V., Egorova T. G., Shabanova G. R., Brentsis Z. Yu. The dynamics of troponin T, fractions MB creatine phosphate kinase and myoglobin in patients with ischemic heart disease after coronary bypass crafting on the working. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2012; 7 (2): 83–86 (in Russ).
16. Neverova Yu. N., Tarasov R. S., Nagirnyak O. A. Main predictors of in-hospital adverse outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome patients with multiverse disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2018; 17 (4): 19–25 (in Russ).
17. Arcari L., Luciani M., Cacciotti L., Musumeci M. B., Spuntarelli V., Pistella E., Martolini D., Manzo D., Pucci M., Marone C., Melandri S., Ansalone G., Santini C., Martelletti P., Volpe M., De Biase L. Incidence and determinants of high-sensitivity troponin and natriuretic peptides elevation at admission in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *Internal and emergency medicine*. 2020; 15 (8): 1467–1476. doi:10.1007/s11739-020-02498-7.
18. de Falco R., Vargas M., Palma D., Savoia M., Miscioscia A., Pinchera B., Vano M., Servillo G., Gentile I., Fortunato G. B-Type Natriuretic Peptides and high-sensitive troponin I as COVID-19 survival factors: which one is the best performer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (12): 2726. doi: 10.3390/jcm10122726.
19. De Minchieli L., Ola O., Knott J. D., Akula A., Mehta R.A., Hodge D. O., Dworak M., Yang E. H., Ghara-cholou M., Singh G., Singh R., Gulati R., Jaffe A. S., Sandoval Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and risk stratification in COVID-19. *Clinical Chemistry*. 2021; 67(8): 1080–1089. doi: 10.1093/clinchem/hvab062.
20. Garg P., Morris P., Fazlanie A. L., Vijayan S., Dancso B., Dastidar A. G., Plein S., Mueller C., Haaf P. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome : from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and Emergency Medicine*. 2017; 12 (2): 147–155. doi: 10.1007/s11739-017-1612-1.
21. Kivva V.N., Abramova T.N. Pathogenesis of heart failure. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2019; 4 (1): 73–81 (in Russ).
22. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) : Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020; 63 (3): 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
23. Perrone M. A., Spolaore F., Ammirabile M., Romeo F., Caciagli P., Ceriotti F., Bernardini S. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19 : A multicenter study. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*. 2021; 32: 100715. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100715.

Информация об авторах

О.В. Петрова, доктор медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: students_asma@mail.ru.

Д.К. Твердохлебова, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: tverdiana@mail.ru.

Г.Р. Шабанова, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Астрахань, Россия, e-mail: shgr81@yandex.ru.

Д.М. Никулина, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

С.А. Шашин, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: shashin_sergey@mail.ru.

Information about the authors

O.V. Petrova, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: students_asma@mail.ru.

D.K. Tverdokhlebova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: tverdiana@mail.ru.

G.R. Shabanova, physician clinical laboratory diagnostics, Federal Center of Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russia, e-mail: shgr81@yandex.ru.

D. M. Nikulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.

S.A. Shashin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: shashin_sergey@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 30.06.2022; одобрена после рецензирования 01.12.2022; принята к публикации 19.12.2022.

The article was submitted 30.06.2022; approved after reviewing 01.12.2022; accepted for publication 19.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.45-001.1

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.109.116

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО
НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ПЕЧЕНИ И МИОКАРДЕ
БЕЛЫХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАЦИОННОГО СТРЕССА**

*Мариям Утежановна Сергалиева, Александра Александровна Цибизова,
Ольга Александровна Башкина, Марина Александровна Самотруева
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования: изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus*) на активность окислительной модификации липидов и белков в тканях печени и миокарда белых крыс в условиях информационного стресса. **Материалы и методы.** Эксперименты проводили на нелинейных крысах-самцах, которых распределяли по группам (n = 10): I – контрольные особи, получавшие в эквиваленте дистиллированную воду; II – крысы с моделью информационного стресса; III – животные, получавшие экстракт Астрагала лисьего внутривенно в дозе 50 мг/кг/сут в течение двух недель и подвергавшиеся воздействию информационного стресса. Информационный стресс моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. После выведения животных из эксперимента отпрепарировали печень и сердце для последующей гомогенизации, экстрагирования тканей и биохимического анализа. Для подтверждения развития стресса определяли массу надпочечников, подсчитывали количество эозинофилов в периферической крови и исследовали слизистую оболочку желудка с целью выявления эрозивно-язвенных образований. Оценку процессов перекисного окисления липидов осуществляли путем спектрофотометрического измерения в гомогенатах ткани печени и миокарда исходного уровня ТБК-реактивных продуктов, скоростей спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа перекисного окисления липидов. При определении степени перекисного окисления белков в гомогенатах ткани печени и миокарда применяли метод, основанный на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразоном. О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности в исследуемых тканях органов фермента каталазы. **Результаты.** В ходе исследования было выявлено, что информационная нагрузка сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления, что проявляется в повышении концентрации продуктов данного процесса и уровня активности каталазы. Анализ воздействия экстракта Астрагала лисьего в дозе 50 мг/кг на свободнорадикальные процессы в ткани печени и миокарда в условиях информационного стресса показал наличие выраженных стресс-протекторных и антиоксидантных свойств у данного экстракта, характеризующихся изменением интенсивности процессов перекисного окисления липидов и белков, а также восстановлением уровня активности каталазы в изучаемых тканях. **Заключение.** По результатам биохимических исследований установлено, что применение экстракта травы Астрагала лисьего в условиях информационного стресса вызывает его выраженные стресс-протекторные, антиоксидантные и антирадикальные свойства в отношении параметров липидной перекисидации и окислительной модификации белков, а также каталазной активности в ткани печени и миокарда белых крыс.

Ключевые слова: стресс, информационный стресс, Астрагал лисий, перекисное окисление липидов, перекисное окисление белков

Для цитирования: Сергалиева М. У., Цибизова А. А., Башкина О. А., Самотруева М. А. Изучение влияния экстракта травы Астрагала лисьего на свободнорадикальные процессы в печени и миокарде белых крыс в условиях информационного стресса // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 109–116. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.109.116.

Original article

STUDY OF THE EFFECT OF ASTRAGALUS VULPINUS HERB EXTRACT ON FREE RADICAL PROCESSES IN THE LIVER AND MYOCARDIUM OF WHITE RATS UNDER INFORMATION STRESS**Mariyam U. Sergalieva, Aleksandra A. Tsibizova, Olga A. Bashkina, Marina A. Samotrueva**
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. The study aimed to study the effect of the extract of the herb *Astragalus vulpinus* on the activity of oxidative modification of lipids and proteins in the liver and myocardium tissues of white rats under information stress. **Materials and methods.** The experiments were carried out on nonlinear male rats, which were divided into groups (n = 10): I – control individuals receiving distilled water in equi-volume; II – rats with an information stress model; III – animals receiving *Astragalus vulpinus* extract intragastrically at a dose of 50 mg/kg/day for two weeks and exposed to information stress. Information stress was modelled by forming food-producing behaviour in a multi-alternative maze. After the animals were removed from the experiment, the liver and heart were prepared for subsequent homogenization, tissue extraction and biochemical analysis. To confirm the development of stress, the mass of the adrenal glands was determined, the number of eosinophils in the peripheral blood was calculated and the gastric mucosa was examined to identify erosive and ulcerative formations. The assessment of lipid peroxidation processes was carried out by spectrophotometric measurement of the initial level of TBA-reactive products in liver and myocardial tissue homogenates, the rates of spontaneous and ascorbate- and iron-ion-induced lipid peroxidation. When determining the degree of protein peroxidation in liver and myocardial tissue homogenates, a method based on the reaction of the interaction of oxidized amino acid residues of proteins with 2,4-dinitrophenylhydrazine was used. The state of antioxidant protection was judged by the activity of the catalase enzyme in the studied organ tissues. **Results.** During the study, it was revealed that the information load is accompanied by the activation of free radical oxidation processes, which is manifested by an increase in the concentration of products of this process and the level of catalase activity. Analysis of the effect of fox *Astragalus* extract at a dose of 50 mg/kg on free radical processes in the liver and myocardial tissue under conditions of informational stress showed the presence of pronounced stress-protective and antioxidant properties of this extract, characterized by a change in the intensity of lipid and protein peroxidation processes, as well as the restoration of the level of catalase activity in the studied tissues. **Conclusion.** According to the results of biochemical studies, it was found that the use of *Astragalus vulpinus* herb extract under conditions of informational stress causes its pronounced stress-protective, antioxidant and antiradical properties for the parameters of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins, as well as catalase activity in the liver and myocardium tissue of white rats.

Keywords: stress, informational stress, *Astragalus vulpinus*, lipid peroxidation, protein peroxidation

For citation: Sergalieva M. U., Tsibizova A. A., Bashkina O. A., Samotrueva M. A. Study of the effect of *Astragalus vulpinus* herb extract on free radical processes in the liver and myocardium of white rats under information stress. *Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (4): 109–116. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.109.116. (In Russ.).

Введение. В многочисленных исследованиях установлено, что воздействие стрессоров различной природы на физиологические системы организма (нервную, эндокринную, иммунную, антиоксидантную и др.) вызывает развитие целого ряда патологических состояний и хронических заболеваний. Показано, что интенсивная реакция на стресс приводит к образованию активных форм кислорода (перекиси водорода, гидроксильного и супероксидного анионного радикалов), которые вызывают перекисное окисление липидов (ПОЛ) в мембранах и играют важную роль в повреждении тканей [1]. Повышается интерес отечественных и зарубежных исследователей к проблеме изучения свободнорадикальных процессов в живых системах, так как они вовлекаются во многие патологические состояния. Кроме того, еще одним немаловажным направлением является изучение окислительной модификации молекул белков, нарушение которой может привести к токсической гибели клеток, ДНК и, как следствие, к мутациям [2, 3]. Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о важности места окислительной модификации липидов и белков в генезе многих патологических состояний, связанных, в первую очередь, со свободно-радикальными повреждениями [4, 5, 6].

В связи с этим встает вопрос о поиске средств коррекции стресс-индуцированных нарушений. В настоящее время активно исследуются средства природного происхождения, характеризующиеся уникальным химическим составом биологически активных веществ (БАВ), малой токсичностью, отсутствием нежелательных побочных реакций, широким спектром фармакологической активности. Наше внимание привлек Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus Willd.*) – представитель рода Астрагал (*Astragalus*), произрастающий в Астраханской области. Как показали ранее проведенные исследования, Астрагал лисий содержит комплекс БАВ (в частности флавоноиды, сапонины, полисахариды, органические кислоты, дубильные вещества [7, 8]), отвечающий за политропность его фармакологической активности.

Цель: изучить влияние экстракта травы Астрагала лисьего на активность окислительной модификации липидов и белков в тканях печени и миокарда белых крыс в условиях информационного стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на нелинейных крысах-самцах 6–8-месячного возраста, массой 210–220 г, в соответствии с ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU). Лабораторных животных распределяли по следующим экспериментальным группам ($n = 10$): I – контрольные особи, получавшие в эквиваленте дистиллированную воду; II – крысы с моделью информационного стресса (ИС); III – животные, получавшие экстракт Астрагала лисьего (ЭАЛ) внутривентрикулярно (с помощью зонда) в дозе 50 мг/кг/сут в течение двух недель и подвергавшиеся воздействию ИС. В работе применяли водно-этанольный ЭАЛ, полученный путем настаивания на водяной бане при температуре 60° С в течение 2 часов с последующей отгонкой спирта на ротационном испарителе «Hei-VAP Value G3» («Heidolph», Германия).

Модель ИС реализовали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте, структуру которого меняли каждый день с целью усложнения поставленной перед животными задачи. После выведения крыс из эксперимента отпрепарировали печень и сердце для последующей гомогенизации, экстрагирования тканей и биохимического анализа.

Для подтверждения развития стресса определяли массу надпочечников, подсчитывали количество эозинофилов в периферической крови и исследовали слизистую оболочку желудка с целью выявления эрозивно-язвенных образований.

Оценку процессов ПОЛ осуществляли путем спектрофотометрического измерения в гомогенатах ткани печени и миокарда исходного уровня ТБК-реактивных продуктов (комплекс продуктов ПОЛ с 2-тиобарбитуровой кислотой), скоростей спонтанного и индуцированного аскорбатом и ионами железа ПОЛ, при длине волны 532 нм. Метод основан на определении малонового диальдегида, образующего розовый триметиновый комплекс при взаимодействии с ТБК [9].

При определении степени перекисного окисления белков (ПОБ) в гомогенатах ткани печени и миокарда применяли модифицированную методику, принцип которой основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразоном (2-ДФГ), продукты взаимодействия которых определяли в белковом осадке в растворе мочевины. При $\lambda = 270$ нм регистрировали первичные продукты – альдегидфенилгидразоны (АФГ); при $\lambda = 363$ нм и 370 нм – кетонфенилгидразоны (КФГ) [10].

О состоянии антиоксидантной защиты организма судили по активности ключевого фермента – каталазы, определение которой проводили спектрофотометрическим методом ($\lambda = 410$ нм), основанном на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [11]. Все измерения регистрировали на спектрофотометре ПЭ-5400В («Экросхим» Россия).

Экспериментальные данные обрабатывали статистически при помощи программы «BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3» с вычислением средней арифметической, ошибки средней и использованием t-критерия Стьюдента. Изменения показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе исследования было выявлено, что ИС сопровождался развитием классических стрессорных изменений внутренних органов, характерных для «триады Селье»: увеличение массы надпочечников на 48 % ($p < 0,05$), степени выраженности эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки желудка в 4,5 раза ($p < 0,001$) и снижение количества эозинофилов на 54 % по сравнению с показателями у контрольных крыс ($p < 0,01$) (рис. 1).

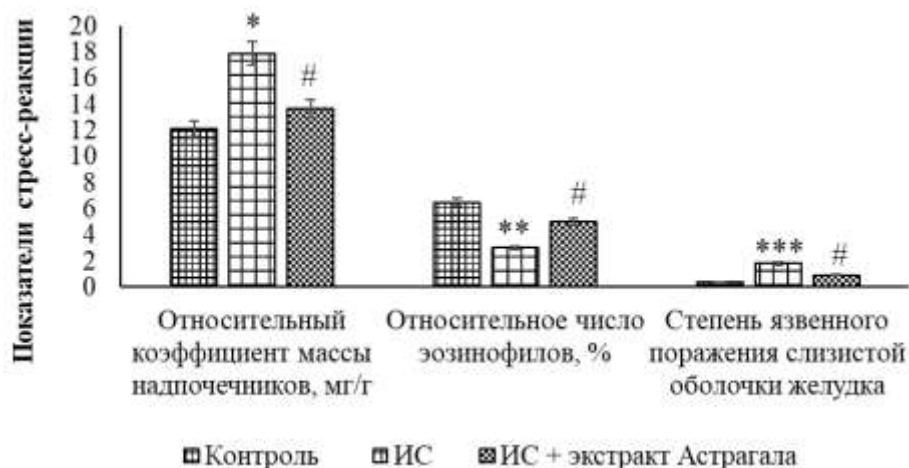


Рис. 1. Влияние ЭАЛ на показатели «стрессорной триады» в условиях ИС
Fig. 1. Influence of the extract of the herb *Astragalus fox* on the indicators of the “stress triad” in conditions of information stress

*Примечание: здесь и далее * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стресса*
*Note: hereinafter * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – relative to the control; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – relative to stress*

Курсовое введение ЭАЛ в условиях ИС приводило к снижению относительного коэффициента массы надпочечников на 23 %, степени эрозивного поражения слизистой желудка – на 50 %, а также к повышению уровня эозинофилов в крови на 66 % по отношению к стрессированным животным ($p < 0,05$) (рис. 1).

Стресс-факторы различной природы оказывают окислительное повреждение нуклеиновых кислот, липидов, белков и др., являющихся структурной основой всех живых организмов, что приводит к нарушению обмена веществ и энергии, накоплению активных повреждающих агентов (свободных радикалов, прооксидантов и т.п.) на различных уровнях их организации и как следствие, к развитию различных патологических состояний. Изменение содержания продуктов ПОЛ и уровня активности каталазы в ткани печени лабораторных крыс под влиянием ЭАЛ приведены на рисунке 2.

Установлено, что информационная нагрузка сопровождалась активацией процессов окислительной пероксидации в ткани печени, в частности увеличением уровня ТБК-реактивных продуктов на 49 % ($p < 0,05$), скорости спонтанного ПОЛ – на 30 % ($p < 0,05$), скорости аскорбатзависимого ПОЛ – на 57 % ($p < 0,01$) и уровня активности каталазы – на 62 % ($p < 0,05$) относительно группы «контроль».

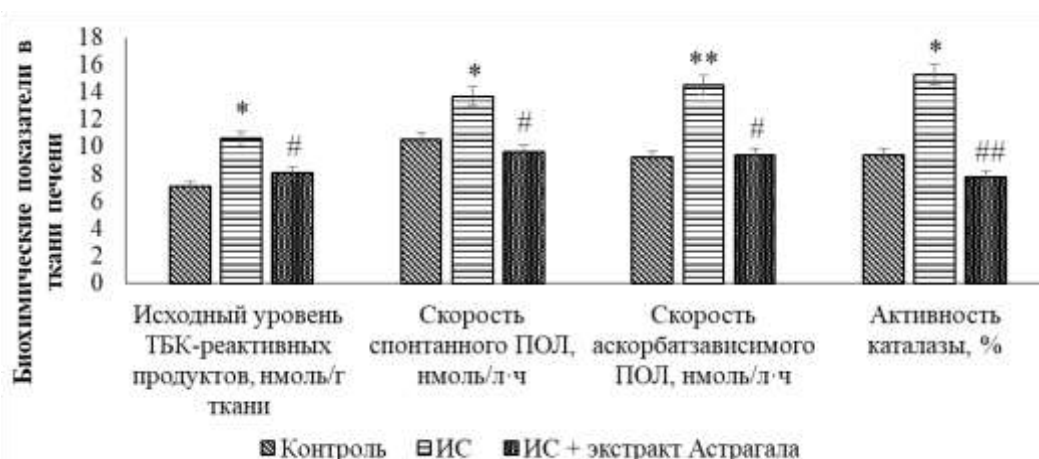


Рис. 2. Влияние ЭАЛ на показатели ПОЛ и уровень активности каталазы в печени белых крыс-самцов в условиях ИС

Fig. 2. Influence of *Astragalus foci* herb extract on lipid peroxidation parameters and the level of catalase activity in the liver of white male rats under conditions of informational stress

ЭАЛ в условиях ИС привел к статистически значимому снижению уровня ТБК-реактивных продуктов на 24 % ($p < 0,05$), скорости спонтанного ПОЛ – на 30 % ($p < 0,05$), скорости аскорбатзависимого ПОЛ – на 35 % ($p < 0,05$) и уровня активности каталазы – на 49 % ($p < 0,01$) в ткани печени по сравнению со стрессированными животными (рис. 2).

Выяснено, что белки присутствуют и выполняют специфические функции во всех тканях и органах, и именно – их модификация может выступать надежным индикатором патологических процессов как на местном, так и общеорганизменном уровне.

При оценке результатов, полученных в ходе исследования, было обнаружено увеличение интенсивности ПОБ в ткани печени у стрессированных особей по сравнению с контрольными животными (рис. 3). Так, наблюдалось повышение производных АФГ в 2 раза и КФГ – на 60 % ($p < 0,05$).

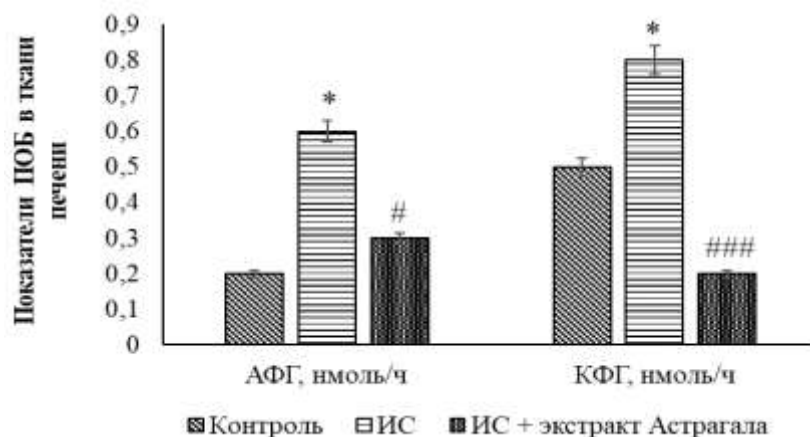


Рис. 3. Влияние ЭАЛ на показатели окислительной модификации белков в печени белых крыс-самцов в условиях ИС

Fig. 3. Influence of the extract of the herb *Astragalus fox* on the parameters of oxidative modification of proteins in the liver of white male rats under conditions of informational stress

ЭАЛ в условиях ИС привел к уменьшению продуктов ПОБ: АФГ – на 50 % ($p < 0,05$) и КФГ – на 75 % ($p < 0,001$) относительно группы «стресс» (рис. 3).

Как видно на рисунке 4, биохимические показатели в ткани миокарда в условиях информационной нагрузки увеличивались: скорость спонтанного ПОЛ на 25 % ($p > 0,05$); уровень ТБК-реактивных продуктов, скорость аскорбатзависимого ПОЛ и уровень каталазы – в среднем на 33 % ($p < 0,05$) относительно крыс из группы контроля.

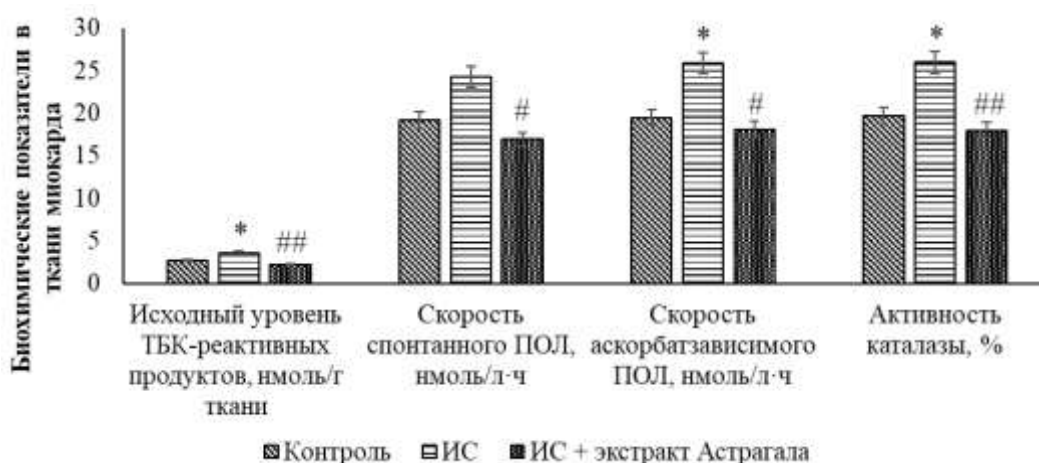


Рис. 4. Влияние ЭАЛ на показатели ПОЛ и уровень активности каталазы в миокарде белых крыс-самцов в условиях ИС

Fig. 4. Influence of *Astragalus fox* herb extract on lipid peroxidation indices and the level of catalase activity in the myocardium of white male rats under conditions of informational stress

При введении ЭАЛ в условиях ИС наблюдалось снижение показателей процессов ПОЛ. Так, уровень ТБК-реактивных продуктов уменьшился на 39 % ($p < 0,01$), скорости спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ – в среднем на 30 % ($p < 0,05$), а также уровень каталазы – на 31 % ($p < 0,01$) по сравнению с группой «стресс» (рис. 4).

Выявлено, что ИС вызывает выраженные изменения ПОБ в ткани миокарда. Так, показатели окислительной модификации белков АФГ и КФГ увеличились на 98 % и 54 % ($p < 0,01$), соответственно, относительно контрольных особей (рис. 5).

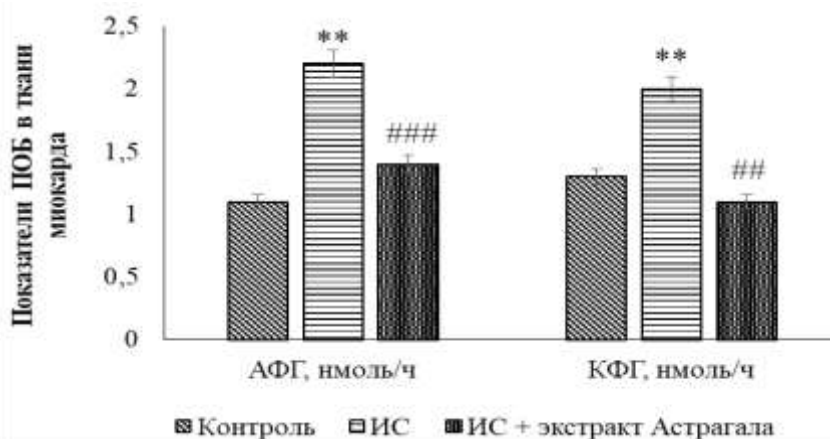


Рис. 5. Влияние ЭАЛ на показатели окислительной модификации белков в миокарде белых крыс-самцов в условиях ИС

Fig. 5. Influence of fox Astragalus herb extract on indicators of oxidative modification of proteins in the myocardium of white male rats under conditions of information stress

Применение ЭАЛ на фоне информационной нагрузки сопровождалось снижением показателей окислительной модификации белков: АФГ – на 36 % ($p < 0,001$), КФГ – на 45 % ($p < 0,01$) по сравнению со стрессированными крысами (рис. 5).

Обсуждение. Как известно, активация свободнорадикальных процессов составляет общее звено стрессорных повреждений. В исследованиях последних лет показано, что при действии на организм стресс-факторов разной природы происходит усиление свободнорадикальных процессов, что, в конечном итоге, приводит к напряжению и последующей декомпенсации механизмов антиоксидантной защиты [1, 2]. В данном исследовании информационная нагрузка привела к выраженному увеличению уровня перекисной деструкции белков в тканях печени и миокарда лабораторных животных, что согласуется с данными о том, что радикальной атаке при стрессе, в первую очередь, подвергаются клеточные белки [4, 12]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в условиях ИС отмечается активация процессов свободнорадикального окисления, что проявляется в повышении концентрации продуктов данного процесса и уровня активности каталазы.

Анализ воздействия ЭАЛ на свободнорадикальные процессы в ткани печени и миокарда в условиях ИС показал наличие выраженных антиоксидантных свойств изучаемого экстракта, характеризующихся изменением интенсивности процессов ПОЛ, ПОБ и восстановлением уровня активности каталазы в изучаемых тканях. Полученные результаты показали, что введение ЭАЛ в дозе 50 мг/кг привело к выраженному стресс-протекторному действию на содержание продуктов ПОЛ и ПОБ в тканях исследуемых органов лабораторных животных. Вероятно, входящие в состав ЭАЛ молекулы флавоноидов и сапонинов выступают в роли «ловушек» свободных радикалов, уменьшая токсическое действие радикальных частиц, что приводит к снижению продуктов липидной (ТБК-реактивные продукты, спонтанное и аскорбатзависимое ПОЛ) и белковой пероксидации (АФГ, КФГ).

Заключение. Применение экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus*) в условиях информационного стресса вызывает его выраженные стресс-протекторные, антиоксидантные и антирадикальные свойства в отношении параметров липидной пероксидации и окислительной модификации белков, а также каталазной активности в ткани печени и миокарда белых крыс.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Кузник Б. И., Чалисова Н. И., Цыбиков Н. Н., Линькова Н. С., Давыдов С. О. Стресс, старение и единая гуморальная защитная система организма. Эпигенетические механизмы регуляции // *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51, № 3. С. 51–68. doi: 10.31857/S030117982002006X.
2. Kolesnikova L. I., Kolesnikova L. R., Darenskaya M. A., Natyaganova L. V., Grebenkina L. A., Korytov L. I., Kolesnikov S. I. Comparison of Reactivity of the Lipid Peroxidation-Antioxidant Defense System in Normal and Hypertensive Rats at Different Stages of Stress-Reaction // *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019 Vol. 166, no. 5. P. 613–616. doi: 10.1007/s10517-019-04403-5.
3. Матвеева Е. Л., Спиркина Е. С., Талашова И. А. Биохимические показатели перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в синовиальной жидкости пациентов с эндопротезированием коленного сустава // *Успехи современного естествознания*. 2015. № 6. С. 39–42.
4. Zhang P. Y., Xu X., Li X. C. Cardiovascular diseases : oxidative damage and antioxidant protection // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014. Vol. 18, no. 20. P. 3091–3096.
5. Ramana K. V., Srivastava S., Singhal S. S. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016 // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Vol. 2017. P. 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.
6. Gebicki J. M. Oxidative stress, free radicals and protein peroxides // *Archives of biochemistry and biophysics*. 2016. Vol. 595. P. 33–39. doi: 10.1016/j.abb.2015.10.021.
7. Сергалиева М. У., Барскова Н. А. Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* Willd.) – источник биологически активных веществ // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12, № 1. С. 56–63.
8. Самотруева М. А., Цибилова А. А., Сергалиева М. У. Изучение влияния экстракта *Astragalus vulpinus* на процессы перекисного окисления липидов в гипоталамической области на модели липополисахаридного иммунного стресса // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021. Т. 41, № 5. С. 47–52. doi: 10.18699/SSMJ20210506.
9. Богачева Е. В., Алабовский В. В., Перов С. Ю. Определение концентрации малонового диальдегида в сыворотке крыс, облученных электромагнитным полем метрового диапазона // *Известия Саратовского университета. Новая серия* : Химия. Биология. Экология. 2016. № 1. С. 70–74
10. Хужахметова Л. К., Тёплый Д. Л. Особенности окислительной модификации белков при стрессогенном воздействии и фармакологической коррекции у половозрелых и старых крыс // *Естественные науки*. 2015. Т. 3, № 52. С. 84–89.
11. Королук М. А., Иванова Л. И., Майрова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
12. Лысенко В. И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органических повреждений (обзор литературы и собственных исследований) // *Медицина неотложных состояний*. 2020. Т. 16, № 1. С. 24–35. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926

References

1. Kuznik B. I., Chalisova N. I., Tsybikov N. N., Linkova N.S., Davydov S. O. Stress, aging and the unified humoral defense system of the body. Epigenetic mechanisms of regulation. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Successes of physiological sciences*. 2020; 51 (3): 51–68. doi: 10.31857/S030117982002006X. (In Russ.).
2. Kolesnikova L. I., Kolesnikova L. R., Darenskaya M. A., Natyaganova L. V., Grebenkina L. A., Korytov L. I., Kolesnikov S. I. Comparison of Reactivity of the Lipid Peroxidation-Antioxidant Defense System in Normal and Hypertensive Rats at Different Stages of Stress-Reaction. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2019; 166 (5): 613–616. doi: 10.1007/s10517-019-04403-5.
3. Matveeva E. L., Spirkina E. S., Talashova I. A. Biochemical parameters of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in the synovial fluid of patients with knee arthroplasty. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Successes of modern natural science*. 2015; (6): 39–42. (In Russ.).
4. Zhang P. Y., Xu X., Li X.C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection // *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014; 18 (20): 3091–3096.
5. Ramana K. V., Srivastava S., Singhal S. S. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease 2016. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017; 2017: 2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.

6. Gebicki J. M. Oxidative stress, free radicals and protein peroxides. Archives of biochemistry and biophysics. 2016; 595: 33–39. doi: 10.1016/J.abb.2015.10.021.
7. Sergalieva M. U., Barskova N. A. Astragalus lisii (Astragalus vulpinus Willd.) – a source of biologically active substances. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2017; 12 (1): 56–63. (In Russ.).
8. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Sergalieva M. U. Study of the effect of Astragalus vulpinus extract on the processes of lipid peroxidation in the hypothalamic region on the model of lipopolysaccharide immune stress. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal. 2021; 41 (5): 47–52. doi: 10.18699/SSMJ20210506. (In Russ.).
9. Bogacheva E. V., Alabovsky V. V., Perov S. Yu. Determination of the concentration of malondialdehyde in the serum of rats irradiated with an electromagnetic field of the meter range. Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya Khimiya. Biologiya. Ekologiya = News of Saratov University. A new series. Chemistry series. Biology. Ecology. 2016; (1): 70–74. (In Russ.).
10. Khuzhakhmetova L. K., Teply D. L. Features of oxidative modification of proteins under stress and pharmacological correction in mature and old rats. Estestvennye nauki = Natural Sciences. 2015; 3 (52): 84–89. (In Russ.).
11. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayrova I. G., Tokarev V. E. Method for determining catalase activity. Laboratornoe delo = Laboratory business. 1988; (1): 16–19. (In Russ.).
12. Lysenko V. I. Oxidative stress as a non-specific factor in the pathogenesis of organ damage (review of literature and own research). Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Medicine of emergency conditions. 2020; 16 (1): 24–35. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196926. (In Russ.).

Информация об авторах

М.У. Сергалиева, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: charlina_ast@mail.ru.

А.А. Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

О.А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bashkina1@mail.ru.

М.А. Самотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ms1506@mail.ru.

Information about the authors

M.U. Sergalieva, Cand. Sci. (Biol.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: charlina_ast@mail.ru.

A.A. Tsibizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

O.A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bashkina1@mail.ru.

M.A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 21.06.2022; одобрена после рецензирования 08.11.2022; принята к публикации 16.12.2022.

The article was submitted 21.06.2022; approved after reviewing 08.11.2022; accepted for publication 16.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61:578.81:619

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.117.125

**ИНТРАНАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ БАКТЕРИОФАГА STAPHYLOCOCCUS PHAGE CH1
ПРИ ИНДИВИДУАЛЬНОМ И ГРУППОВОМ СОДЕРЖАНИИ ОБЕЗЬЯН**

*Елена Владимировна Черкашина¹, Алвард Варткесовна Демерчян¹,
Вероника Игоревна Полякова¹, Ирина Анатольевна Киселева²,
Адиля Джигангировна Даудова³, Олег Васильевич Рубальский³,
Илона Мурмановна Аршба¹, Марина Александровна Самотруева³,
Ольга Александровна Башкина³, Евгений Олегович Рубальский²,
Сергей Владимирович Орлов¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, Сочи, Адлерский район, Веселое, Россия

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

³Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Антибиотикорезистентность возбудителей инфекционных заболеваний, таких как *Staphylococcus aureus* приводит к необходимости поиска дополнительных средств борьбы с бактериальными инфекциями, в качестве которых могут выступать бактериофаги. Обезьяны вида *Macaca mulatta* (макаки резус) с подтвержденным носительством *S. aureus* получали интраназально очищенные фаголизаты *Staphylococcus phage* CH1 при индивидуальном и групповом содержании. Определяли наличие бактерий и бактериофага в назальном соскобе обезьян. Проведенное исследование показало эффективность бактериофага CH1 в качестве препарата для лечения инфекции, вызванной *S. aureus*, его высокую литическую активность, а также способность длительно персистировать в организме животных.

Ключевые слова: бактериофаги, *Staphylococcus phage* CH1, *Staphylococcus aureus*, обезьяны, макаки резусы

Для цитирования: Черкашина Е. В., Демерчян А. В., Полякова В. И., Киселева И. А., Даудова А. Д., Рубальский О. В., Аршба И. М., Самотруева М. А., Башкина О. А., Рубальский Е. О., Орлов С. В. Интраназальное введение бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 при индивидуальном и групповом содержании обезьян // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 117–125. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.117.125.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**INTRANASAL ADMINISTRATION OF BACTERIOPHAGE STAPHYLOCOCCUS
PHAGE CH1 IN INDIVIDUAL AND GROUP HOUSING OF MONKEYS**

Elena V. Cherkachina¹, Alvard V. Demerchyan¹, Veronica I. Polyakova¹, Irina A. Kiseleva²,
Adilya D. Daudova³, Oleg V. Rubalsky³, Iona M. Arshba¹, Marina A. Samotrueva³,
Olga A. Bashkina³, Evgenii O. Rubalskii², Sergei V. Orlov¹

¹Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Adlersky district, Vesyoloye, Russia

²Gabrichesky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

* © Черкашина Е.В., Демерчян А.В., Полякова В.И., Киселева И.А., Даудова А.Д., Рубальский О.В., Аршба И.М., Самотруева М.А., Башкина О.А., Рубальский Е.О., Орлов С.В., 2022

Abstract. Antibiotic resistance of pathogens of infectious diseases, such as *Staphylococcus aureus*, leads to the need to search for additional means of combating bacterial infections, which can be bacteriophages. An individual and family group of *Macaca mulatta* (rhesus monkeys) with confirmed carriage of *S. aureus* received purified *Staphylococcus phage* CH1 phagolysates intranasally. The presence of bacteria and bacteriophage in nasal scrapings of monkeys was determined. The study showed the effectiveness of bacteriophage CH1 as a drug for the treatment of infection caused by bacteria *S. aureus*, its high lytic activity, as well as the ability to persist for a long time in the body of animals.

Key words: bacteriophages, *Staphylococcus phage* CH1, *Staphylococcus aureus*, monkeys, *Macaca mulatta*

For citation: Cherkachina E. V., Demerchyan A. V., Polyakova V. I., Kiseleva I. A., Daudova A. D., Rubalsky O. V., Arshba I. M., Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Rubalskii E. O., Orlov S. V. Intranasal administration of bacteriophage *Staphylococcus phage* CH1 in individual and group housing of monkeys. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 117–125. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.117.125. (In Russ.).

Введение. Бактериофаги широко распространены в биосфере и являются природными ограничителями распространения бактерий, что предопределяет интерес к их применению в профилактике и лечении бактериальных инфекций [1]. За последние 15 лет количество публикаций в ведущих мировых медицинских изданиях, затрагивающих вопросы лечебного и профилактического применения бактериофагов, возросло в несколько раз и превысило уже 3000 (в базе данных PubMed), что свидетельствует о возрождении интереса к фаготерапии. Недавно завершившиеся клинические исследования представляют убедительные доказательства в отношении безопасности и эффективности фаготерапии у животных и человека [2, 3, 4]. Однако необходимо отметить, что применение бактериофагов, как и любых антибактериальных препаратов, должно основываться на рациональных принципах. Умеренные бактериофаги играют существенную роль в эволюции бактерий, способствуя приобретению возбудителями дополнительных факторов вирулентности. В связи с этим, бактериофаги, применяемые для лечения инфекционных заболеваний, должны быть исключительно вирулентными [5]. Для обеспечения такого подхода литическая активность препаратов бактериофагов, назначаемых для лечения, должна быть предварительно проверена в бактериологической лаборатории.

В то же время остается неизученным влияние массового использования литических бактериофагов на состояние микроэкологии биотопов живых организмов, а также на биологическое разнообразие и адаптационные возможности патогенных бактерий в окружающей среде [6, 7, 8, 9].

Целью настоящего исследования являлось изучить влияние интраназального введения вирулентного бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 при индивидуальном и групповом содержании обезьян.

Материалы и методы исследования. В исследовании были использованы 11 обезьян вида *Macaca mulatta* (макаки резусы), содержащихся на территории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» в г. Сочи.

При эксперименте на индивидуальном уровне животные содержались в индивидуальных клетках, оборудованных автоматическими поилками, при температуре окружающего воздуха 22–26 °С и относительной влажности 60–70 %.

При эксперименте на групповом уровне животные содержались в клетках по 4–7 особей. Клетки имели зимние домики с центральным отоплением и водоснабжением.

Пищевой рацион у всех обезьян состоял из полнорационного гранулированного корма, хлеба, яиц, фруктов, овощей. Животные без ограничения получали воду из центрального водопровода.

Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами Российской Федерации, принципам Базельской декларации и требования Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных целей, ETS №123 и Директивы №2010/63/EU, принятой Европейским Парламентом 22.09.2010. Разрешение на проведение работ было получено от Биоэтической комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», который работает в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации.

Во время эксперимента использованы: представитель рода *Kaуvirus* – бактериофаг *Staphylococcus phage* CH1 – бактериофаг CH1 (из коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора); штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (в качестве референс-штамма для выявления стафилококковых бактериофагов); изоляты *Staphylococcus aureus*, выделенные от обезьян; образцы крови и назальных соскобов, полученные от животных согласно дизайну исследования.

Видовую идентификацию стафилококков проводили на основании изучения комплекса

биологических свойств: наличия лецитовеллелазы на желточно-солевом агаре по Чистовичу (на основе солевого агара ООО «Биотехновация», Россия), гемолизирующих свойств на 5% кровяном агаре (основа кровяного агара «HiMedia», Индия), утилизацию углеводов, сбраживанию маннита (ООО «НИЦФ», Россия), плазмокоагулазы (НПО «Микроген», Россия). Дополнительно использовали коммерческий набор «Мультимикротесты для биохимической идентификации стафилококков» (набор «ММТ С», производства ООО НПО «Иммунотэкс», Россия).

Спектр литического действия бактериофага СН1 в отношении изолятов, выделенных от обезьян, определяли методом спот-теста с подтверждением наличия продуктивной фаговой инфекции с использованием метода агаровых слоев Грациа.

Идентификацию штамма бактериофага СН1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров при условии амплификации фрагмента генома заданного размера. Полногеномная последовательность фага СН1 представлена в базе данных GenBank под номером MK331930.1.

Использованные олигонуклеотидные праймеры к гену варибельного белка фага СН1 с размером продукта реакции 118 пар нуклеотидов обеспечивали родо- и видоспецифичную ПЦР:

1. KV_var_fw (прямой праймер) с нуклеотидной последовательностью 5'-TTACGTCCTCGTGTTCGTAAG-3',

2. KV_var_rv (обратный праймер) с нуклеотидной последовательностью 5'-GGTCTCTAACTTCTCTAGGC-3', синтезированные в ЗАО Евроген (Россия).

Для выделения ДНК из исследуемых образцов (назальных соскобов) использовали набор реагентов «К-Сорб-100» (ООО «НПФ Синтол», Россия) согласно протоколу производителя, при объеме элюирующего буфера равному объему образца бактериофага. Для обнаружения в выделенных препаратах ДНК бактериофага СН1 использовали готовую смесь для ПЦР 5X qPCRmix-HS (ЗАО Евроген, Россия) с детекцией продуктов амплификации в агарозном геле.

Общие клинические исследования проводили на автоматическом гематологическом анализаторе HumaCount 30^{TS} (HUMAN Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH, Германия) согласно инструкциям производителя прибора и наборов реагентов. Определяли следующие параметры: WBC – лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$; HGB – гемоглобин, г/л; RBC – эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$; HCT – гематокрит, %; PLT – тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$; PCT – тромбокрит, %. СОЭ определяли методом Панченкова.

Определение С-реактивного белка (мг/л) проводили на биохимическом анализаторе BioLit-8020 (URIT Medical Electronic Co., Ltd, Китай) с набором реактивов ООО «НПО Ренам» (Россия), согласно инструкции производителя.

Сбор крови проводили утром до кормления обезьян из подкожной вены предплечья на грудной конечности (vena cephalica) или бедренной вены в области паха (vena femoralis).

Клинический осмотр и термометрию животных проводили каждое утро в течение всего эксперимента. Посредством визуального контроля определяли общее состояние животных, упитанность, состояние шерстного покрова. При фиксации животных для интраназального введения препарата определяли состояние слизистых оболочек, размер и подвижность регионарных лимфоузлов. В течение дня следили за поведением животных и поедаемостью кормов.

Результаты исследования и их обсуждение. До начала эксперимента на индивидуальном уровне из назальных соскобов были выделены изоляты *Staphylococcus aureus* и определена литическая активность бактериофага *Staphylococcus phage* СН1 в отношении этих изолятов (табл. 1).

Таблица 1. Результаты оценки активности штамма бактериофага *Staphylococcus phage* СН1 в отношении изолятов *Staphylococcus aureus*
Table 1. Results of activity evaluation of bacteriophage strain *Staphylococcus phage* СН1 against *Staphylococcus aureus* isolates

| Номера образцов и обезьян | Выделенные микроорганизмы | Активность бактериофага СН1 | |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| | | Спот-тест | Продуктивная инфекция |
| № 45975 | <i>Staphylococcus aureus</i> | ++++ | да |
| № 45923 | <i>Staphylococcus aureus</i> | +++ | да |
| № 46198 | <i>Staphylococcus aureus</i> | ++++ | да |
| № 44944 | <i>Staphylococcus aureus</i> | +++ | да |
| № 45676 | <i>Staphylococcus aureus</i> | +++ | да |
| № 45934 | <i>Staphylococcus aureus</i> | +++ | да |
| № 45876 | <i>Staphylococcus aureus</i> | ++++ | да |

Как показано в таблице 1, в отношении всех 7 изолятов *S. aureus*, выделенных от обезьян, *Staphylococcus phage* CN1 обладал литической активностью.

Очищенные фаголизаты *Staphylococcus phage* CN1 вводили обезьянам в концентрации 10^8 БОЕ/мл. Введение очищенного фаголизата проводили каждой особи в течение 5 дней назально при помощи пастеровской пипетки в объеме 1 мл (по 500 мкл в каждую ноздрю). У всех животных проводили сбор материала для бактериологических, гематологических и молекулярно-генетических исследований в следующих контрольных точках: до введения, через 24 часа и через 5 дней во время введения, через 3, 6 и 10 дней после введения очищенного фаголизата CN1.

В таблице 2 представлена динамика выявления ДНК бактериофага CN1 в назальном соскобе.

Таблица 2. Выявление ДНК бактериофага *Staphylococcus phage* CN1 в назальном соскобе
Table 2. Detection of DNA of *Staphylococcus phage* CN1 in nasal swabs

| Номера обезьян | До начала введения | 1 сутки после начала введения | 4 сутки после начала введения | 7 сутки после начала введения | 10 сутки после начала введения | 14 сутки после начала введения |
|----------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 45975 | – | + | + | + | + | + |
| 45923 | – | + | + | + | + | + |
| 46198 | – | + | + | + | + | + |
| 44944 | – | + | + | – | + | + |
| 45676 | – | + | + | – | + | + |
| 45934 | – | + | + | – | + | + |
| 45876 | – | + | + | – | + | + |

До начала эксперимента во всех образцах назальных соскобов обезьян не была выявлена ДНК фага CN1. Во время и после окончания применения бактериофага эта специфическая ДНК детектировалась у всех животных.

В таблице 3 представлена динамика выявления *S. aureus* методом ПЦР в назальных соскобах.

Таблица 3. Выявление ДНК *Staphylococcus aureus* в назальных соскобах
Table 3. Detection of DNA of *Staphylococcus aureus* in nasal swabs

| Номера обезьян | До начала введения | 1 сутки после начала введения | 4 сутки после начала введения | 7 сутки после начала введения | 10 сутки после начала введения | 14 сутки после начала введения |
|----------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 45975 | + | + | + | + | + | – |
| 45923 | + | + | + | + | + | – |
| 46198 | + | + | + | + | + | – |
| 44944 | + | + | + | + | – | – |
| 45676 | + | + | + | – | – | – |
| 45934 | + | + | + | – | – | – |
| 45876 | + | + | – | – | – | – |

Через две недели после начала санации бактериофагом золотистый стафилококк перестал высеваться из назального секрета у всех животных в группе.

В течение всего эксперимента общие клинические и биохимические показатели крови были в пределах нормы.

Для эксперимента на групповом уровне за месяц до начала эксперимента у троих из четырех обезьян, находящихся в групповом содержании, из назальных соскобов был выделен *S. aureus*. В отношении выделенных изолятов определили спектр литического действия штамма бактериофага CN1, который показал высокую активность (табл. 4). Поэтому для дальнейшей работы был выбран бактериофаг *Staphylococcus phage* CN1.

Как показано в таблице 4, у троих из четырех обезьян был выделен золотистый стафилококк и представлен широкий спектр литической активности бактериофага *Staphylococcus phage* CN1.

На дату начала опыта у всех животных проводили оценку наличия *S. aureus* микробиологическими методами. Далее оценку выполняли на второй и пятый дни введения бактериофага, а также через 3, 6 и 10 дней после окончания введения очищенных фаголизатов.

Таблица 4. Результаты оценки активности штамма бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в отношении изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных из назальных соскобов
 Table 4. Results of evaluation of the activity of bacteriophage strain *Staphylococcus phage* CH1 against *Staphylococcus aureus* isolates isolated from nasal swabs

| Номера обезьян | Активность бактериофага CH1 | |
|----------------|-----------------------------|-----------------------|
| | Спот-тест | Продуктивная инфекция |
| № 38065 | ++++ | да |
| № 35100 | ++++ | да |
| № 45903 | ++++ | да |
| № 44866 | – | нет |

До введения бактериофага *S. aureus* высевался только у детеныша под номером 45903 (исходно *S. aureus* был выявлен у трех из четырех животных в назальном соскобе). С начала интраназального введения бактериофага CH1 количество колоний с положительной реакцией на лецитовителлазу у обезьяны 45903 постепенно уменьшалось. Данное уменьшение количества колоний с положительной реакцией на лецитовителлазу продолжалось и после окончания введения препарата. На десятый день после последнего введения фаголизата отмечено полное отсутствие роста колоний золотистого стафилококка на желточно-солевом агаре. Это свидетельствовало о хорошей литической активности бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 и продолжении фаголизиса после окончания введения фаголизата с бактериофагом CH1.

На шестой день после введения бактериофага CH1 у двух других животных из этой группы (35100 и 44866) наблюдался незначительный рост колоний золотистого стафилококка на желточно-солевом агаре, но на десятый день отмечено полное отсутствие роста колоний *S. aureus*. Нельзя исключить вероятность носительства данного возбудителя вследствие его передачи во время близкого контакта между особями в группе. За время проведения эксперимента у самца под номером 38065 *S. aureus* не был выделен ни из одного образца назального соскоба.

Наличие бактериофага CH1 определяли в назальных соскобах методом ПЦР (табл. 5). До начала эксперимента у всех обезьян ДНК фага CH1 не определялось.

Таблица 5. Результаты ПЦР по выявлению ДНК штамма бактериофага *Staphylococcus phage* CH1 в назальном соскобе

Table 5. PCR results for DNA detection of bacteriophage strain *Staphylococcus phage* CH1 in nasal swabs

| Номера обезьян | Фоновые значения | 2 день введения | 5 день введения | 3 день после введения | 6 день после введения | 10 день после введения |
|----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 38065 | – | + | + | – | – | + |
| 35100 | – | + | + | + | + | + |
| 44866 | – | + | + | + | + | + |
| 45903 | – | + | + | – | + | + |

С начала интраназального введения бактериофага и после окончания введения препарата, специфическая ДНК бактериофага CH1 детектировалась у всех животных. С учетом отсутствия роста колоний стафилококка на средах можно сделать заключение о сохранении свободной ДНК фага CH1 на слизистой оболочке носа в количестве выше порога чувствительности ПЦР.

О переносимости фаготерапии судили по данным общего клинического и биохимического анализа крови животных и термометрии (рис.).

У самки 35100 и самца 38065 уровень лейкоцитов во все контрольные дни опыта не превышал фоновые показатели, что свидетельствует об отсутствии реакции на введение бактериофага. В целом, Результаты клинического осмотра и общий анализ крови у всех животных в течение всего эксперимента не выявлял серьезных патологических изменений.

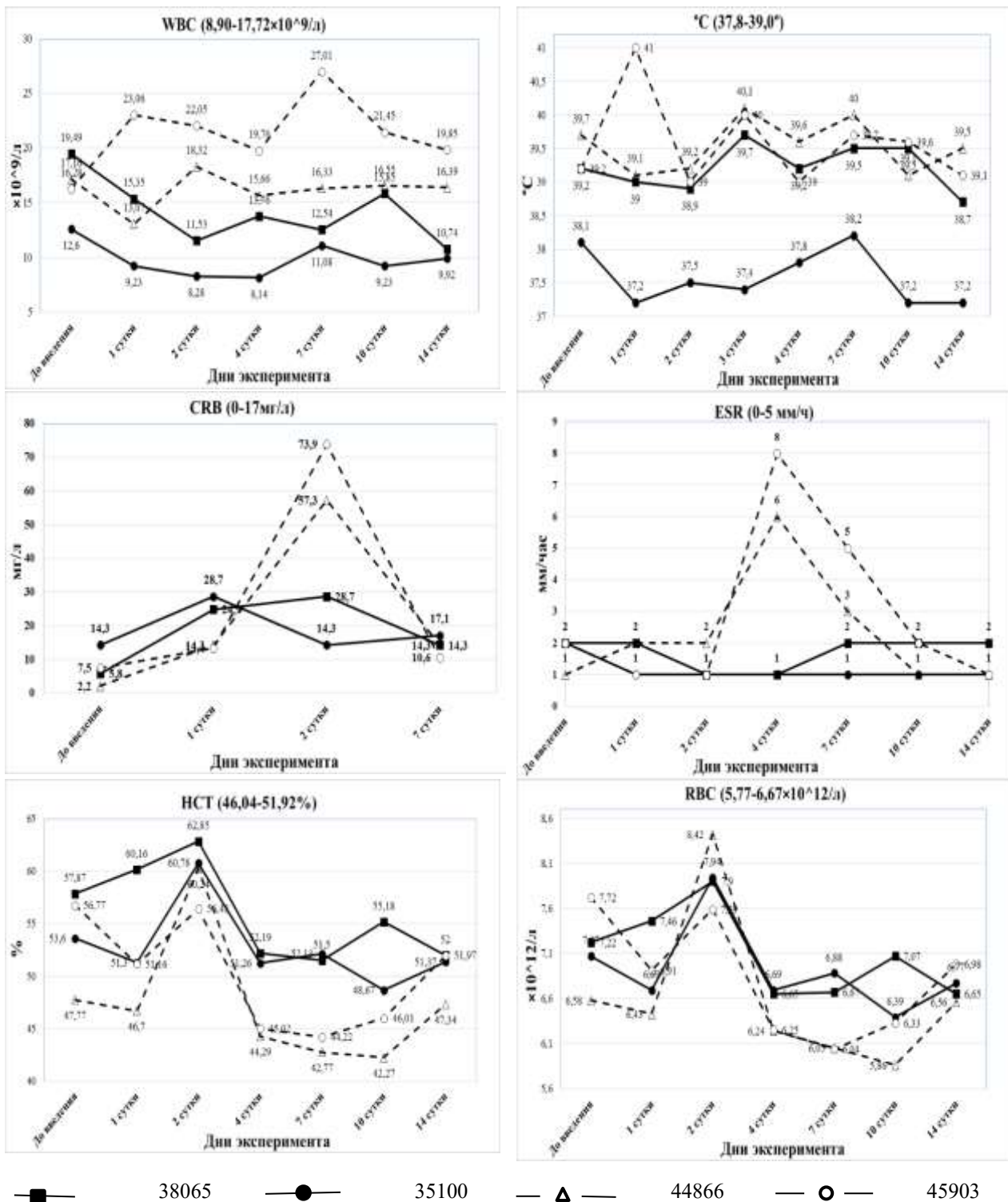


Рис. Изменения общих клинических, биохимических и физикальных показателей у животных в разные дни эксперимента: количество лейкоцитов – WBC; ректальная температура – Т (°C); С-реактивный белок – CRB; скорость оседания эритроцитов – ESR; гематокрит – HCT; количество эритроцитов – RBC
 Fig. Changes in general clinical, biochemical and physical parameters in animals on different days of the experiment: the number of leukocytes – WBC; rectal temperature – T (°C); C-reactive protein – CRB; erythrocyte sedimentation rate – ESR; hematocrit – HCT; erythrocyte count – RBC

Таким образом, проведенное исследование показало эффективность бактериофага *Staphylococcus phage CH1* в качестве препарата для элиминации *S. aureus* из носовой полости обезьян при индивидуальном и групповом содержании животных, его высокую литическую активность, а также способность длительно персистировать в организме животных.

ПЦР позволила обнаружить персистенцию ДНК бактериофага после завершения введения препарата при отрицательном результате посева для выделения бактерии – мишени, а также при отсутствии микробиологически детектируемого штамма фага *Staphylococcus phage* CH1, что может свидетельствовать о защитной роли бактериофага при хроническом реинфицировании бактериями из окружающей среды.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список литературы

1. Асланов, Б. И., Зуева Л. П., Кафтырева Л. А., Бойцов А. Г., Акимкин В. Г., Долгий А. А. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. Федеральные клинические рекомендации. М. : Издательство «Ремедиум Приволжье», 2014. 39 с.
2. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J. G. Jr. Bacteriophage therapy // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001. Vol. 45, no. 3. С. 649–659. doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
3. Sillankorva S. M., Oliveira H., Azeredo J. Bacteriophages and their role in food safety // *International journal of microbiology*. 2012. Vol. 2012. Article 863945. doi: 10.1155/2012/863945.
4. Housby J. N., Mann N. H. Phage therapy // *Drug discovery today*. 2009. Vol. 14, no. 11–12. С. 536–540. doi: 10.1016/j.drudis.2009.03.006.
5. Зуева Л. П., Асланов Б. И., Долгий А. А., Гончаров А. Е., Архангельский А. И. Бактериофаги – факторы эволюции госпитальных штаммов и средства борьбы с инфекциями // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2012. № 1. С. 9–13. URL: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11406>.
6. Габидуллин З. Г., Габидуллин Ю. З., Ахтариева А. А., Алсынбаев М. М., Мамбетова Э. Ф., Туйгунов М. М., Гашимов Д. Т., Билалов С. Ф., Гибазов Н. Н., Ахмадеев Р. М., Булгаков А. К. Характеристика свойств определяющих, персистенцию моно- и ассоциированных культур условно-патогенных энтеробактерий // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № 4. С. 62–64.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая. Тула : Гриф и К, 2013. 536 с.
8. Human P., Abedon S. T. Bacteriophage host range and bacterial resistance // *Advances in applied microbiology*. 2010. Vol. 70. С. 217–248. doi: 10.1016/S0065-2164(10)70007-1.
9. Дроздова О. М., Брусина Е. Б. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010. Т. 15, № 5. С. 20–24. URL: <https://rjeid.com/1560-9529/article/view/40456>.

References

1. Aslanov B. I., Zueva L. P., Kaftyreva L. A., Boitsov A. G., Akimkin V. G., Dolgiy A. A. Rational use of bacteriophages in medical and anti-epidemic practice. Federal clinical guidelines. Moscow : Publishing house «Remedium Privolzh'e», 2014. 39 p. (In Russ.).
2. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J. G. Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001; 45 (3): 649–659. doi: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
3. Sillankorva S. M., Oliveira H., Azeredo J. Bacteriophages and their role in food safety. *International journal of microbiology*. 2012; 2012: 863945. doi: 10.1155/2012/863945.
4. Housby J. N., Mann N. H. Phage therapy. *Drug discovery today*. 2009; 14 (11–12): 536–540. doi: 10.1016/j.drudis.2009.03.006.
5. Zueva L. P. Aslanov B. I., Dolgiy A. A., Goncharov A. E., Arkhangelsky A. I. Bacteriophages are factors for evolution of nosocomial strains and means for combating infections. *Topical issues*. 2012; (1): 9–13. URL: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11406>. (In Russ.).

6. Gabidullin Z. G., Gabidullin Yu. Z., Akhtarieva A. A., AIsynbaev M. M., Mambetova E. F., Tuigunov M. M., Gashimov D. T., Bilalov S. F., Gibazov N. N., Akhmadeev R. M., Bulgakov A. K. Characteristic of properties determining the persistence of mono- and associated cultures of conditionally pathogenic enterobacteria. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2006; (4): 62–64. (In Russ.).
7. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products (Immunobiological medicinal products). Part two. Tula : Grif and K, 2013. 536 p. (In Russ.).
8. Hyman P., Abedon S. T. Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Advances in applied microbiology*. 2010; 70: 217–248. doi: 10.1016/S0065-2164(10)70007-1.
9. Drozdova O. M., Brusina Ye. B. Use of bacteriophages in epidemiological practice: a view after a century. *Epidemiology and infectious diseases*. 2010; (5): 20–24. URL: <https://rjeid.com/1560-9529/article/view/40456>. (In Russ.).

Информация об авторах

Е.В. Черкашина, аспирант, ветеринарный врач клинико-ветеринарного отделения, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: cherkashina.e78@mail.ru.

А.В. Демерчян, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: demerchyan71@mail.ru.

В.И. Полякова, младший научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: veronika-9509@mail.ru.

И.А. Киселева, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, e-mail: irina6804@mail.ru.

А.Д. Даудова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: adaudova@mail.ru.

О.В. Рубальский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: rubalsky6@mail.ru.

И.М. Аршба, кандидат биологических наук, и. о. заведующей лабораторией инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: aim26@mail.ru.

М.А. Самотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ms1506@mail.ru.

О.А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Е.О. Рубальский, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории коковых инфекций, Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия, e-mail: rubalsky@phage.pro.

С.В. Орлов, доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАН, директор института, Научно-исследовательский институт медицинской приматологии, с. Веселое, Адлерский район, Сочи, Россия, e-mail: orloff-sv@mail.ru.

Information about the authors

E.V. Cherkachina, Post-graduate Student, Veterinarian, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: cherkashina.e78@mail.ru.

A.V. Demerchyan, Researcher, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: demerchyan71@mail.ru.

V.I. Polyakova, Junior Researcher, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: veronika-9509@mail.ru.

I.A. Kiseleva, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, e-mail: irina6804@mail.ru.

A.D. Daudova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: adaudova@mail.ru.

O.V. Rubalsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: rubalsky6@mail.ru.

I.M. Arshba, Cand. Sci. (Biol.), Acting Head of Laboratory, Leading Researcher, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: aim26@mail.ru.

M.A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru.

O.A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bashkina1@mail.ru.

E.O. Rubalskii, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, e-mail: rubalsky@phage.pro.

S.V. Orlov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russia, e-mail: orloff-sv@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.12.2022; одобрена после рецензирования 19.12.2022; принята к публикации 22.12.2022.

The article was submitted 01.12.2022; approved after reviewing 19.12.2022; accepted for publication 22.12.2022.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.3:615.281.012.06:577.152

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.126.136

**КИШЕЧНЫЙ ИЗОФЕРМЕНТ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В ДИАГНОСТИКЕ
АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ**

*Владислав Сергеевич Чукарев, Алексей Александрович Жидовинов,
Александр Владимирович Коханов, Оксана Алексеевна Луцева
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования: сопоставить изменения спектров общей и кишечной изоформы щелочной фосфатазы в сыворотках крови и каловой суспензии у пациентов с ургентными заболеваниями, наиболее значимыми для абдоминальной хирургии. **Материалы и методы.** В образцах сывороток крови и фекальной эмульсии больных с острым аппендицитом, острой кишечной непроходимостью, перфоративной язвой и ущемленной грыжей исследовалась активность фермента щелочной фосфатазы и ее кишечного изофермента. **Результаты исследования.** Установлено, что активность кишечной щелочной фосфатазы сыворотки крови у пациентов с неосложненными формами острого аппендицита составляет 4 Ед/л, а в фекальной эмульсии 5 мЕд/г кала. При флегмонозном остром аппендиците активность кишечной щелочной фосфатазы составляет 7 Ед/л и 10 мЕд/г кала, отношения кишечной щелочной фосфатазы к щелочной фосфатазе – 2,5 %, при гангренозном – 9 Ед/л, 12 мЕд/г кала и отношение – 2,8 %, а при перфоративно-гангренозном остром аппендиците с развитием распространенного гнойного перитонита уровни кишечной щелочной фосфатазы составляют в сыворотке 12 Ед/л, в кале – 16 мЕд/г, отношение – 3,0 %. При тонкокишечной непроходимости уровни кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке – 12 Ед/л, в кале – 21 мЕд/г и отношение – 3,3 %. При толстокишечной непроходимости, в том числе при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза уровни кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке составляют 11 Ед/л, в кале – 16 мЕд/г и отношение – 3,6 %. Максимальные цифры кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке, в 6 раз превышающие цифры в группе сравнения, характерны для аппендикулярного перитонита и всех вариантов острой кишечной непроходимости. А максимальные цифры кишечной щелочной фосфатазы в фекальной эмульсии, почти в 6,5 раз превышающие цифры в группе сравнения, характерны для странгуляционной тонкокишечной непроходимости. **Заключение.** На основании полученных результатов сделан вывод, что максимальные цифры кишечной щелочной фосфатазы более 21 мЕд/г кала и отношение уровня кишечной щелочной фосфатазы к уровню щелочной фосфатазы 3,6 % характерны только для тонкокишечной непроходимости, а тест на КЩФ может иметь важное значение при острой абдоминальной хирургической патологии.

Ключевые слова: острая абдоминальная хирургическая патология, кишечный изофермент щелочной фосфатазы, сыворотка крови, фекальная эмульсия, диагностическое значение

Для цитирования: Чукарев В. С., Жидовинов А. А., Коханов А. В., Луцева О. А. Кишечный изофермент щелочной фосфатазы в диагностике абдоминальной хирургической патологии // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 126–136. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.126.136.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**INTESTINAL ALKALINE PHOSPHATASE ISOENZYME IN THE DIAGNOSIS
OF ABDOMINAL SURGICAL PATHOLOGY**

* © Чукарев В.С., Жидовинов А.А., Коханов А.В., Луцева О.А., 2022

Abstract. The purpose of the study: to compare changes in the spectra of total and intestinal isoforms of alkaline phosphatase in blood serum and fecal suspension in patients with urgent diseases, the most significant for abdominal surgery. **Materials and methods.** In samples of blood serum and fecal emulsion of patients with acute appendicitis, acute intestinal obstruction, perforated ulcer and strangulated hernia, the activity of the enzyme alkaline phosphatase (ALP) and its intestinal isoenzyme (IAP) was studied. **Research results.** It has been established that the activity of IAP in blood serum in patients with uncomplicated forms of OA increases to 4 U / l, and in the fecal emulsion it is 5 mU/g of feces. With phlegmonous OA, the activity of APCF is 7 U / l and 10 mU / g of feces, and the ratio of IAP / ALP is 2.5%, with gangrenous - 9 U / l, 12 IU / g of feces and the ratio is 2.8%, and with perforated-gangrenous OA with the development of widespread purulent peritonitis, the levels of IAP in serum are 12 U/l, in feces 16 mU/g and the ratio is 3.0%. In acute small bowel obstruction, the levels of IAP in serum are 12 U/l, in feces 21 mU/g and the ratio of IAP / AP is 3.3%. In colonic obstruction, including acute colonic obstruction of tumor origin 11 U/l, 16 mU/g and 3.6%. The maximum values of IAP in serum, 6 times higher than in the comparison group, are characteristic of appendicular peritonitis and all variants of acute intestinal obstruction. And the maximum values of IAP in the fecal emulsion, almost 6.5 times higher than in the comparison group, are characteristic of strangulation small bowel obstruction. **Conclusion.** On the basis of the obtained results, it was concluded that the maximum values of IAP more than 21 mU/g of feces and the ratio of IAP / ALP of 3.6% are typical only for small bowel obstruction, and the test for IAP may be important in acute abdominal surgical pathology.

Keywords: acute abdominal surgical pathology, intestinal isoenzyme of alkaline phosphatase, blood serum, fecal emulsion, diagnostic value

For citation: Chukarev V. S., Zhidovinov A. A., Kokhanov A. V., Lutseva O. A. Intestinal alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of abdominal surgical pathology // Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 126–136. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.126.136. (In Russ.).

В России ежегодно оперируют более 300 тысяч больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости [1, 2]. Перитонит является не только хирургической, но и общепатологической проблемой, актуальность которой не снижается, несмотря на несомненные успехи клинической медицины, вооруженной новыми перспективными технологиями. Средние показатели летальности при распространенном перитоните удерживаются на уровне 20–30 % и не имеют существенной тенденции к снижению на протяжении последних десятилетий [3, 4, 5]. В основе патогенеза перитонита лежит «раздражение» брюшины инфекционным агентом или биологической средой (кровь, желчь, моча). Поэтому проблема гнойной инфекции в хирургии, останется актуальной и социально значимой еще длительное время [6].

Местные факторы запускающей механизмы системного иммунного ответа. Кишечный барьер становится проницаем для бактерий *Escherichia coli*, а при дальнейшем распространении перитонита происходит обратная транслокации бактерий через кишечную стенку в брюшную полость [7, 8, 9]. В случае невозможности решения данной проблемы с помощью общепринятых современных инструментальных методов на помощь может прийти постоянно расширяющийся арсенал современных биомаркеров [10, 11, 12].

Вместе с тем возможности специфических биомаркеров патологии кишечника еще до конца не раскрыты, а поиск кандидатов в новые биомаркеры повреждения слизистой кишечника сохраняет свою актуальность. Учитывая, что у известного фермента щелочной фосфатазы (ЩФ) существует специфическая кишечная изоформа, представляются перспективными исследования ее диагностического значения при различной абдоминальной патологии [13, 14, 15, 16].

Биохимический анализ крови на ЩФ является хорошо изученным и высокоэффективным тестом при различной патологии гепатобилиарной системы, почек, костной системы и беременности [17, 18, 19, 20]. Однако иммуноферментные тесты разработаны только на костный изофермент ЩФ (остазу) [21, 22]. А остальные три типа ЩФ: плацентарный и кишечный (КЩФ) и тканенеспецифический почечно-печечно-костный фермент определяются косвенным способом одновременно с определением суммарной ЩФ любым из известных в энзимологии методов [23, 24]. И если для отделения плацентарного изофермента ЩФ от тотальной ЩФ достаточно провести кратковременную термообработку образцов при температуре выше 65° С, то для термолабильной или интестинальная изоформы ЩФ этот способ не применим,

поэтому в отношении КЩФ используется косвенный способ определения активности изофермента путем добавления специфического ингибитора. В многочисленных исследованиях показано, что результат дает добавление к образцам специфической аминокислоты L-гомоаргинина до конечной концентрации 5 ммоль/л, ингибирующей активность всех изоформ ЩФ, за исключением КЩФ [10, 14, 25, 26].

На сегодняшний день установлено повышение активности КЩФ в сыворотке крови выявляются у лиц с неспецифическим язвенным колитом, региональным илеитом, кишечными бактериальными инфекциями [10]. Сравнительное исследование активности кишечной изоформы ЩФ одновременно в сыворотках крови и каловой эмульсии у пациентов с urgentной хирургической патологией не проводилось.

Цель исследования – сопоставить изменения спектров общей и кишечной изоформы щелочной фосфатазы в сыворотках крови и каловой суспензии у пациентов с urgentными заболеваниями, наиболее значимыми для абдоминальной хирургии.

Материалы и методы исследования. 153 пациента мужского пола в возрасте от 20 до 80 лет, поступивших по экстренным показаниям на лечение в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова» г. Астрахани с клиникой абдоминальной хирургической инфекции ретроспективно были распределены на четыре группы (71 больной с аппендицитом различной степени тяжести, 47 больных с острой тонко- или толстокишечной непроходимостью, 16 больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯ) и 19 больных с ущемленными паховыми грыжами (УГ)). В группу сравнения вошли 18 физически здоровых студентов-волонтеров Астраханского государственного медицинского университета в возрасте 18–25 лет, сдавших кровь и кал в день ежегодного медосмотра студентов. Сбор данных о пациентах проводился в полном соответствии с этическими нормами, предъявляемыми к биомедицинским исследованиям.

Помимо стандартных клинических, инструментальных и лабораторных исследований, включавших определение активности ЩФ, дополнительно у всех пациентов в сыворотке и кале измерялась активность и относительная доля КЩФ. Забор материала на ЩФ, КЩФ и их соотношение проводился в приемном отделении, а при отсутствии кала у пациентов с кишечной непроходимостью материал для исследования отбирался из дренажей при процедуре декомпрессии и дренирования кишечника.

Исследование щелочных фосфатаз было выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе «AU 5800» («Beckman Coulter», США). Для определения этими же реагентами КЩФ во все параллельные образцы исследуемого биоматериала вносили специфический ингибитор L-гомоаргинин до концентрации 5 ммоль/л. Результаты определения ЩФ и КЩФ в сыворотках крови измеряли в мЕд/мл. В отличие от сыворотки, образцы кала отличались по консистенции и степени разведения, поэтому результаты определения ЩФ и КЩФ в образцах фекальной эмульсии стандартизировали по белку спектрофотометрически при длине волны 280 нм и скорректированные результаты выражали мЕд на грамм фекалий.

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета анализа данных, входящего в комплект офиса Microsoft Excel 2013 и представлены в таблицах и графиках медианой и межквартильным размахом [27].

Результаты исследования и их обсуждение. В группе сравнения уровни ЩФ составили 105 мЕд/мл (105 Ед/л) и 190,5 мЕд/г кала, а уровни КЩФ составили 2 мЕд/мл (2 Ед/л) и 3 мЕд/г кала (табл. 1).

При остром аппендиците (ОА) любой степени уровни ЩФ и КЩФ были статистически достоверно выше значений в группе сравнения и составили для ЩФ 320 мЕд/мл и 384 мЕд/г кала, а для КЩФ соответственно 4 мЕд/мл и 5 мЕд/г кала (табл. 1).

При неосложненном ОА уровни ЩФ по сравнению с группой сравнения составили 196 мЕд/мл или 189 % и 256,5 мЕд/г кала или 191 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 4 мЕд/мл или 145 % и 5 мЕд/г кала или 168 % (табл. 1, рис. 2).

При остром флегмонозном аппендиците (ОФА) уровни ЩФ по сравнению с группой сравнения составили 321 мЕд/мл или 313 % и 406,5 мЕд/г кала или 359 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 7 мЕд/мл или 222 % и 10 мЕд/г кала или 326 % (табл. 1, рис. 2).

При остром гангренозном аппендиците (ОГА) уровни ЩФ по сравнению с группой сравнения составили 367 мЕд/мл или 353 % и 424 мЕд/г кала или 457 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 9 мЕд/мл или 235 % и 12 мЕд/г кала или 376 % (табл. 1, рис. 2).

При перфоративно-гангренозном остром аппендиците с развитием распространенного гнойного перитонита (АП) уровни ЩФ по сравнению с группой сравнения составили 451 мЕд/мл или 420 % и 542 мЕд/г кала или 619 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 12 мЕд/мл или 289 % и 16 мЕд/г кала или 508 % (табл. 1, рис. 2).

При острой кишечной непроходимости (ОКН) у всех 47 больных уровни ЩФ и КЩФ были статистически достоверно выше значений в группе сравнения и составили для ЩФ 325 мЕд/мл и

563 мЕд/г кала, а для КЩФ соответственно 11 мЕд/мл и 17 мЕд/г кала (табл. 1).

Причем при острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости (ОСТКН) уровни ЩФ по сравнению с группой сравнения составили 361 мЕд/мл или 348 % и 575 мЕд/г кала или 594 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 12 мЕд/мл или 319 % и 21 мЕд/г кала или 637 % (табл. 1, рис. 2).

При острой обтурационной толстокишечной непроходимости (ООТКН) уровни ЩФ по сравнению с группой сравнения составили 310 мЕд/мл или 299 % и 550 мЕд/г кала или 583 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 11 мЕд/мл или 302 % и 16 мЕд/г кала или 513 % (табл. 1, рис. 2).

При острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза (ОТКН ОГ) уровни ЩФ по сравнению с группой сравнения составили 307 мЕд/мл или 347 % и 550 мЕд/г кала или 600 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 11 мЕд/мл или 344 % и 16 мЕд/г кала или 578 % (табл. 1, рис. 2).

Таблица 1. Значения показателей активности ЩФ и КЩФ в сыворотках крови и каловой эмульсии студентов-волонтеров и у пациентов с urgentными заболеваниями, наиболее значимыми для абдоминальной хирургии (медиана, межквартильный размах)

Table 1. Values of ALP and IAP activity in blood serum and fecal emulsion of student volunteers and in patients with urgent diseases, the most significant for abdominal surgery (median, interquartile range)

| Нозология | Число больных | Материал исследования | ЩФ мЕд/мл и мЕд/г | КЩФ мЕд/мл и мЕд/г |
|--|---------------|-----------------------|----------------------|--------------------|
| Группа сравнения (студенты-волонтеры) | n=18 | сыворотка | 105 (90,3-121,8) | 2,0 (1,3-2,0) |
| | | кал | 190,5 (173,0-221,8) | 3,0 (2,3-3,8) |
| Острый аппендицит неосложненный | n=16 | сыворотка | 196 (175,3-227,3) | 4,0 (2,8-5,0) |
| | | кал | 256,5 (199,5-317,5) | 5,0 (4,0-7,0) |
| Острый аппендицит флегмонозный | n=30 | сыворотка | 321 (287,8-363,3)* | 7,0 (5,3-8,0)* |
| | | кал | 406,5 (323,8-437,3)* | 10,0 (7,0-12,8)* |
| Острый аппендицит гангренозный | n=15 | сыворотка | 367 (343,5-453,5)* | 9,0 (8,0-10,5)* |
| | | кал | 424 (275,0-627,0)* | 12,0 (10,8-13,0)* |
| Аппендикулярный перитонит | n=10 | сыворотка | 451 (405,5-537,0)* | 12 (11,3-13,8)* |
| | | кал | 542 (312,8-704,5)* | 16,0 (10,8-21,3)* |
| Всего пациентов с острым аппендицитом | n=71 | сыворотка | 320 (217,0-397,5)* | 7 (5,0-10,0)* |
| | | кал | 384 (256,5-494,5)* | 10,0 (6,0-13,0)* |
| Острая странгуляционная тонкокишечная непроходимость | n=21 | сыворотка | 361 (196,0-420,0)* | 12 (8,0-12,0)* |
| | | кал | 575 (415,0-649,0)* | 21 (17,0-24,0)* |
| Острая обтурационная толстокишечная непроходимость | n=26 | сыворотка | 310 (208,0-389,5)* | 11 (8,3-13,8)* |
| | | кал | 550 (380,8-673,0)* | 16 (11,0-20,5)* |
| В том числе: Острая толстокишечная непроходимость опухолевого генеза | n=11 | сыворотка | 307 (221,0-485,5)* | 11 (8,5-15,0)* |
| | | кал | 550 (387,0-826,0)* | 16 (11,5-25,5)* |
| Всего пациентов с острой кишечной непроходимостью | n=47 | сыворотка | 325 (201,0-398,5)* | 11 (8,0-13,0)* |
| | | кал | 563 (382,5-656,5)* | 17 (12,5-23,0)* |
| Перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки | n=16 | сыворотка | 241,5 (150,3-330,3)* | 6 (4,8-7,3)* |
| | | кал | 460 (303,3-589,5)* | 12 (9,8-14,3)* |
| Ущемленная паховая грыжа | n=19 | сыворотка | 231 (143,5-259,5)* | 5 (4,0-5,0)* |
| | | кал | 420 (312,5-589,5) | 9 (7,5-9,0) |
| Всего больных | n=153 | сыворотка | 302 (195,0-392,0)* | 7 (5,0-11,0)* |
| | | кал | 417 (301,0-582,0)* | 11 (8,0-16,0)* |

Примечание: * – статистически достоверные различия с группой сравнения

Note: * – statistically significant differences with the comparison group

Более низкие по сравнению с ОКН значения характерны для пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки (ПЯ), однако по сравнению с группой сравнения уровни ЩФ составили 241,5 мЕд/мл или 247 % и 460 мЕд/г кала или 312 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 6 мЕд/мл или 238 % и 12 мЕд/г кала или 382 % (табл. 1, рис. 2).

Еще более низкие по сравнению с ОКН значения характерны для пациентов с ущемленными паховыми грыжами (УГ), однако по сравнению с группой сравнения уровни ЩФ составили 231 мЕд/мл или 220 % и 420 мЕд/г кала или 258 % (табл. 1, рис. 1), а для КЩФ соответственно 5 мЕд/мл или 237 % и 9 мЕд/г кала или 272 % (табл. 1, рис. 2).

Таким образом, максимальные цифры ЩФ в сыворотке, более, чем в 4 раза превышающие цифры в группе сравнения, характерны для АП (рис. 1). Максимальные цифры ЩФ в фекальной эмульсии,

почти в 3,5 раза превышающие цифры в группе сравнения, характерны для ОТКН ОГ (рис. 2).

Максимальные цифры КЩФ в сыворотке, в 6 раз превышающие цифры в группе сравнения, характерны для АП и всех вариантов ОКН (рис. 1). Максимальные цифры КЩФ в фекальной эмульсии, почти в 6,5 раз превышающие цифры в группе сравнения, характерны для ОСТКН. К значениям КЩФ у пациентов с тонкокишечной непроходимостью приближаются цифры у пациентов с ОТКН ОГ (рис. 2).

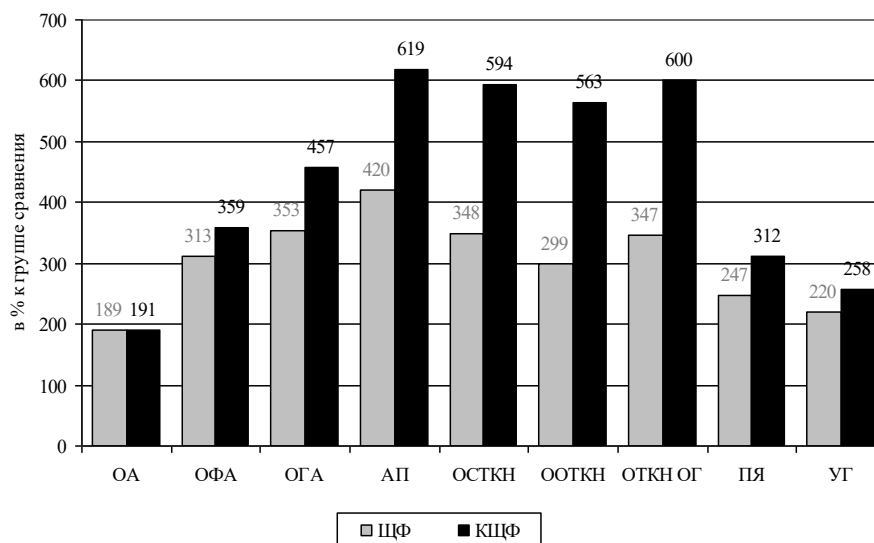


Рис. 1. Уровни щелочной фосфатазы и кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов при четырех вариантах острого аппендицита, трех вариантах острой кишечной непроходимости и больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и ущемленными паховыми грыжами относительно группы сравнения (%)

Fig. 1. The levels of alkaline phosphatase and intestinal alkaline phosphatase in the blood serum of patients with four types of acute appendicitis, three types of acute intestinal obstruction and patients with perforated gastric and duodenal ulcers and strangulated inguinal hernias relative to the comparison group (%)

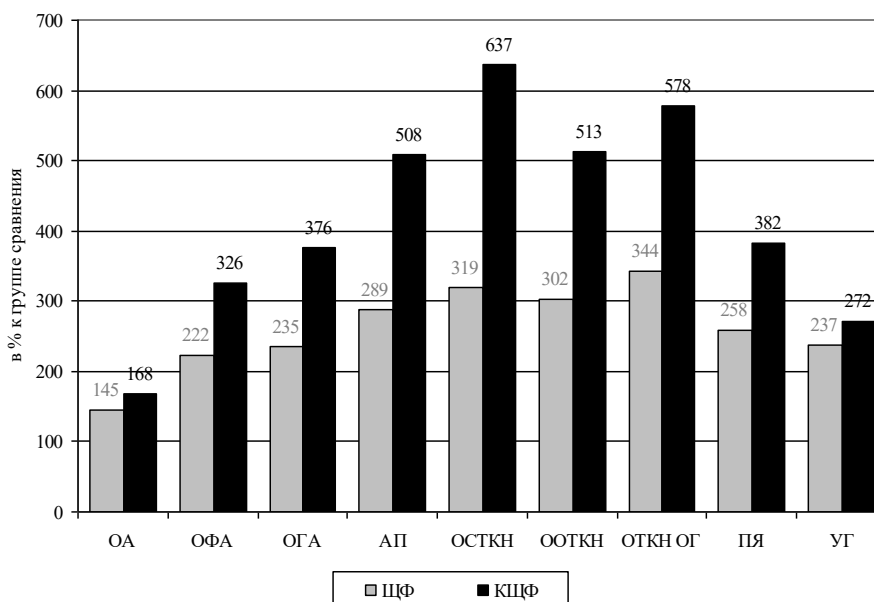


Рис. 2. Уровни щелочной фосфатазы и кишечной щелочной фосфатазы в каловой эмульсии пациентов при четырех вариантах острого аппендицита, трех вариантах острой кишечной непроходимости и больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и ущемленными паховыми грыжами относительно группы сравнения (%)

Fig. 2 The levels of alkaline phosphatase and intestinal alkaline phosphatase in the fecal emulsion of patients with four types of acute appendicitis, three types of acute intestinal obstruction and patients with perforated gastric and duodenal ulcers and strangulated inguinal hernias relative to the comparison group (%)

При всех изученных хирургических заболеваниях значения уровней ЩФ и КЩФ в кале были статистически значимо выше, чем значения их уровней в сыворотке, причем при неосложненном ОА достоверность различий между значениями уровней ЩФ в каловой эмульсии и значениями уровней ЩФ в сыворотке составило $p = 0,017$, а по КЩФ – $p = 0,019$.

При ОФА различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке по ЩФ составило $p = 0,013$, а по КЩФ значение p равнялось $0,0007$.

При ОГА различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке по ЩФ достоверно не отличались ($p = 0,368$), а по КЩФ значение $p = 0,015$.

При АП различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке по ЩФ достоверно не отличались ($p = 0,396$), а по КЩФ значение $p = 0,0009$.

При ОСТКН различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке по ЩФ составило $p = 0,005$, а по КЩФ значение $p = 0,00001$.

При ООТКН различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке по ЩФ составило $p = 0,0002$, а по КЩФ значение $p = 0,001$.

При ОТКН ОГ различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке по ЩФ составило $p = 0,023$, а по КЩФ значение $p = 0,026$.

Максимальные различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке выявлены при ПЯ (по ЩФ составило $p = 0,002$, а по КЩФ значение $p = 0,00001$) и при УГ (различие между значениями уровней в каловой эмульсии и значениями уровней в сыворотке по ЩФ составило $p = 0,001$, а по КЩФ значение $p = 0,00006$).

Доля КЩФ от общего содержания ЩФ в норме не превышает 2 %. По нашим данным у 18 волонтеров из группы сравнения отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 1,9 %, а в каловой эмульсии 1,6 %.

Даже при неосложненном ОА отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови превысило 2,04 %, а в каловой эмульсии поднялось до 1,8 % (рис. 3).

При ОФА отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 2,2 %, а в каловой эмульсии поднялось до 2,5 % (рис. 3).

При ОГА отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 2,5 %, а в каловой эмульсии поднялось до 2,83 % (рис. 3).

При АП отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 2,7 %, а в каловой эмульсии приближается к 3 % (рис. 3).

При ОСТКН отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 3,32 %, а в каловой эмульсии поднялось до 3,65 % (рис. 3).

При ООТКН отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 3,55 %, а в каловой эмульсии подошло к величине 3 % (рис. 3). Таким образом ОСТКН цифры показателей активности КЩФ/ЩФ в каловой эмульсии выше значений в сыворотках, а при ООТКН, наоборот – показатели активности КЩФ/ЩФ в сыворотках выше значений в каловой эмульсии.

При ОТКН ОГ отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 3,58 %, а в каловой эмульсии только 2,91 % (рис. 3).

Для пациентов с ПЯ характерно отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови равное 2,5 %, а в каловой эмульсии только 2,6 % (рис. 3).

При УГ отношение показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови составило 2,34%, а в каловой эмульсии только 2,14%, что приближается к значениям группы сравнения (рис. 3).

Таким образом, максимальные цифры отношения показателей активности КЩФ/ЩФ в сыворотках крови характерны для толстокишечной ОКН, включая ОТКН ОГ (рис. 3). А максимальные цифры ЩФ в фекальной эмульсии характерны для тонкокишечной ОКН (рис. 3).

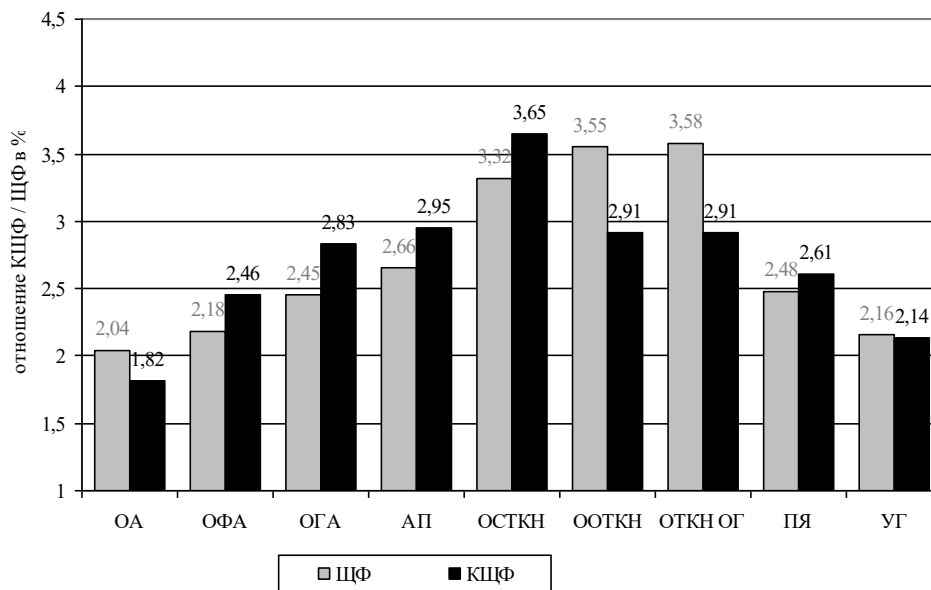


Рис. 3. Отношение уровней КЩФ/ЩФ в сыворотках крови и каловой эмульсии пациентов при четырех вариантах острого аппендицита, трех вариантах острой кишечной непроходимости и больных с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки и ущемленными паховыми грыжами
Fig. 3. The ratio of ALP/IAP levels in blood serum and fecal emulsion of patients with four types of acute appendicitis, three types of acute intestinal obstruction and patients with perforated gastric and duodenal ulcers and strangulated inguinal hernias relative to the comparison group (%)

Из литературных данных известно, что для КЩФ основным местом синтеза является слизистая оболочка тонкой кишки, и что активность ЩФ при острых и хронических заболеваниях кишечника повышается за счет кишечной изоформы этого фермента и в основном происходит в мембране щеточной каемки в проксимальном отделе кишечника (а именно, в двенадцатиперстной и тощей кишке) [10].

Таким образом, полученные нами данные подтвердили, что заболевания дистальных отделов кишечника приводят к более выраженному увеличению активности КЩФ, чем заболевания проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта, однако высокие цифры КЩФ при изученных нами urgentных абдоминальных хирургических заболеваниях не исключают и других функций этого изофермента ЩФ, например участие КЩФ в транслокации хирургической инфекции при перитоните из просвета кишечника в брюшную полость [5, 6].

Заключение. Основные функции щелочной фосфатазы связаны с процессами общего метаболизма. Однако, за последнее время для общей щелочной фосфатазы и ее изофермента кишечной щелочной фосфатазы открыто множество новых неметаболических функций, в частности участие в инфекционном процессе при абдоминальной хирургической инфекции

Что касается изофермента кишечной щелочной фосфатазы, то его максимальная активность в сыворотке характерна для аппендикулярного перитонита и всех групп пациентов с острой кишечной непроходимостью, а в фекалиях высокие цифры кишечной щелочной фосфатазы помимо перечисленных групп, характерны также для пациентов с перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом самые максимальные цифры кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке характерны для аппендикулярного перитонита, а в кале – для тонкокишечной непроходимости.

Установлено, что активность кишечной щелочной фосфатазы сыворотки крови у пациентов с неосложненными формами острого аппендицита составляет 4 Ед/л, а в фекальной эмульсии 5 мЕд/г кала. При флегмонозном остром аппендиците активность кишечной щелочной фосфатазы составляет 7 Ед/л и 10 мЕд/г кала, а отношения уровня кишечной щелочной фосфатазы к уровню щелочной фосфатазы составляет 2,5 %, при гангренозном аппендиците – 9 Ед/л, 12 мЕд/г кала и отношение – 2,8 %, а при перфоративно-гангренозном остром аппендиците с развитием распространенного гнойного перитонита уровни кишечной щелочной фосфатазы составляют в сыворотке 12 Ед/л, в кале 16 мЕд/г и отношение – 3,0 %. При острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости уровни кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке 12 Ед/л, в кале 21 мЕд/г и отношение – 3,3%. При obturatorной

толстокишечной непроходимости, в том числе при острой толстокишечной непроходимости опухолевого генеза 11 Ед/л, 16 мЕд/г и 3,6%. Максимальные цифры кишечной щелочной фосфатазы в сыворотке, в 6 раз превышающие цифры в группе сравнения, характерны для аппендикулярного перитонита и всех вариантов острой кишечной непроходимости. А максимальные цифры кишечной щелочной фосфатазы в фекальной эмульсии, почти в 6,5 раз превышающие цифры в группе сравнения, характерны для странгуляционной тонкокишечной непроходимости.

Высокие цифры отношения уровней кишечной щелочной фосфатазы и щелочной фосфатазы выявлены нами в сыворотке только у пациентов с острой странгуляционной тонкокишечной непроходимостью, а в фекальной эмульсии – у всех пациентов с острой кишечной непроходимостью. Таким образом, высокие цифры кишечной щелочной фосфатазы предполагают участие этого изофермента не только в процессах энергетического кругооборота в кишечной стенке, но и в процессах транслокации инфекционного процесса из просвета кишки в брюшную полость при острой абдоминальной хирургической патологии. А тест на кишечную щелочную фосфатазу может иметь важное значение при острой абдоминальной хирургической патологии.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список литературы

1. Затевахин И. И., Кириенко А. И., Кубышкин В. А. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство. Краткое издание. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 912 с.
2. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. Перитонит: Практическое руководство. М. : Литтерра, 2006. 208 с.
3. Гольбрайх В. А., Маскин С. С., Матюхин В. В. Внутривнутрибрюшная гипертензия у больных с осложненной хирургической патологией органов брюшной полости. Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2020. 124 с.
4. Кчибеков Э. А., Луцева О. А., Мусагалиев А. А., Калиев А. В., Масленников И. Р. Разработка технологии дифференциальной диагностики абдоминальной хирургической патологии // Фармацевтические науки: от теории к практике : мат-лы Заочной научно-практической конференции с международным участием: (г. Астрахань, 25 ноября 2016 г.). Астрахань: Астраханский государственный университет, 2016. С. 209–211.
5. Мусагалиев А. А., Кчибеков Э. А., Зурнаджянц В. А., Луцева О. А., Коханов А. В. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 56.
6. Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Мусагалиев А. А., Коханов А. В. Способ диагностики абдоминальной хирургической инфекции // В сборнике: Нестираемые скрижали: Сепсис et cetera. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Из-во ЯГМУ, Ярославль. 2020. С. 374–376.
7. Заривчацкий М. Ф., Волков А. Г., Коробов В. П. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций // Пермский медицинский журнал. 2013. Т. 30, № 2. С. 130–140.
8. Дибиров М. Д., Хачатрян Н. Н., Исаев А. И., Карсотьян Г. С., Алимова Э. Э., Костюк Е. А. Новые возможности антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций, вызванных полирезистентной микробной флорой // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 12. С. 74–83.
9. Гельфанд Б. Р., Белоцерковный Б. З., Попов Т. В. Пути оптимизации антимикробной терапии абдоминальных хирургических инфекций в условиях роста антибиотикорезистентности // Инфекции в хирургии. 2015. Т. 13, № 2. С. 36–47.
10. Луцева О. А., Зурнаджянц В. А., Кчибеков Э. А., Мусагалиев А. А., Коханов А. В. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2018. № 1. С. 54–55.

11. Фадеева Н. А., Корнеева И. А., Князев О. В., Парфенов А. И. Биомаркеры активности воспалительных заболеваний кишечника // *Терапевтический архив*. 2018. № 12. С. 107–111.
12. Чурляев Ю. А., Прокопенко Ю. Д., Карташян Л. С. Значение белков острой фазы воспаления в диагностике тяжести состояния при септических и гнойных процессах // *Детская хирургия*. 2012. Т. 15, № 5. С. 80–82.
13. Ефимцева Э. А., Челпанова Т. И. Щелочная фосфатаза: участие в детоксикации бактериального эндотоксина // *Успехи современной биологии*. 2015. Т. 135, № 3. С. 279–296.
14. Мусатов О. В., Зурнаджан С. А., Коханов А. В. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12, № 2. С. 63–69.
15. Goldberg R. F., Austen W. G., Zhang X., Munene G., Mostafa G., Biswas S., McCormack M., Eberlin K. R., Nguyen J. T., Tatlidede H. S., Warren H. S., Narisawa S., Millán J. L., Hodin R. A. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. Vol. 105, no. 9. P. 3551–3556. doi.org/10.1073/pnas.0712140105.
16. Millán J. L. Mammalian alkaline phosphatases: from biology to applications in medicine and biotechnology. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. RGA, 2006. 337 p. doi: 10.1002/3527608060.
17. Асфандияров Р. И., Лазько А. Е., Коханов А. В. Изомеры щелочной фосфатазы и остеогенез // *Морфология*. 2002. Т. 121. № 2-3. С. 13.
18. Коханов А. В., Сухарев А. Е., Ямпольская И. С., Кривенцев Ю. А., Луцева О. А. Плацентарная щелочная фосфатаза и научное наследие профессора Р.И. Асфандиярова // *Астраханский медицинский журнал*. 2013. Т. 8, № 1. С. 133–137.
19. Millan J. L., Whyte M. P. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia // *Calcified tissue international*. 2016. Vol. 98 (4). P. 398–416. doi: 10.1007/S00223-015-0079-1.
20. Peters E., van Elsas A., Heemskerk S., Jonk L., van der Hoeven J., Arend J., Masereeuw R., Pickkers P. Alkaline phosphatase as a treatment of sepsis-associated acute kidney injury // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2013. Vol. 344, no. 1. P. 2–7. doi: 10.1124/jpet.112.198226.
21. Дуйко В. В., Сазыкина У. А., Лазарева Е. Н., Дегтярев О. В. Динамика щелочной фосфатазы и остазы у больных лепрой // *Инфекционные болезни*. 2015. Т. 13, № 1. С. 116.
22. Orimo H. The mechanism of mineralization and role of alkaline phosphatase in health and disease // *Journal of Nippon Medical School*. 2010. Vol. 77, no. 1. P. 4–12. doi: 10.1272/jnms.77.4.
23. Николаев А. А. Структура и функции плацентарной щелочной фосфатазы (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2015. № 3. С. 24–29. doi: 10.17116/repro201521324-29.
24. Fiechter D. Alkaline Phosphatase: mechanism of action and implication for the treatment of LPS-mediated diseases. Ed. D. Fiechter. Utrecht, The Netherlands: Utrecht University, 2007. 128 p.
25. Geddes K., Philpott D. J. A new role for intestinal alkaline phosphatase in gut barrier maintenance // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 135, no. 1. p. 8–12. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.006.
26. Lalles J. P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects // *Nutrition reviews*. 2014. Vol. 72, no. 2, P. 82–94. doi: http://dx.doi.org/10.1111/nure.12082.
27. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М. : Медиа Сфера, 2002. 312 с.

References

1. Zatevakhin I. I., Kirienko A. I., Kubyshkin V. A. Abdominal surgery. National Guide. Short edition. Moscow : GEOTAR-Media; 2016. 912 p. (In Russ.).
2. Savelyev V. S., Gelfand B. R., Filimonov M. I. Peritonitis: A Practical Guide. Moscow : Litterra; 2006. 208 p. (In Russ.).
3. Gol'braykh V. A., Maskin S. S., Matyukhin V. V. Intra-abdominal hypertension in patients with complicated surgical pathology of the abdominal organs. Publishing house of Volgograd State Medical University: Volgograd; 2020. 124 p. (In Russ.).
4. Kchibekov E. A., Lutseva O. A., Musagaliev A. A., Kaliev A. V., Maslennikov I. R. Development of technology for differential diagnosis of abdominal surgical pathology. Materials of the correspondence scientific and practical conference with international participation: "Pharmaceutical sciences: from theory to practice" (Astrakhan, November 25, 2016). Astrakhan: Astrakhan State University; 2016: 209–211. (In Russ.).
5. Musagaliev A. A., Kchibekov E. A., Zurnadzhlyants V. A., Lutseva O. A., Kokhanov A. V. Comparative efficacy of some modern biochemical markers in assessing the severity of peritonitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2018. (1): 56. (In Russ.).
6. Zurnadzhlyants V. A., Kchibekov E. A., Musagaliev A. A., Kokhanov A. V. A method for diagnosing abdominal surgical infection. In the collection: Indelible records: Sepsis et cetera. Collection of materials of the conference of the Association of General Surgeons dedicated to the anniversary of the Department of General Surgery of the YSMU. Yaroslavl : Publishing house of YSMU; 2020: 374–376. (In Russ.).
7. Zarivchatsky M. F., Volkov A. G., Korobov V. P. Antimicrobials in the treatment of abdominal surgical infections. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2013; 30 (2): 130–140. (In Russ.).

8. Dibirov M. D., Khachatryan N. N., Isaev A. I., Karsotyan G. S., Alimova E. E., Kostyuk E. A. New possibilities of antibacterial therapy of intra-abdominal infections caused by multiresistant microbial flora. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2019; (12): 74–83. (In Russ.).
9. Gelfand B. R., Belotserkovny B. Z., Popov T. V. Ways of optimizing antimicrobial therapy of abdominal surgical infections in conditions of increasing antibiotic resistance. *Infektsii v khirurgii = Infections in surgery*. 2015; 13 (2): 36–47. (In Russ.).
10. Lutseva O. A., Zurnadzhyants V. A., Kchibekov E. A., Musagaliev A. A., Kokhanov A. V. Possibilities of serum indicator enzymes in the differential diagnosis of atypical forms of acute appendicitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii = Bulletin of surgical gastroenterology*. 2018; (1): 54–55. (In Russ.).
11. Fadeeva N. A., Korneeva I. A., Knyazev O. V., Parfenov A. I. Biomarkers of inflammatory bowel disease activity. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018; (12): 107–111. (In Russ.).
12. Churlyayev Yu. A., Prokopenko Yu. D., Kartashyan L. S. Importance of proteins of the acute phase of inflammation in the diagnosis of the severity of the condition in septic and purulent processes. *Detskaya khirurgiya = Children's surgery*. 2012; 15 (15): 80–82 (In Russ.).
13. Efimtseva E. A., Chelpanova T. I. Alkaline phosphatase: participation in the detoxification of bacterial endotoxin. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in modern biology*. 2015; 135 (3): 279–296. (In Russ.).
14. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V. Activity of blood serum alkaline phosphatase depending on the type of operation for wounds of the liver, spleen and kidney in the experiment. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (2): 63–69. (In Russ.).
15. Goldberg R. F., Austen W. G., Zhang X., Munene G., Mostafa G., Biswas S., McCormack M., Eberlin K. R., Nguyen J. T., Tatlidede H. S., Warren H. S., Narisawa S., Millán J. L., Hodin R. A. Intestinal alkaline phosphatase is a gut mucosal defense factor maintained by enteral nutrition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105 (9): 3551–3556. doi.org/10.1073/pnas.0712140105.
16. Millán J. L. Mammalian alkaline phosphatases: from biology to applications in medicine and biotechnology. Weinheim, Germany, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. RgaA; 2006. 337 p. doi: 10.1002/3527608060.
17. Asfandiyarov R. I., Lazko A. E., Kokhanov A. V. Alkaline phosphatase isomers and osteogenesis. *Morfologiya = Morphology*. 2002; 121 (2-3): 13. (In Russ.).
18. Kokhanov A. V., Sukharev A. E., Yampolskaya I. S., Kriventsev Yu. A., Lutseva O. A. Placental alkaline phosphatase and the scientific legacy of Professor R.I. Asfandiyarova. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2013; 8 (1): 133–137. (In Russ.).
19. Millan J. L., Whyte M. P. Alkaline phosphatase and hypophosphatasia. *Calcified tissue international*. 2016; 98 (4): 398–416. doi: 10.1007/S00223-015-0079-1.
20. Peters E., van Elsas A., Heemskerk S., Jonk L., van der Hoeven J., Arend J., Masereeuw R., Pickkers P. Alkaline phosphatase as a treatment of sepsis-associated acute kidney injury. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2013; 344 (1): 2–7. doi: 10.1124/jpet.112.198226.
21. Duiko V. V., Sazykina U. A., Lazareva E. N., Degtyarev O. V. Dynamics of alkaline phosphatase and ostases in patients with leprosy. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases*. 2015; 344 (1): 116. (In Russ.).
22. Orimo H. The mechanism of mineralization and role of alkaline phosphatase in health and disease. *Journal of Nippon Medical School*. 2010; 77 (1): 4–12. doi: 10.1272/jnms.77.4.
23. Nikolaev A. A. Structure and functions of placental alkaline phosphatase (literature review). *Problemy reproduksii = Problems of reproduction*. 2015; 3: 24–29. doi: 10.17116/repro201521324-29 (In Russ.).
24. Fiechter D. Alkaline Phosphatase: mechanism of action and implication for the treatment of LPS-mediated diseases Ed. D. Fiechter. Utrecht, The Netherlands: Utrecht University; 2007. 128 p.
25. Geddes K., Philpott D. J. A new role for intestinal alkaline phosphatase in gut barrier maintenance. *Gastroenterology*. 2008; 135 (1): 8–12. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.006.
26. Lalles J. P. Intestinal alkaline phosphatase: novel functions and protective effects. *Nutrition reviews*. 2014; 72 (2): 82–94. doi: http://dx.doi.org/10.1111/nure.12082.
27. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs Statistica. Moscow : Media Sphere; 2002. 312 p. (In Russ.).

Информация об авторах

В.С. Чукарев, аспирант кафедры детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: vlasad@list.ru.

А.А. Жидовинов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru

А.В. Коханов, доктор медицинских наук, профессор кафедры химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kokhanov@mail.ru

О.А. Луцева, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: oksjarikova@mail.ru.

Information about the authors

V.S. Chukarev, Postgraduate Student, Department of Pediatric Surgery, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: vlasad@list.ru.

A.A. Zhidovinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: zhidovinov.aleksey2014@yandex.ru.

A.V. Kokhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kokhanov@mail.ru.

O.A. Lutseva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: oksjarikova@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 01.07.2022; одобрена после рецензирования 23.07.2022; принята к публикации 22.12.2022.

The article was submitted 01.07.2022; approved after reviewing 23.07.2022; accepted for publication 22.12.2022.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.381-002-02:618.5/-089.888

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.137.144

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПЕРИТОНИТОМ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Абакар Шевкетович Дабузов

Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

Аннотация. В статье представлено описание двух клинических случаев выполнения органосохраняющих операций при расхождении швов на матке после кесарева сечения и развитии перитонита. Обоснована возможность проведения органосохраняющей технологии при отсутствии симптомов полиорганной недостаточности. Предложен способ проведения операции метропластики с применением в послеоперационном периоде модифицированного метода лимфотропной терапии. Представлен благоприятный катамнез прооперированных родильниц.

Ключевые слова: акушерский перитонит, расхождение шва на матке, кесарево сечение, метропластика, лимфотропная терапия

Для цитирования: Дабузов А. Ш. Клинические случаи сохранения репродуктивной функции у женщин с перитонитом после кесарева сечения. Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 137–144. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.137.144.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

CASES OF PRESERVATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH PERITONITIS AFTER CESAREAN SECTION

Abakar Sh. Dabusov

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Abstracts. The article describes two clinical cases of performing organ-preserving operations with the dehiscence of sutures on the uterus after cesarean section and the development of peritonitis. The possibility of organ-preserving technology in the absence of symptoms of multiple organ failure is substantiated. A method of performing a metroplasty operation with the use of a modified method of lymphotropic therapy in the postoperative period is proposed. A favorable catamnesis of operated maternity hospitals is presented.

Keywords: obstetric peritonitis, uterine suture dehiscence, cesarean section, metroplasty, lymphotropic therapy

For citation: Dabusov A. Sh. Cases of preservation of reproductive function in women with peritonitis after cesarean section. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 137–144. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.137.144. (In Russ.).

Одной из актуальных проблем современного акушерства остаются гнойно-воспалительные осложнения (ГВО) после операции кесарева сечения. Несмотря на применение антибиотикопрофилактики, комплексное лечение с использованием эфферентных технологий, снижения частоты послеродовых ГВО в последние годы не отмечается, они по-прежнему имеют существенный вес среди причин материнской заболеваемости и смертности [1].

Акушерский перитонит – одно из наиболее грозных инфекционных осложнений послеродового периода. Источником инфекции в большинстве случаев является матка (хориоамнионит в родах, послеродовый эндометрит, расхождение швов на матке после кесарева сечения). Возросшая частота

оперативных вмешательств в акушерской практике повлекла за собой и увеличение числа осложнений послеоперационного и послеродового периода. Именно кесарево сечение, частота которого достигает 30-35 % и продолжает расти, является главной причиной перитонита [1, 2]. Вследствие этого, ранняя диагностика и комплексное лечение послеоперационных ГВО с применением современных технологий имеют определяющее значение в снижении частоты и благоприятном исходе заболевания [3, 4].

Важная роль матки в качестве входных ворот инфекции определяется наличием в ней сгустков крови и остатков децидуальной ткани, являющихся благоприятной средой для роста микроорганизмов [5]. Кроме того, послеродовая матка обладает большой поверхностью для резорбции бактериальных и тканевых токсинов, а особенности ее кровообращения содействуют массивному поступлению бактериальной флоры и токсинов в кровеносное русло. В результате эндометрита имеется риск формирования несостоятельности рубца на матке, что в последующем является причиной развития перитонита и сепсиса [6, 7, 8].

Внедрение в акушерство и гинекологию эхографии и гистероскопии открыло новые возможности для диагностики и определения лечебной тактики при послеродовых инфекционных осложнениях. Наиболее достоверным методом диагностики послеродового эндометрита и несостоятельности швов на матке после кесарева сечения является гистероскопия, позволяющая выявить осложнение и начать соответствующую терапию. В большинстве случаев при адекватном лечении эндометрит после кесарева сечения разрешается положительно [9].

Однако, у ряда больных гнойный процесс в матке принимает затяжное торпидное течение, приводит к развитию некроза миометрия в области швов на матке с расхождением краев раны, а это в свою очередь заканчивается радикальной операцией по удалению источника инфекции - матки.

Опыт показывает, что основным методом лечения перитонита на фоне несостоятельности швов на матке по-прежнему остается хирургический в объеме органосохраняющих операций [5]. Выполнение таких операций у женщин фертильного возраста нарушает социальную адаптацию больных, приводит к неблагоприятным отдаленным последствиям, связанным с формированием постгистерэктомического синдрома и других осложнений, обусловленных лишением женщин выполнения репродуктивной функции. Имеются лишь единичные публикации органосохраняющих операций при ГВО после кесарева сечения [10, 11, 12]. В связи с этим успешные попытки лечения ГВО с сохранением репродуктивной функции могут представлять определенный клинический интерес. Приведем несколько таких клинических случаев из нашей практики.

Случай 1. Пациентка А. 20 лет, находилась на стационарном лечении Республиканского перинатального центра г. Махачкалы с 21.05.2017 г. по 15.06.2017 г. с диагнозом: Беременность первая, 39-40 недель. Узкий таз I ст., гестационная анемия средней степени, крупный плод.

Анамнез: менструальная функция не нарушена. Пациентка замужем, брак I. Данная беременность первая, на диспансерном учете с 9 недель. В женской консультации обследована полностью, амбулаторно получала фолиевую кислоту, аскорутин, фенюльс и витаминный комплекс. При сроке беременности 20 недель выявлена генитальная инфекция – герпес, хламидии и токсоплазмозы, по поводу чего получала лечение – виферон по 0,5 4 мл раза в день в течение 7 дней. Госпитализирована в Перинатальный центр заблаговременно в 39 недель на плановое оперативное родоразрешение.

Через трое суток от момента госпитализации в отделении патологии у беременной отошли густые зеленые околоплодные воды, родовой деятельности не было. Окружность живота 100 см, высота дна матки 39 см, матка слегка возбудима при пальпации. При вагинальном исследовании обнаружено: влагалище нерожавшей, шейка матки длиной 2,5 см, неравномерно размягчена, цервикальный канал пропускает 1 палец. Оценка по Бишоп составила 2–3 балла. Плодного пузыря нет, предлежащая головка подвижная над входом в малый таз. Мыс крестца достижим, истинная конъюгата 10 см. Подтекают зеленые околоплодные воды в умеренном количестве, амниотест положителен. Выставлен диагноз: Беременность 39-40 недель, общеравномерно суженный таз I степени, анемия легкой степени, преждевременное излитие околоплодных вод, крупный плод. Произведено УЗИ, в результате которого обнаружен один плод в головном предлежании, БПР – 96, плацента по передней стенке матки ближе к дну, вод практически нет, сердцебиение плода 110-120 ударов в минуту. При доплерометрии выявлено нарушение кровотока I ст. в сосудах пуповины. По данным КТГ установлен сомнительный тип кривой.

В связи с обнаруженным под эпидуральной аналгезией произведена операция кесарева сечения по показаниям: доношенная беременность, общеравномерно суженный таз I степени, крупный плод, хроническая гипоксия плода, преждевременное излитие околоплодных вод. Извлечен плод массой 4000 г, ростом 54 см с оценкой по Апгар 6–7 баллов, задние воды зеленые, густые. Послед удален

потягиванием за пуповину. Плацента размерами 16×12×5 см, отечная, оболочки зеленые. Общая кровопотеря во время операции составила 750 мл. Произведено орошение полости матки и брюшной полости диоксидином 10 мл. Разрез на матке восстановлен однорядным викриловым швом с последующей перитонизацией за счет pl. vesico-uterinae викрилом. Матка сократилась хорошо. Продолжительность операции составила 55 минут.

В послеоперационном периоде родильница получала инфузионную, антибактериальную (цефазолин и гентамицин), утеротоническую и общеукрепляющую терапию. Однако, несмотря на это, на 3-й день у нее отмечалась гипертермия до 38-39° С с ознобом. Состояние больной расценено как средней тяжести. Кожные покровы были бледными, пульс – 100 ударов в минуту, ритмичный, язык влажный, АД 110/70 мм рт.ст. Живот умеренно вздут, болезненный по ходу шва, матка умеренно болезненная, дно на 3 п/п ниже пупка. Перистальтика кишечника ослаблена. Стула не было, диурез адекватный. Проведено вагинальное исследование, при котором было установлено, что влагалище нерожавшей женщины, шейка матки мягковатая, сформирована, цервикальный канал пропускает 2 пальца, матка размером до 13-14 недель беременности, резко болезненная в области послеоперационного шва, определяется инфильтрация паравезикальной клетчатки. Выделения мажущие кровянисто-мутные с ихорозным запахом. Придатки не пальпируются из-за болезненности передней брюшной стенки. На УЗИ малого таза: в малом тазу незначительное количество жидкости. Матка до 13 недель, переднезадний размер 80 мм, продольный 110 мм, в полости эхогенные включения до 22 мм. В зоне рубца неровность его контуров и ниши.

Лабораторные показатели указывали на воспалительную реакцию организма на фоне анемии: гемоглобин 84 г/л, гематокрит 28 %, СОЭ 50 мм/час, лейкоциты $12,4 \times 10^{12}$, тромбоциты 210 тыс. в 1 мкл, общий белок 47 г/л, фибриноген 3,8 г/л, протромбиновый индекс 92 %, С-реактивный белок 88 г/л, прокальцитонин 1,8 нг/мл.

Выставлен диагноз: «3-и сутки после операции кесарева сечения, метроэндометрит, несостоятельность швов на матке?»

С диагностической целью произведена гистероскопия, в результате которой выявлен дефект послеоперационного рубца на протяжении 3,5–4 см, провисание ниток, инфильтрация швов, между швами скопления густого гноя.

В связи с обнаруженным решено произвести релапаротомию и гистерэктомию, о чем было сообщено пациентке. Соглашаясь на операцию, пациентка категорически настаивала на сохранении органа, мотивируя это риском распада семьи и другими неблагоприятными последствиями для нее и ее ребенка.

После кратковременной инфузионной подготовки произведена релапаротомия. При ревизии брюшной полости обнаружено: матка размерами до 12 недель беременности, розового цвета, тонус ее сохранен, придатки без особенностей, отмечается выраженная инфильтрация паравезикальной и парацервикальной клетчатки. В центре послеоперационного рубца на матке имеется расхождение швов, гнойные налеты и фибринные пленки. Сквозь швы из полости матки вытекает серозно-гнойная жидкость. В брюшной полости имеется скопление около 400 мл серозно-гнояной жидкости. Сальник частично припаян к передней стенке матки в зоне операции. Учитывая молодой возраст родильницы, наличие только одного ребенка и требование женщины сохранить матку, произведена органосохраняющая операция: освобождение матки от сальника с частичной его резекцией. Мочевой пузырь отсепарован вниз до верхней трети влагалища, некротические ткани разреза на матке иссечены в пределах здоровой ткани. Полость матки обработана диоксидином, а разрез ушит первым рядом из отдельных узловых мышечно-мышечных швов и вторым рядом- непрерывным серозно-мышечным швом. Использовался синтетический рассасывающийся шовный материал. Перитонизация не произведена из-за выраженной инфильтрации пузырно-маточной связки. В мышцу матки введен цефазолин 1,0 мл. Туалет брюшной полости, брюшная полость дренирована через подвздошные области по одному дренажу с каждой стороны. Общая кровопотеря во время операции составила 310 мл.

Макропрепарат: удаленные ткани миометрия размерами 10×1,5 см и 9×1,5 см с некротическими изменениями и гноем. Гистологическое заключение: гладкомышечная ткань с массивным лимфоплазмочитарным воспалением, инфильтратом с примесью нейтрофилов, очагами кровоизлияний, участками некроза, пропитанных лейкоцитами (гной).

В послеоперационном периоде родильница получала комплексную терапию, включающую инфузии солевых и белоксодержащих растворов в объеме до 2,5 л в первые двое суток, а также лимфотропную терапию в виде инъекций тиенама в разовой терапевтической дозе в течение 7 дней.

Методика проведения лимфотропной терапии заключалась во введении антибиотика в локальные лимфатические узлы. Для этого на нижнюю треть бедра накладывалась манжета от тонометра, в которой создавалось давление 44–55 мм рт.ст. Затем подкожно в подколенную область в зону медиальных лимфатических узлов вводился раствор (5 мл), состоящий из лидазы (32 ЕД), новокаина и антибиотика, а через 5 минут в ту же иглу вводились другие медикаменты, воздействующие на очаг воспаления (тимоген и никотиновая кислота по 0,5 мл). Манжета на ноге оставалась в течение 30 мин. После ее снятия проводилось лазерное облучение паховых лимфатических узлов в среднем в течение 100–120 с. Курс лечения составлял 7–10 дней по 1-й процедуре в день.

На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось, отмечалось постепенное снижение интоксикационного синдрома, что сопровождалось постепенной нормализацией лабораторных показателей (табл. 1). Родильница выписана домой на 21-й день в удовлетворительном состоянии.

Таблица 1. Динамика клинических, объективных и лабораторных данных у пациентки А. после органосохраняющей операции

Table 1. Dynamics of clinical, objectives and laboratories findings of Patient A. after relaparotomy

| Параметры | 1 сутки | 3 сутки | 7 сутки | Перед выпиской |
|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| Общее состояние | тяжелое | средней тяжести | удовлетворительное | – |
| Болевой синдром | выраженный | умеренно выраженный | нет | – |
| Температура | 39°C | 37,4°C | 36,9°C | – |
| Пульс | 120 | 100 | 88 | – |
| АД | 100/60 | 120/70 | 120/80 | – |
| Лейкоцитоз | 16,2×10 ⁹ /л | 10×10 ⁹ /л | 8,2×10 ⁹ /л | в норме |
| СОЭ | 67 мм/час | 52 мм/час | 42 мм/час | 38 мм/час |
| Общий белок | 49 г/л | 48 г/л | 56 г/л | 58 г/л |
| Фибриноген | 6,2 г/л | 5,8 г/л | 4,8 г/л | в норме |
| Протромбиновый индекс | 90 % | 100 % | 86 % | – |
| Гемоглобин | 94 г/л | 92 г/л | 90 г/л | – |
| Тромбоциты | 210 тыс. в 1 мкл | 199 тыс. в 1 мкл | 230 тыс. в 1 мкл | – |
| Гематокрит | 29% | 30% | 29% | – |

Катамнез: Данная пациентка через 3 года вновь забеременела, прооперирована в сроке 38 недель в плановом порядке. Извлечен плод массой 3600 г, ростом 52 см с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Во время операции отмечался умеренный спаечный процесс в области послеоперационного рубца. Рубец был состоятельным. Послеоперационный период протекал гладко, выписана домой на 8 суток в удовлетворительном состоянии.

Случай 2. Пациентка Ш. 25 лет, находилась на стационарном лечении Республиканского перинатального центра г. Махачкалы Республики Дагестан с 28.06.2017 г. по 16.07.2017 г.

Диагноз: Беременность 39–40 недель, преждевременное излитие околоплодных вод, крупный плод, анемия легкой степени.

Анамнез: Замужем с 24 лет. Менструации с 14 лет, по 4–5 дней умеренно болезненные, через 28 дней. Перенесенные экстрагенитальные заболевания отрицает. Беременность первая. На диспансерный учет встала в 8 недель, в женской консультации обследована полностью. При сроке 8 недель перенесла герпес-вирусную инфекцию. Получала витамины, фолиевую кислоту, аскорутин и клион Д. При сроке беременности 20 недель выявлена вирусная инфекция во влажной биотопе: цитомегаловирус и герпес. Получала лечение вифероном по 500 тысяч ЕД, 4 раза в день (per rectum) в течение недели и интравагинально 10 дней клион Д, а также дополнительно фолиевую кислоту и аскорутин.

Поступила в стационар 28.06.2007 г. при сроке беременности 38 недель в связи с преждевременным излитием околоплодных вод. Начата индукция родовой деятельности окситоцином, которая длилась 4 часа, без эффекта. Безводный период к этому времени составил 9 часов. В связи с этим решено произвести операцию кесарева сечения. Извлечен плод массой 4300 г с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов. Обращала на себя внимание плацента больших размеров, которая достигала 20×16×6 см с множественными участками петрификатов. Разрез на матке ушит однорядным непрерывным

швом, перитонизация за счет pl. vesico-uterinae. Использован шовный материал капроаг. Кровопотеря во время операции составила 800 мл, продолжительность операции – 35 минут. Ребенок умер на 4 сутки от острой сердечной недостаточности, обусловленной врожденным пороком сердца.

В послеоперационном периоде родильница получала инфузионную, антибактериальную, утеротоническую и общеукрепляющую терапию. На 2-е сутки отмечались гипертермия до 38° С, вздутие живота и боли по ходу послеоперационной раны. Несмотря на проводимую терапию, жалобы на боли внизу живота, слабость и лихорадка сохранялись. На 4-е сутки послеоперационного периода выполнено вагинальное исследование, в результате которого установлено, что влагалище нерожавшей женщины, шейка сформирована, цервикальный канал свободно пропускает один палец. Матка размером 15 недель, болезненная, мягковатой консистенции, придатки не пальпируются. Выделения мажущие, кровянистые. По данным УЗИ полость матки расширена до 25 мм, в ней гиперэхогенные включения (взвесь). Лабораторные данные указывали на анемию и воспалительную реакцию организма: гемоглобин – 88 г/л, эритроциты – 3,2 млн, общий белок – 54 г/л, СОЭ – 65 мм/час, глюкоза крови – 4,5 мм/л, креатинин – 57 мм/л, лейкоцитоз – 14×10^9 /л, гематокрит – 36 %. фибриноген А – 5,4 г/л, билирубин – 12 ммоль/л, АСТ – 0,04 ммоль/л, АЛТ – 0,06 ммоль/л. Удельный вес мочи – 1009, эритроциты – 3-4 в поле зрения, лейкоциты – 5-6 в поле зрения. Диурез адекватный. Выставлен диагноз: 4-е сутки после кесарева сечения, послеродовый послеоперационный эндометрит, анемия легкой степени. В тот же день произведена вакуум-аспирация содержимого полости матки с последующим промыванием полости матки 1 % раствором диоксида. Длина полости по зонду составила 16 см, аспират скудный. Данные гистологического исследования аспирата: кровь, обрывки ткани эндометрия с лейкоцитарной инфильтрацией и гноем.

Учитывая болезненность матки и, особенно, нижнего сегмента, подъем температуры до 39° С 03.07.2007 г. (5 сутки послеоперационного периода) родильнице проведена гистероскопия. При гистероскопии полость матки свободна, зона швов в нижнем сегменте инфильтрирована, гнойные налеты и пузырьки воздуха, в левом углу небольшая ниша. УЗИ полости малого таза: матка до 14 недель, переднезадний размер 90 мм, продольный 110 мм, в полости эконегативные включения до 18 мм.

Учитывая наличие симптомов системной воспалительной реакции организма, данные УЗИ, гистероскопии, отсутствие эффекта от проводимой терапии, пациентке предложена операция релапаротомия и удаление матки, но больная и ее родственники категорически отказались. Проведена коррекция противовоспалительной терапии: произведена смена антибиотиков – назначен роцефин по 1,0 г 3 раза в день и метронидазол 100 мл внутривенно, увеличен объем инфузионной терапии до 2,5 л в сутки с контролем диуреза. Несмотря на это в последующие сутки состояние больной оставалось тяжелым, жалобы на боли в животе и гипертермия с ознобом по вечерам сохранялись. Динамики лейкоцитоза в анализе крови не отмечалось. Оценка по шкале SOFA составила 2 балла (гипертермия + тахикардия).

Больной повторно предложено оперативное лечение, на что родильница дала согласие с категорическим условием сохранения матки. С диагнозом «Состояние после кесарева сечения, 11-е сутки, вялотекущий послеродовый эндометрит, несостоятельность швов на матке, перитонит, анемия средней степени тяжести» пациентке под эндотрахеальным наркозом произведена релапаротомия. При ревизии в брюшной полости обнаружено 450 мл серозно-гнойной жидкости, матка увеличена до 14 недель беременности, гипотоничная, имеется выраженная инфильтрация нижнего сегмента, расхождение швов на расстоянии 2–2,5 см с некрозом краев и наличием фибриновых пленок. Трубы отечные и гиперемированные, яичники без особенностей. Кишечник вздут, имеются рыхлые спайки между сальником и передней стенкой матки.

Учитывая отсутствие признаков генерализованной септической реакции и полиорганной недостаточности, а также требование пациентки о сохранении матки, решено выполнить органосохраняющую операцию с иссечением краев раны матки в пределах здоровой ткани, орошением ее полости 1 % раствором диоксида и дальнейшим проведением метропластики. После иссечения краев разошедшегося участка шва на матке в пределах здоровой ткани рана зашита отдельными мышечно-мышечными викриловыми швами и вторым рядом, мышечно-серозным непрерывным швом. Перитонизация не удалась из-за инфильтрации тканей. Осуществлен туалет брюшной полости фурацилином и диоксином, дренирование брюшной полости. Общая кровопотеря во время операции составила 200 мл, продолжительность – 1 час 20 минут.

Макропрепарат: иссеченные края послеоперационного рубца 9×2 см, 8×1,5 см, ткани тусклые с гноем. Гистологическое заключение: ткань с множественными участками лимфоплазмочитарной, воспалительной инфильтрации, нейтрофилами, с некрозом и гноем.

В послеоперационном периоде пациентка находилась на продленной искусственной вентиляции легких в течение 6 часов. Больная получала комплексную противовоспалительную и антибактериальную терапию. В качестве антибактериального средства применялся в течение 7 дней тиенам, который вводился по лимфотропной технологии, описанной выше. На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось, что подтвердилось общеклиническими, биохимическими данными, сонографией матки. Температура у пациентки на 3 сутки снизилась до 37,4° С, а на 7 сутки лечения до 36,2° С. Билирубин крови 12,3 мм/л, в динамике 10,4 мм/л. Динамика клинических, объективных и лабораторных данных у пациентки Ш. после органосохраняющей операции показана в таблице 2.

Таблица 2. Динамика клинических, объективных и лабораторных данных у пациентки Ш. после повторной операции
Table 2. Dynamics of clinical, objectives and laboratories findings of Patient Sh. after relaparotomy

| Параметры | 1 сутки | 3 сутки | 7 сутки | Перед выпиской |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|
| Общее состояние | тяжелое | средней тяжести | удовлетворительное | удовлетворительное |
| Болевой синдром | Выраженный | умеренно выраженный | нет | Нет |
| Температура | 38°С | 37,6°С | 37,1°С | 36,3°С |
| Пульс | 140 | 110 | 92 | 80 |
| АД | 100/60 | 100/60 | 110/60 | 120/70 |
| Лейкоцитоз | 14×10 ⁹ /л | 12×10 ⁹ /л | 9×10 ⁹ /л | 8,5×10 ⁹ /л |
| СОЭ | 65 мм/час | 60 мм/час | 42 мм/час | 40 мм/час |
| Общий белок | 48 г/л | 56 г/л | 59,3 г/л | 62 г/л |
| Фибриноген | 6,3 г/л | 5,7 г/л | 5,2 г/л | 4,9 г/л |
| Протромбиновый индекс | 92 % | 96 % | 100 % | 100 % |
| Гемоглобин | 93г/л | 87 г/л | 94 г/л | 98 г/л |
| Тромбоциты | 160 тыс. в 1 мкл | 194 тыс. в 1 мкл | 210 тыс. в 1 мкл | 220 тыс. в 1 мкл |
| Гематокрит | 29 % | 28 % | 30 % | 36 % |
| С-реактивный белок | 67 мг/л | 45 мг/л | 12 тг/л | 4,9 мг/л |
| Прокальцитонин | 1,9 нг/мл | <1 мг/л | - | - |

Родильница выписана домой на 11-й день в удовлетворительном состоянии.

Катамнез: В марте 2018 г. был самопроизвольный аборт в 5-6 недель беременности, по поводу чего произведена вакуум-аспирация полости матки и противовоспалительное лечение. С декабря 2019г. получала лечение по поводу вторичного бесплодия, обусловленного спаечным процессом в малом тазу. Произведена лапароскопия, адгезиосальпинголизис. В 2020 году в г. Москве было произведено первое ЭКО без эффекта и через 8 месяцев осуществлена повторная попытка переноса эмбриона. Наступила беременность, которую удалось сохранить. В доношенном сроке была родоразрешена путем операции кесарева сечения в одной из клиник г. Москвы живым плодом массой 4300 г.

Закключение: Органосохраняющие операции в акушерстве при наличии серьезных осложнений, угрожающих жизни женщин, являются редкостью и вызывают дискуссии о целесообразности их выполнения в связи с рисками репродуктивных потерь (12, 13, 14). Тем не менее, социальное положение женщин в определенных условиях зачастую диктуют необходимость идти на подобные риски. В таком положении врач акушер-гинеколог обязан проявить профессионализм в оценке клинической ситуации, своих возможностей и возможностей лечебного учреждения, в котором осуществляется оказание медицинской помощи. Хирургический опыт, применение современных технологий борьбы с инфекцией позволяют избежать реализации этих рисков. Результаты приведенных клинических случаев показывают, что относительно инфекционных акушерских осложнений сохранение матки возможно тогда, когда отсутствует клиника сепсиса и нет прогрессирования синдрома системного воспалительного ответа. Хотя эти условия и не гарантируют абсолютного успеха, тем не менее, дают возможность части родильниц сохранить репродуктивную функцию.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Белокрыницкая Т. Е., Гельфанд Б. Р., Куликов А. В., и др. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации М. 2017, 59 с.
2. Жаркин Н. А., Логотова Л. С., Семихова Т. Г. Кесарево сечение: медицинские, социальные и морально-этические проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 4. С. 5–10. doi.org/10.17116/rosakush2019190415.
3. Chebbo A., Tan S., Kassis C., Tamura L., Carlos R. W. Maternal Sepsis and Septic Shok // Critical care clinics. 2016. Vol. 32, no. 1. P. 119–135. doi: 10.1016/j.ccc.2015.08.010.
4. Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И. Профилактика септических осложнений в акушерстве: Рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации и Всемирной организации здравоохранения 2015 г. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16, № 3. P. 79–83.
5. Самчук П. М., Ищенко А. И., Розалиева Ю. Ю. Органосохраняющие технологии при гнойных воспалительных осложнениях кесарева сечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, № 2, P. 96–103.
6. Sartelli M., Weber D. G., Ruppé E., Bassetti M., Wright B. J., Ansaloni L., Catena F., Coccolini F., Abu-Zidan F.M., et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA) // World journal of emergency surgery. 2016. Vol. 11. 33. doi: 10.1186/s13017-016-0089-y.
7. National Guideline Centre (UK)/ Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016. 50 p.
8. Arulkumaran N., Singer M. Puerperal sepsis // Best practice and research. Clinical obstetrics and gynaecology. 2013. Vol. 27, no. 6. P. 893–902. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.07.004.
9. Рыжков В. В., Хажбиев А. А. Профилактика гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения. Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20, № 2-2. С. 190–197.
10. Ищенко А. И., Давыдов А. И., Александров Л. С., Пашков В. М., Ищенко А. А., Хохлова И. Д., Джибладзе Т. А., Горбенко О. Ю., Брюнин Д. В., Пташинская В. А., Тарасенко Ю. Н., Таирова М. Б. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 4. P. 51–59. doi: 10/20953/1726-1678-2018-4-51-59.
11. Щукина Н. А., Буянова С. Н., Чечнева М. А., Будыкина Т. С., Благина Е. И., Сибряева В. А. Органосберегающая операция у пациентки с некротическим эндометритом несостоятельным швом на матке после кесарева сечения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16, № 4. С. 80–84. doi: 10.17116/rosakush201616480-84.
12. Рыскельдиева В. Т., Джумалиева А. Д. Органосохраняющее лечение акушерского перитонита при несостоятельности шва на матке после кесарева сечения // Вестник Кыргызско-российского славянского университета. 2018. Т. 18, № 6. С. 78–82.
13. Жаркин Н. А., Прохвятилов С. В., Бурова Н. А., Гаврильчук Т. К., Мудрая Е. В., Снигур Г. Л. Хирургическая реконструкция рубца на матке во время беременности. Показания, условия и риски // Акушерство и гинекология. 2018. № 10. С. 142–147.
14. Сарбасова А. Е., Синчихин С. П., Степанян Л. В., Бердиева С. А., Филимонов О. Ю. Методы снижения кровопотери при кесаревом сечении // Астраханский медицинский журнал, 2016, Т. 11, № 4. С. 37–43.

References

1. Adamyan L. V., Artymuk N. V., Belokrinickaya T. E., Gelfand B. R., Kulikov A. V., et al. Septic complications in obstetrics. Clinical recommendations (treatment protocol). Moskva, 2017. 59 p. (In Russ.).
2. Zharkin N.A., Logotova L.S., Semihova T.G. Kesarevo sechenie: medicinskie, social'nye i moral'no-eticheskie problem [Caesarean section: medical, social and moral-ethical problems]. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19 (4): 5–10. doi:10.17116/rosakush2019190415. (In Russ.).
3. Chebbo A., Tan S., Kassis C., Tamura L., Carlos R.W. Maternal Sepsis and Septic Shok. Critical care clinics. 2016; 32 (1): 119–135. doi:10.1016/j.ccc.2015.08.010.

4. Belokrinskaya T. E., Frolova N. I. Prevention of septic complications in obstetrics: the guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation and the World Health Organization 2015. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 16 (3): 79–84. (In Russ.).
5. Samchuk P. M., Ishchenko A. I., Rozalieva Yu. Yu. Organ-preserving technology in case of purulent inflammatory complications of CS. *Voprosi gynecologii, akusherstva i perinatologii*. 2020; 19 (2): 96–103. (In Russ.).
6. Sartelli M., Weber D. G., Ruppé E., Bassetti M., Wright B. J., Ansaloni L., Catena F., Coccolini F., Abu-Zidan F.M., et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA) // *World journal of emergency surgery*. 2016; 11: 33. doi: 10.1186/s13017-016-0089-y.
7. National Guideline Centre (UK)/ Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016. 50 p.
8. Arulkumaran N., Singer M. Puerperal sepsis // Best practice and research. *Clinical obstetrics and gynaecology*. 2013; 27 (6): 893–902. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.07.004.
9. Ryzhkov V. V., Khazhbiev A. A. Prevention of purulent-septic complications after cesarean section. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2017; 20 (2-2): 190-197. (In Russ.).
10. Ishchenko A. I., Davydov A. I., Aleksandrov L. S., Pashkov V. M., Ishchenko A. A., Khokhlova I. D., Dzhibladze T. A., Gorbenko O. Yu., Bryunin D. V., Ptashinskaya V. A., Tarasenko Yu. N., Tairova M. B. Uterine scar incompetency after the cesarean section. choice of surgical intervention method. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17 (4): 51–59. doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-51-59. (In Russ.).
11. Shchukina N. A., Buianova S. N., Chechneva M. A., Budykina T. S., Blagina E. I., Sibryaeva V. A. Organ-sparing surgery in a patient with necrotic endometritis and an incompetent uterine scar after cesarean section. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 16 (4): 80–84. (In Russ.).
12. Ryskel'dieva V. T., Dzhumalieva A. D. Organ-preserving treatment of obstetric peritonitis in case of failure of the suture on the uterus after cesarean section. *Vestnik kyrgyzsko-rossiyskogo slavyanskogo universiteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2018; 18 (6): 78–82. (In Russ.).
13. Zharkin N. A., Prokhvatilov S. V., Burova N. A., Gavril'chuk T. K., Mudraya E. V., Snigur G. L. Surgical reconstruction of a scar on the uterus during pregnancy. Indications, conditions and risks. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018; (10): 142–147. (In Russ.).
14. Sarbasova A. E., Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V., Berdieva S. A., Filimonov O. Yu. Methods to reduce blood loss at cesarean section. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (4): 37–43. (In Russ.).

Информация об авторе

А.Ш. Дабузov, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки специалистов, Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия, e-mail: dabakar52@mail.ru.

Information about the author

A.Sh. Dabusov, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia, e-mail: dabakar52@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 31.10.2022; одобрена после рецензирования 02.11.2022; принята к публикации 21.12.2022.

The article was submitted 31.10.2022; approved after reviewing 02.11.2022; accepted for publication 21.12.2022.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.002-616.07

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.145.150

**РЕАКТИВНЫЙ ПОЛИАРТРИТ У РЕБЕНКА
ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

*Гульнара Рафиковна Сагитова¹, Алена Анатольевна Антонова¹,
Наталья Ильинична Расщепкина², Василий Михайлович Середа³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Описан клинический случай лечения у подростка реактивного полиартрита после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 с помощью успешного использования глюкокортикостероида. Пациентка М., 12 лет, была госпитализирована в кардиологическое отделение Областной детской клинической больницы имени Н.Н. Силищевой г. Астрахани с жалобами на боли в ступнях и кистях. На момент госпитализации была больна в течение месяца, начало заболевания связывает с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Объективно: боли, деформация в области пястно-фаланговых суставов третьего пальца левой и первого, второго и третьего пальцев правой кисти. Кожа над ними гиперемирована, слегка пигментирована. Легкая периартикулярная инфильтрация в области правого лучезапястного сустава. Движения в нем умеренно болезненные. Кожа над ним не изменена. Очаги гиперемии и пигментации кожи отмечены по медиальной поверхности стоп. Предъявляет жалобы на боли при движении в суставах плюсны обеих стоп, кожа над ними горячая. Проведена терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, при этом эффект не отмечен, высокая лихорадка и выраженный болевой синдром в суставах сохранялись. С целью усиления противовоспалительного эффекта нестероидные противовоспалительные препараты заменили на глюкокортикостероиды. На этом фоне зафиксирована стойкая положительная динамика: суставной синдром клинически купирован, лабораторные показатели значительно улучшены, в том числе и маркеры воспалительного процесса. Таким образом, своевременное лечение позволило локализовать воспалительный процесс, улучшить как состояние подростка, так и качество его жизни.

Ключевые слова: реактивный артрит, коронавирусная инфекция COVID-19, подросток, суставной синдром

Для цитирования: Сагитова Г. Р., Антонова А. А., Расщепкина Н. И., Середа В. М. Реактивный полиартрит у ребенка после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (клинический случай) // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 145–150. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.145.150.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

**REACTIVE POLYARTHRITIS IN A CHILD
AFTER SUFFERING A CORONAVIRUS INFECTION COVID-19
(CLINICAL CASE)**

* © Сагитова Г. Р., Антонова А. А., Расщепкина Н. И., Середа В. М., 2022

**Gulnara R. Sagitova¹, Alena A. Antonova¹,
Natal'ya I. Rasshchepkina², Vasiliy M. Sereda³**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional children's clinical hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The article describes a clinical case of reactive polyarthritis after a coronavirus infection COVID-19, in the treatment of which a glucocorticosteroid was successfully used. Child M., 12 years old, was hospitalized in the cardiology department of the Regional children's clinical hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, with complaints of pain in the feet and hands. Sick for a month, the onset of the disease is associated with a new coronavirus infection. Objectively: pain, defiguration in the metacarpophalangeal joints of the 3rd fingers of the left, 1st, 2nd and 3rd fingers of the right hand. The skin above them is hyperemic, slightly pigmented. Slight periarticular infiltration in the area of the right wrist joint. The movements in it are moderately painful. The skin over it is not changed. Foci of hyperemia and pigmentation of the skin along the medial surface of the feet. Pain when moving in the joints of the metatarsus of both feet. Their skin is hot. The treatment was carried out with non-steroidal anti-inflammatory drugs, the effect was not observed, high fever persisted, severe pain in the joints. In order to enhance the anti-inflammatory effect, non-steroidal anti-inflammatory drugs were replaced by glucocorticosteroids. Against this background, persistent positive dynamics was noted: the articular syndrome was clinically stopped, laboratory parameters improved significantly, incl. and inflammatory markers. Thus, the timely prescribed treatment made it possible to localize the inflammatory process, improve both the condition of the adolescent and his quality of life.

Key words: reactive arthritis, coronavirus infection COVID-19, teenager, joint syndrome

For citation: Sagitova G. R., Antonova A. A., Rasshchepkina N. I., Sereda V. M. Reactive polyarthritis in a child after suffering a coronavirus infection COVID-19 (clinical case). Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (4): 145–150. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.145.150. (In Russ.).

Введение. COroNaVIrus Disease 2019 (COVID-19) обычно характеризуется респираторными симптомами, но может иметь широкий диапазон клинических проявлений. Возрастающий интерес вызывают кратко- и долгосрочные иммуноопосредованные последствия, вызванные этим заболеванием. Одно из таких осложнений – постинфекционный артрит, который некоторые авторы классифицируют как реактивный. После перенесенного ковида первые проявления поражения опорно-двигательного аппарата могут появиться как через 2–4 недели после выздоровления, так и спустя несколько месяцев. Рассмотрим клинический случай, иллюстрирующий дебют полиартрита после перенесенного COVID-19 у подростка [1–9].

Клинический случай. Девочка М., 12 лет, госпитализирована в кардиологическое отделение Областной детской клинической больницы имени Н.Н. Силищевой с жалобами на боль в ступнях и кистях, появившуюся после перенесенного заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2.

Из анамнеза жизни: родилась от второй беременности и родов, с массой 4 120 г, ростом 53 см. Росла и развивалась по возрасту. Прививки сделаны по календарю. Аллергологический анамнез спокоен. Наследственность не отягощена. Травм и дегенеративно-дистрофических заболеваний не отмечалось. Из перенесенных заболеваний – ОРЗ, ОРВИ.

Из анамнеза заболевания: пациентка перенесла в легкой форме коронавирусную инфекцию COVID-19 (вирус идентифицирован). Спустя 2 недели после выздоровления девочка отметила проявления суставного синдрома – боли в суставах правой стопы. Начало заболевания связывает с перенесенной коронавирусной инфекцией. В динамике – вовлечение суставов левой стопы и суставов кистей. Консультирована кардиологом по месту жительства. По рекомендации получала внутримышечно диклофенак в течение 5 дней с некоторой положительной динамикой, после отмены препарата переведена на пероральный прием ибупрофена, на фоне чего болевой синдром возобновился с прежней интенсивностью. Повторно осмотрена педиатром, направлена на обследование. Спустя три недели при лабораторном обследовании выявлены признаки активности воспалительного процесса: увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) – 88 мг/л, в гемограмме увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 48 мм/ч, формула не изменена. Зафиксирован отрицательный результат исследования крови (ПЦР-диагностика) на хламидии, уреоплазму. Копрограмма без патологии. С учетом отсутствия эффекта от лечения и сохраняющейся клинико-лабораторной активности рекомендована госпитализация в отделение кардиологии с диагнозом «Реактивный полиартрит».

Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести. Самочувствие страдает. Телосложение правильное, рост 164 см, выше среднего, вес 65 кг. Кожные покровы бледные, периорбитальные тени. Сыпи нет. Видимые слизистые чистые, розовые. Подкожно-жировой слой развит умеренно, отеков нет. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы, единичные, диаметром 0,5 см, подвижные, безболезненные. Деформации скелета нет. Сила и мышечный тонус в норме. Суставы: боли, деформация в области пястно-фаланговых суставов третьего пальца левой, а также первого, второго и третьего пальцев правой кисти. Кожа над ними гиперемирована, слегка пигментирована. Отмечена легкая периартикулярная инфильтрация в области правого лучезапястного сустава, движения в нем умеренно болезненны. Кожа над ним не изменена. Зафиксированы очаги гиперемии и пигментации кожи по медиальной поверхности стоп. Боли при движении в суставах плюсны обеих стоп, кожа над ними горячая. Дыхание через нос свободное. Отделяемого нет. Форма грудной клетки цилиндрическая. Перкуторно над легкими звук легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Одышки нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) в покое – 20 в мин. Область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок в 5 межреберье слева. Границы относительной сердечной тупости: не расширены. Аускультативно – тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 80 ударов в мин, артериальное давление (АД) на руках – 110/70 мм рт. ст., SpO₂ – 99 %. Зев спокоен. Зубы здоровы. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления (стул и диурез) в норме. Эндокринная система: без особенностей. Нервная система: без особенностей. Зрение и слух: не нарушены.

На 4 день пребывания в стационаре состояние расценено как средней степени тяжести с отрицательной динамикой. Самочувствие страдает. Лихорадит на субфебрильных, фебрильных цифрах. Жалобы на боли в суставах кистей, стоп, присоединение болей в шейном отделе позвоночника и н/челюстных суставах, боли в левом коленном суставе. Суставы: боли, деформация в области пястно-фаланговых суставов третьего пальца левой, а также первого, второго и третьего пальцев правой кисти. Кожа над ними гиперемирована. Легкая периартикулярная инфильтрация в области правого лучезапястного сустава. Движения в нем умеренно болезненные. Кожа над ним не изменена. Очаги гиперемии и пигментации кожи по медиальной поверхности стоп, на коже пяток – до 1,5 см в диаметре. Боли при движении в суставах плюсны обеих стоп, кожа над ними горячая. Резкая болезненность при движении в шейном отделе позвоночника, боли при открывании рта в н/челюстных суставах. Явления синовита левого коленного сустава, движения в нем несколько болезненные, определяется баллотирование надколенника. Кожные покровы бледные, сыпи нет. Одышки нет. ЧДД – 21 в мин. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. ЧСС – 86 ударов в мин., АД – 110/70 мм. рт. ст., SpO₂ – 99 %. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

В гемограмме: гемоглобин – 89 г/л, ускорение СОЭ – до 59 мм/ч, нейтрофильный сдвиг формулы влево. В биохимическом анализе крови: увеличение уровня СРБ – 198,2 мг/л (норма 0–5 мг/л).

В общем анализе мочи: белок 0,3 г/л, лейкоциты 6-5-7 в поле зрения, эпителий плоский 4 в поле зрения, эритроциты 2-2-3 в поле зрения, слизь ++++. На момент поступления в электрокардиограмме патологических изменений не выявлено. Спустя 2 недели отмечена синусовая аритмия с ЧСС – 63–82 ударов в мин, синдром ранней реполяризации желудочков. Нормальное положение электрической оси сердца. На ЭХО-КГ – патологический поток на межпредсердной перегородке 1,5 мм с перекрестным сбросом – ООО (открытое овальное окно). Под некоронарной створкой левого желудочка определена гипоехогенная зона 4,5 мм в систолу, 0,5 мм – в диастолу. Спустя следующие 2 недели показатели остались прежними.

На ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости зафиксированы признаки реактивных изменений печени и поджелудочной железы. В динамике на УЗИ органов брюшной полости обнаружены признаки реактивных изменений печени и поджелудочной железы. УЗИ почек – без патологии.

При УЗИ суставов при поступлении выявлены признаки артрита коленных, голеностопных, лучезапястных суставов. Спустя 2,5 недели показатели не изменились.

На рентгенограмме кистей при поступлении зафиксировано снижение высоты и уплотнение суставных поверхностей лучезапястных суставов. В голеностопных суставах в двух проекциях суставные щели равномерны, суставные поверхности большеберцовых костей уплотнены.

С учетом выраженности суставного синдрома, признаков лабораторной активности была назначена противовоспалительная терапия с применением глюкокортикостероидов (ГКС), иммунодепрессантов. Перед началом терапии, согласно клиническим рекомендациям, с дифференциально-диагностической

целью показано проведение костно-мозговой пункции для исключения системного заболевания крови. Пациентка консультирована гематологом, по результату костно-мозговой пункции данных о системном заболевании крови не получено.

Пациентка получала лечение: ибупрофен 200 мг 3 раза в сутки, азитромицин 500 мг 1 раз в сутки внутрь, в течение 5 дней без эффекта: сохранялась высокая лихорадка, выраженный болевой синдром в суставах. С целью усиления противовоспалительного эффекта нестероидные противовоспалительные препараты заменены на ГКС – преднизолон из расчета 1 мг/кг/сут (60 мг/сут). Спустя 3 недели в анализе крови сохранялось ускорение СОЭ до 53 мм/ч, сдвиг формулы влево, гипертромбоцитоз. Иммуноблот антифосфолипидных антител отрицательный.

Иммуноферментный анализ крови на герпгруппу (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус), микоплазменную, хламидийную и уреоплазменную инфекцию (IgM) отрицательные. В иммунограмме: IgA резко снижен – 1,41 ед/мл. В динамике (спустя 2 недели) уровень IgA резко понижен 1,18 ед/мл.

В контрольной гемограмме, в следующие 2,5 недели было зафиксировано: гемоглобин – 117 г/л, тромбоциты – 413×10^9 /л, СОЭ – 37 мм/ч, а уже через 3 недели: гемоглобин – 126 г/л, лейкоциты – $9,07 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 272×10^9 /л, СОЭ – 33 мм/ч.

Контроль биохимических показателей крови: СРБ – 7,9 мг/л (норма 0–5 мг/л).

Коагулограмма: без патологии.

На основании жалоб, клинико-anamnestических данных, результатов лабораторно-инструментальных обследований был выставлен клинический диагноз: «Реактивный полиартрит, острый, активность 3 степени. Высокий риск трансформации в ювенильный идиопатический артрит. Первичный иммунодефицит? Селективный иммунодефицит IgA?». Сопутствующий диагноз: «Малая аномалия развития сердца (ООО). Вторичный выпот в перикарде. Реактивные изменения печени и поджелудочной железы».

Динамика и исход: на фоне применения ГКС отмечена положительная динамика – периодически субфебрилитет, суставной синдром клинически купировался – сохраняется утренняя скованность в суставах стоп до 1 часа. Значительно улучшились лабораторные показатели, маркеры воспалительного процесса.

Спустя 1,5 месяца больная была выписана с улучшением, в удовлетворительном состоянии под наблюдением педиатра, гастроэнтеролога, кардиоревматолога амбулаторного звена. Рекомендовано продолжить прием преднизолона: с 21 марта получала в дозе из расчета 1 мг на 1 кг массы тела с применением полной дозы в течение 4 недель с последующим постепенным снижением по схеме до полной отмены. В течение месяца после полной отмены преднизолона стойко сохранялась ремиссия. Лабораторные показатели нормализовались. Необходимо дообследование для исключения системного ревматического заболевания.

Обсуждение. Вирусный полиартрит после перенесенной коронавирусной инфекции является патологией, требующей повышенного внимания. В представленном клиническом случае полиартрит развился после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. По данным авторов, поражения суставов возникают у пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию в легкой форме или бессимптомно. Коронавирус, как и другие вирусы, может являться триггером, запускающим иммунную реакцию с развитием ревматического заболевания. С другой стороны, коронавирусная инфекция может быть не связана с дебютом болезни, а просто совпадать с ней по времени клинического проявления.

С учетом неоднородной оценки роли коронавирусной инфекции COVID-19 в развитии острого воспалительного полиартрита важно всесторонне изучить их причинно-следственные связи, разработать алгоритмы диагностики, лечения и профилактики изучаемого заболевания [10].

Заключение. Приведенный клинический пример представляет интерес для многих специалистов и иллюстрирует относительную доброкачественность течения полиартрита, несмотря на яркость и остроту клинических проявлений. Своевременно назначенное лечение позволило существенно улучшить как состояние подростка, так и качество его жизни. Окончательный выводы о течении артрита можно будет сделать при дальнейшем наблюдении за пациенткой. Клинический случай приведен с целью привлечения внимания медицинского сообщества к проблеме инфекции COVID-19 и постковидного синдрома.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Аронова Е. С., Белов Б. С. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай) // Современная ревматология. 2021. Т. 15, № 5. С. 76–79. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79.
2. Белов Б. С., Каратеев А. Е. COVID-19 : новый вызов ревматологам // Современная ревматология. 2020. Т. 14, № 2. С. 110–116. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116.
3. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations // Clinical rheumatology. 2021. Vol. 40, no. 7. P. 2611–2619.
4. Schenker H. M., Hagen M., Simon D., Schett G., Manger B. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection // Rheumatology (Oxford). 2021. Vol. 60, no. 1. P. 479–480.
5. Salvatierra J., Martínez-Peñalver D., Salvatierra-Velasco L. CoVid-19 related dactylitis // Joint Bone Spine. 2020. Vol. 87, no. 6. P. 660.
6. Румянцева Д. Г., Урумова М. М., Эрдес Ш. Ф. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 как триггер развития симптомов анкилозирующего спондилита. Клиническое наблюдение // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 5. С. 609–612.
7. Белов Б. С., Муравьева Н. В., Тарасова Г. М. COVID-19 и ревматология : так далеко, так близко // Медицинский совет. 2020. № 8. С. 135–143.
8. Белов Б. С., Муравьева Н. В., Тарасова Г. М. COVID-19 : ревматологические аспекты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16, № 16. С. 18–25. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-16-18-25.
9. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) : размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 2. С. 123–132.
10. Черкасов Н. С., Антонова А. А. Патент 2322677. Российская Федерация, МПК G01N 33/68. Способ прогнозирования характера течения реактивного артрита у детей дошкольного возраста. Патентообладатель Черкасов Николай Степанович, Антонова Алена Анатольевна. № 2006141615/15; заявл. 24.11.2006; опубл. 20.04.2008. Бюл. № 11.

References

1. Aronova E. S., Belov B. S. Polyarthritis associated with COVID-19 (clinical case). *Sovremennaya revmatologiya = Modern rheumatology*. 2021; 15 (5): 76–79. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-76-79. (In Russ.).
2. Belov B. S., Karateev A. E. COVID-19: a new challenge for rheumatologists. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology*. 2020; 14 (2): 110–116. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-110-116. (In Russ.).
3. Ahmed S., Zimba O., Gasparyan A. Y. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clinical rheumatology*. 2021; 40 (7): 2611–2619.
4. Schenker H. M., Hagen M., Simon D., Schett G., Manger B. Reactive arthritis and cutaneous vasculitis after SARS-CoV-2 infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (1): 479–480.
5. Salvatierra J., Martínez-Peñalver D., Salvatierra-Velasco L. CoVid-19 related dactylitis. *Joint Bone Spine*. 2020; 87 (6): 660.
6. Romyantseva D. G., Urumova M. M., Erdes Sh. F. New coronavirus infection COVID-19 as a trigger for the development of symptoms of ankylosing spondylitis. Clinical observation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2021; 93 (5): 609–612. (In Russ.).
7. Belov B. S., Murav'eva N. V., Tarasova G. M. COVID-19 and rheumatology: so far, so close. *Meditinskiiy sovet = Medical Council*. 2020; (8): 135–143. (In Russ.).
8. Belov B. S., Murav'eva N. V., Tarasova G. M. COVID-19: rheumatological aspects. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy*. 2020; 16 (16): 18–25. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-16-18-25. (In Russ.).
9. Nasonov E. L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): reflections of a rheumatologist. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2020; 58 (2): 123–132. (In Russ.).
10. Cherkasov N. S., Antonova A. A. Patent 2322677. A method for predicting the nature of the course of reactive arthritis in preschool children. Patent RF, no. 2322677. 2008. (In Russ.).

Информация об авторах

Г.Р. Сагитова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru.

А.А. Антонова, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: fduesn-2010@mail.ru.

Н.И. Расщепкина, заведующая кардиологическим отделением, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Россия, e-mail: natalja.rasshepkina@yandex.ru.

В.М. Середа, доктор медицинских наук, профессор кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения, Санкт Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: seredavm@mail.ru.

Information about the authors

G.R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sagitova-gulnara04@yandex.ru.

A.A. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: fduesn-2010@mail.ru.

N.I. Rasshepkina, Head of Department, Regional children's clinical hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia, e-mail: natalja.rasshepkina@yandex.ru.

V.M. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: seredavm@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 15.07.2022; одобрена после рецензирования 03.11.2022; принята к публикации 20.12.2022.

The article was submitted 15.07.2022; approved after reviewing 03.11.2022; accepted for publication 20.12.2022.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 618.33:616.155.18-053.3

3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.151.156

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

РЕДКИЙ ВАРИАНТ ИММУННОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ МАТЕРИ И ПЛОДА ПО «МИНОРНЫМ» ЭРИТРОЦИТАРНЫМ АНТИГЕНАМ

***Ирина Валерьевна Телегина¹, Елена Евгеньевна Андреева¹, Ирина Александровна Дудина²,
Сергей Петрович Синчихин¹, Роман Владимирович Павлов^{3,1}, Светлана Викторовна Лапеко^{2,1},
Елена Владимировна Круглова², Диляра Рашитовна Юлушева²**

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²ГБУЗ АО «Клинический родильный дом им. Ю.А. Пасхаловой», Астрахань, Россия

³Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова

Аннотация. Приведен редкий случай гемолитической болезни новорожденного, возникшей в результате несовместимости по другим антигенам системы резус (С, с, Е, е). Акцентируется внимание на необходимости соблюдения сроков и методов обследования для своевременной диагностики гемолитической болезни плода при резус-иммунизации, а также родоразрешения в акушерских стационарах, способных обеспечить адекватный уровень терапии при гемолитической болезни новорожденных. Показана необходимость дальнейшего изучения и поиска методов диагностики иммунологической несовместимости между матерью и плодом на антенатальном этапе по так называемым «минорным» антигенам эритроцитов.

Ключевые слова: эритроцитарные антигены, резус-иммунизация, гемолитическая болезнь плода, гемолитическая болезнь новорожденного

Для цитирования: Телегина И. В., Андреева Е. Е., Дудина И. А., Синчихин С. П., Павлов Р. В., Лапеко С. В., Круглова Е. В., Юлушева Д. Р. Редкий вариант иммунной несовместимости матери и плода по «минорным» эритроцитарным антигенам // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 4. С. 151–156. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.151.156.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

A RARE VARIANT OF IMMUNE INCOMPATIBILITY OF MOTHER AND FETUS FOR “MINOR” ERYTHROCYTE ANTIGENS

**Irina V. Telegina¹, Elena E. Andreeva¹, Irina A. Dudina², Sergey P. Sinchikhin¹,
Roman V. Pavlov^{3,1}, Svetlana V. Lapenko^{2,1}, Elena V. Kruglova², Dilyara R. Yulusheva²**

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Clinical maternity hospital named after Yu.A. Paskhalova, Astrakhan, Russia

³Municipal Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov

Abstract. The article represents a rare case of hemolytic disease of the newborn because of incompatibility for other antigens of the Rh system (C, c, E, e). Attention is focused on the need to follow the recommendations on frequency and methods of examination for the timely diagnosis of hemolytic disease of the fetus due to Rh immunization of mother, as well as delivery in obstetric hospitals that can provide an adequate level of therapy care in hemolytic disease of the newborn. The need for further research in antenatal diagnostics of immunological incompatibility between mother and fetus due to the so-called “minor” erythrocyte antigens is shown.

Keywords: erythrocyte antigens, Rh immunization, hemolytic disease of the fetus, hemolytic disease of the newborn

*© Телегина И.В., Андреева Е.Е., Дудина И.А., Синчихин С.П., Павлов Р.В., Лапеко С.В., Круглова Е.В., Юлушева Д.Р., 2022

For citation: Telegina I. V., Andreeva E. E., Dudina I. A., Sinchikhin S. P., Pavlov R. V., Lapeko S. V., Kruglova E. V., Yulusheva D. R. A rare variant of immune incompatibility of mother and fetus for “minor” erythrocyte antigens. *Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (4): 151–156. doi: 10.48612/agmu/2022.17.4.151.156. (In Russ.).

Несмотря на применение многочисленных методов профилактики и диагностики, гемолитическая болезнь плода и новорожденного до настоящего времени является одной из актуальных проблем неонатологии и акушерства [1]. Гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН) в Российской Федерации встречается с частотой 0,6–1 %, при этом существенной тенденции к снижению частоты развития резус-изоиммунизации за последние годы не наблюдается [1]. Доля ГБН в структуре перинатальной смертности в России составляет 0,037 %, в то время как летальность новорожденных – около 0,22 % [2].

Лежащий в основе ГБН иммунологический конфликт возникает, если мать антиген-отрицательна, а плод – антиген-положителен. Наиболее частой причиной появления ГБН является сенсibilизация матери антигенами системы резус и АВ0 [3]. Эритроцитарные антигены системы резус ассоциированы с комплексом генов, тесно связанных между собой (Dd, Cc, Ee), при этом именно наличие D-антигена определяет резус-положительный статус [4]. Несовместимость матери и плода может быть вызвана практически любым антигеном эритроцитов. После внедрения профилактики с помощью анти-D-иммунизации отмечается увеличение частоты ГБН, обусловленной редкими эритроцитарными антигенами (системы Даффи, MNs, Кидд, Келл-Челлано, Левис, и др.) [5]. При этом образование антител к редким эритроцитарным антигенам (не относящимся к антигенам системы АВ0 или резус-системы) возможно и при резус-положительном статусе матери [6, 7].

Рассмотрим необычный клинический случай, представляющий практический интерес.

Беременная С. в возрасте 28 лет была госпитализирована в отделение патологии беременности ГБУЗ АО «Клинический родильный дом им. Ю.А. Пасхаловой» г. Астрахани в сроке гестации 39 недель с целью планового родоразрешения.

На момент госпитализации пациентка жалоб не предъявляла. Соматический анамнез не отягощен. Гинекологические заболевания пациентка отрицала. Группа крови у беременной А(II) вторая, резус-фактор отрицательный. Групповая и резус-принадлежность партнера были не известны. Настоящая беременность третья. Первая беременность в 2014 г. завершилась путем кесарева сечения в экстренном порядке при доношенном гестационном сроке в связи с острой гипоксией плода. Родилась девочка весом 2 710 г, без признаков ГБН. Послеоперационный период протекал без осложнений, выписаны на 6 сутки. Профилактика резус-иммунизации путем введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] во время беременности и в послеродовом периоде после завершения первой беременности не проводилась.

Вторая беременность в 2015 г. завершилась медицинским абортom в малом сроке методом вакуум-аспирации. Профилактика резус-иммунизации путем введения иммуноглобулина человека антирезус Rho[D] также не проводилась. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Третья беременность наступила спонтанно. Пациентка состояла с 10–11 недели беременности на диспансерном учете в женской консультации одной из районных больниц области. Лабораторно-инструментальное обследование во время беременности проведено в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [8].

В сроке гестации 10 недель проводилось стационарное лечение беременной пациентки в гинекологическом отделении по поводу раннего токсикоза средней степени тяжести. В гестационном сроке в 26 недель диагностирована железодефицитная анемия первой степени, в связи с чем был рекомендован прием препаратов железа. Определение титра антирезус-антител в условиях женской консультации проводилось качественным методом без определения титра антител. Исследование проведено четырехкратно (первое исследование в сроке гестации 24 недели), выявлены «слабые» антирезус-антитела без определения титра антител. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода и фетоплацентарного комплекса в сроке гестации 12, 19 и 33 недель патологических изменений не выявлено. При исследовании в сроке 33 недели беременности доплерометрия кровотока в средней мозговой артерии плода не проводилась.

При госпитализации в акушерское отделение патологии беременности состояние пациентки было объективно удовлетворительным. По данным акушерского статуса, срок беременности по дате последней менструации составлял 39 недель и соответствовал данным УЗИ в I триместре беременности, размеры плода соответствовали нормальным при доношенной беременности, положение плода продольное, головное предлежание, размеры таза нормальные.

Рубец на передней брюшной стенке после лапаротомии по Пфанненштилю был безболезненный при пальпации. По данным влагалищного исследования шейка матки оценена как «незрелая», предлежала

головка плода, пальпация матки в проекции нижнего маточного сегмента была безболезненной.

По данным кардиотокографии в день госпитализации, состояние плода расценивалось как удовлетворительное, данных о гипоксии плода не было. При использовании УЗИ плода его размеры, по данным фетометрии, соответствовали сроку гестации в 39 недель (бипариетальный размер – 99 мм, окружность живота – 332 мм, длина бедра – 75 мм), предполагаемый вес плода – 3 490 г, печень и селезенка плода не увеличены, плацента расположена по передней стенке матки толщиной 38 мм, третьей степени зрелости, с кальцинатами. Количество околоплодных вод нормальное (индекс амниотической жидкости – 147 мм). Толщина нижнего маточного сегмента 2,0 × 1,8 × 2,0 мм. По данным доплерометрического исследования, кровотоков в маточных артериях и артериях пуповины в пределах нормы, максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода составила 64,2 м/сек (зона «С»).

По данным лабораторного обследования, при госпитализации сохранялась анемия первой степени (эритроциты – $3,32 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 104 г/л, цветовой показатель – 0,93). По данным иммунологического исследования, у пациентки определена групповая и резус-принадлежность крови как А (II) вторая, резус-фактор отрицательный. Проведено фенотипирование эритроцитов по антигенам (С-с+D-E+e-K-), выявлен титр антирезус-антител «1 : 32768 с активностью «4+» по всем типам антител. Другие лабораторные показатели находились в пределах нормальных значений.

Учитывая полученный крайне высокий титр антирезус-антител, который может быть причиной нарушения функции органов и систем плода, а также его внутриутробной гибели, расширенный врачебный консилиум принял решение о необходимости срочного родоразрешения. При абдоминальном родоразрешении под спинномозговой анестезией был извлечен доношенный плод женского пола, весом 3 550 г, ростом 53 см, с окружностью головы 36 см и оценкой по шкале Апгар 8 баллов на 1 минуте, 8 баллов – на 5 минуте после извлечения. Операция кесарева сечения проведена без технических трудностей, интраоперационная кровопотеря составила 700 мл. Клинический диагноз: «Беременность 39 недель и 1 день. Рубец на матке после кесарева сечения. Резус-отрицательная кровь с явлениями изосенсибилизации (титр 1 : 32768). Анемия первой степени. Лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Спинномозговая анестезия». Послеоперационный период протекал без особенностей. Проводилась профилактика гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений, антианемическая терапия препаратами железа.

После извлечения ребенок был осмотрен неонатологом в операционной. С рождения состояние оценивалось как удовлетворительное. Через 30 мин после рождения был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТн) в связи с высоким уровнем общего билирубина в пуповинной крови при рождении (общий билирубин – 96,9 мкмоль/л, гемоглобин – 150 г/л). Группа крови ребенка А(II) вторая, резус-фактор отрицательный, фенотип «С+с+D-E-e+K-», прямая проба Кумбса положительная.

При переводе в ОРИТн состояние ребенка расценивалось как стабильное. Неврологический статус удовлетворительный. Спонтанное дыхание ритмичное, регулярное, оксигенация самостоятельная, в дополнительной подаче кислорода ребенок не нуждался. Кожный покров розовый, отмечалась субэктеричность на лице. Отеков не отмечалось. Тоны сердца были приглушены, ритмичные. Печень выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 2 см. Селезенка не пальпировалась.

В ОРИТн была начата комплексная интенсивная терапия, включающая в себя катетеризацию вены пуповины, катетеризацию мочевого пузыря, проведение очистительной клизмы с целью дезинтоксикации, фототерапию с четырех сторон, инфузионную и антибактериальную терапию (ампициллин + сульбактам). Ввиду наличия несовместимости крови матери и новорожденного по редким факторам, согласно данным фенотипирования эритроцитов по антигенам, начата подготовка к операции заменного переливания крови. С целью блокады Fc-рецепторов и снижения темпов гемолиза проведена внутривенная инфузия иммуноглобулина из расчета 800 мг/кг.

На 2 сутки неонатального периода, после получения эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы со станции переливания крови данные компоненты крови переданы в лабораторию для скрининга антител по трем популяциям и проведения проб на индивидуальную совместимость сыворотки матери и ребенка с эритроцитами донора в непрямом антиглобулиновом тесте. После получения результатов проб на совместимость проведена операция заменного переливания крови. В ходе операции и после нее осложнений не выявлено. При контрольном исследовании отмечалось снижение уровня общего билирубина. Результаты лабораторного обследования отражены в таблице.

При УЗИ органов брюшной полости у новорожденного ребенка были выявлены реактивные изменения печени: «паренхима средней эхогенности, сосудистый рисунок обогащен. Желчный пузырь с

анэхогенным содержимым, стенки не утолщены». Селезенка была нормальной эхогенности, размерами 38 × 19 мм. По данным эхографии почек патологии выявлено не было.

При рентгенографии грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений также не выявлено. По данным нейросонографии патологических изменений не зафиксировано.

При УЗИ сердца диагностирован открытый артериальный проток и функционирующее овальное окно.

После операции заменного переливания крови продолжена консервативная терапия. На 4 сутки жизни после стабилизации состояния ребенок был переведен в палату интенсивной терапии отделения для новорожденных. На 5 сутки жизни ребенок переведен в Областную детскую клиническую больницу им. Н. Н. Силищевой для дальнейшего лечения. Клинический диагноз у новорожденного ребенка: «Гемолитическая болезнь новорожденного по редким факторам крови, желтушная форма, тяжелое течение (операция заменного переливания крови). Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, синдром угнетения. Функционирующий открытый артериальный проток».

Таблица. Лабораторные показатели новорожденного в динамике за время пребывания в родильном доме
Table. Laboratory parameters of the newborn in dynamics during their stay in the maternity hospital

| Показатель (норма) | 1 сутки | 2 сутки | 3 сутки | 5 сутки |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Эритроциты крови ($5,0-5,5 \times 10^{12}/л$) | $4,13 \times 10^{12}/л$ | $4,09 \times 10^{12}/л$ | $3,61 \times 10^{12}/л$ | $3,33 \times 10^{12}/л$ |
| Гемоглобин (115–175 г/л) | 150 г/л | 128 г/л | 116 г/л | 105 г/л |
| Лейкоциты крови ($13,6-18 \times 10^9/л$) | $17,0 \times 10^9/л$ | $12,6 \times 10^9/л$ | $11 \times 10^9/л$ | $10,9 \times 10^9/л$ |
| Тромбоциты ($230-250 \times 10^9/л$) | $177 \times 10^9/л$ | $138 \times 10^9/л$ | $137 \times 10^9/л$ | $251 \times 10^9/л$ |
| Общий белок (47–65 г/л) | 55 г/л | – | – | 60 г/л |
| Мочевина (2,3–3,3 ммоль/л) | 2,5 ммоль/л | – | – | 2,0 ммоль/л |
| Креатинин (до 88 мкмоль/л) | 46 мкмоль/л | – | – | 39 мкмоль/л |
| Общий билирубин (до 51 мкмоль/л) | 122,9 мкмоль/л | 128,8 мкмоль/л | 141,4 мкмоль/л | 84,1 мкмоль/л |
| Прямой билирубин (до 10 % от общего билирубина) | 8,1 мкмоль/л | 11,4 мкмоль/л | 5,3 мкмоль/л | 8,1 мкмоль/л |
| Аланин-аминотрансфераза (до 57 ЕД/л) | 12,4 ЕД/л | – | – | 12,3 ЕД/л |
| Аспартат-аминотрансфераза (до 84 ЕД/л) | 45,2 ЕД/л | – | – | 36,3 ЕД/л |
| Глюкоза крови (3,0–3,8 ммоль/л) | 3,0 ммоль/л | 3,6 ммоль/л | 3,8 ммоль/л | 5,0 ммоль/л |
| Калий (3,6–6,1 ммоль/л) | – | 3,72 ммоль/л | 5,15 ммоль/л | – |
| Натрий (132–147 ммоль/л) | – | 143,6 ммоль/л | 144,4 ммоль/л | – |
| Кальций (1,75–2,73 ммоль/л) | – | 2,2 ммоль/л | 2,26 ммоль/л | – |
| Магний (0,7–1,0 ммоль/л) | – | 0,88 ммоль/л | 0,91 ммоль/л | – |

Представленный клинический случай позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Проведение постнатальной специфической профилактики у пациенток с резус-отрицательной кровью при условии отсутствия у них изоиммунизации позволяет улучшить перинатальные исходы, однако ее эффективность ограничена ввиду возможности сенсибилизации к «минорным» антигенам эритроцитов (все антигены, кроме А и В системы АВ0, а также Rh0 (D) резус-системы).

2. Для своевременной диагностики и определения оптимальной тактики ведения беременности при резус-иммунизации необходимо строгое соблюдение сроков и кратности исследования антирезус-антител в соответствии с клиническими рекомендациями «Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода». Положительная проба Кумбса возможна при резус-иммунизации не только по D-антигену, но и по другим антигенам, в связи с чем возникают случаи гемолитической болезни новорожденного при одинаковом резус-статусе матери и новорожденного, что продемонстрировано в представленной работе. В данных случаях предпочтительно использование более чувствительной, чем проба Кумбса, гелевой методики [9].

3. Основным неинвазивным методом диагностики анемии у плода в результате иммунологического конфликта изоиммунизации является доплерометрическое исследование максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии. Значение данного показателя достоверно коррелирует с уровнем гематокрита и гемоглобина крови плода при кордоцентезе, начиная с конца II и на протяжении III триместра беременности. Проведение ультразвукового мониторинга, начиная с 18–19 недель беременности, с обязательным определением данного показателя является обязательным при выявлении резус-иммунизации во время беременности [2].

4. Проблема своевременной диагностики иммунизации, обусловленной несовместимостью матери и плода по редким эритроцитарным антигенам, сохраняет свою актуальность и требует дальнейшего изучения, в том числе с помощью проведения магнитно-резонансной томографии головного мозга плода в

антенатальном периоде для диагностики гемолитической болезни плода, а также неинвазивного определения резус-фактора плода по циркулирующим в крови матери внеклеточным фрагментам плодовой ДНК [10, 11].

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют об отсутствии внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Н. Володина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 887 с.
2. Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода : клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. 38 с.
3. Шейбак Л. Н. Современные представления об особенностях гемолитической болезни плода и новорожденного // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015. № 1. С. 134–135.
4. Бутина Е. В., Зайцева Г. А. Аллосенсибилизация к антигенам эритроцитов у женщин репродуктивного возраста // Вятский медицинский вестник. 2016. Т. 50, № 2. С. 32–34.
5. Haider M., Memon S., Tariq F., Fatima S., Hameed A. Rhesus Isoimmunization : Late-onset Hemolytic Disease of the Newborn Without Jaundice // Cureus. 2020. Vol. 12, no. 1. P. e6559.
6. Fyfe T. M., Ritchey M. J., Christorina T. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review // BMC Pregnancy Childbirth. 2014. Vol. 14, no. 1. P. 11.
7. Delaney M., Matthews D. C. Hemolytic disease of the fetus and newborn : managing the mother, fetus, and newborn // Hematology. 2015. Vol. 2015, no. 1. P. 146–151.
8. Нормальная беременность : клинические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. 80 с.
9. Шишко Г. А., Сержан Т. А., Артюшевская М. В., Сапотницкий А. В., Козлякова О. В., Камалова О. И. Использование современных методов типирования антигенов эритроцитов по системе Резус у беременных женщин и их детей для оптимизации диагностики и лечения гемолитической болезни новорожденных // Трансфузиология. 2010. Т. 2, № 1. С. 20–24.
10. Manevich-Mazor M., Weissmann-Brenner A., Bar Yosef O., Hoffmann C., Mazor R. D., Mosheva M., Achiaron R. R., Katorza E. Added Value of Fetal MRI in the Evaluation of Fetal Anomalies of the Corpus Callosum: A Retrospective Analysis of 78 Cases // Ultraschall in der Medizin. 2018. Vol. 39, no. 5. P. 513–525. doi: 10.1055/s-0043-113820.
11. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1080 с.

References

1. Neonatology. National guidance. Brief edition / eds. by Volodin N. N. M. : GEOTAR-Media, 2019. 887 p. (In Russ.).
2. Rh isoimmunization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2020, 38 p. (In Russ.).
3. Shejbak L. N. S Modern features of hemolytic disease of the fetus and newborn. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University. 2015; 1: 134–135. (In Russ.).
4. Butina E. V., Zajceva G. A. Allosensitization to erythrocyte antigens in women of reproductive age. Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka medical bulletin. 2016; 50 (2): 32–34. (In Russ.).
5. Haider M., Memon S., Tariq F., Fatima S., Hameed A. Rhesus Isoimmunization: Late-onset Hemolytic Disease of the Newborn Without Jaundice // Cureus. 2020; 12(1): e6559.
6. Fyfe T. M., Ritchey M. J., Christorina T. Appropriate provision of anti-D prophylaxis to RhD negative pregnant women: a scoping review. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14 (1): 11.
7. Delaney M., Matthews D. C. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. Hematology. 2015; 2015 (1): 146–151.
8. Normal pregnancy. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow. 2020, 80 p. (In Russ.).

9. Shishko G. A., Serzhan T. A., Artyushevskaya M. V., Sapotnitsky A. V., Kozlyakova O. V., Kamalova O. I. The use of modern methods for typing erythrocyte antigens according to the Rhesus system in pregnant women and of their children to optimize the diagnosis and treatment of hemolytic disease of the newborn. *Transfusiologiya = Transfusiology*. 2010. 2(1): 20–24. (In Russ.).

10. Manevich-Mazor M., Weissmann-Brenner A., Bar Yosef O., Hoffmann C., Mazor R. D., Mosheva M., Achiron R. R., Katorza E. Added Value of Fetal MRI in the Evaluation of Fetal Anomalies of the Corpus Callosum: A Retrospective Analysis of 78 Cases. *Ultraschall in der Medizin*. 2018. 39 (5): 513–525. doi: 10.1055/s-0043-113820.

11. Savelyeva G. M., Sukhikh G. T., Serov V. N., Radzinsky V. E., eds. *Obstetrics. National guidance*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1080 p.

Информация об авторах

И.В. Телегина, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ivtelegina@yandex.ru.

Е.Е. Андреева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: andreevadok@gmail.com.

И.А. Дудина, заведующая акушерским отделением патологии беременности, Клинический родильный дом им. Ю.А. Пасхаловой, Астрахань, Россия, e-mail: irinushko77@mail.ru.

С.П. Синчихин, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: doc_sinchihin@mail.ru.

Р.В. Павлов, доктор медицинских наук, заведующий гинекологическим отделением, Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова; доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: rwpavlov@mail.ru.

С.В. Лапеко, кандидат медицинских наук, заведующая обзорным отделением новорожденных, Клинический родильный дом им. Ю.А. Пасхаловой; ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: Svetlana.lapeko@yandex.ru.

Е.В. Круглова, врач клинической лабораторной диагностики, Клинический родильный дом им. Ю.А. Пасхаловой, Астрахань, Россия, e-mail: elena.kruglova@gmail.com.

Д.Р. Юлушева, врач акушер-гинеколог, Клинический родильный дом им. Ю.А. Пасхаловой, Астрахань, Россия, e-mail: d.ulusheva@yandex.ru.

Information about the authors

I.V. Telegina, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ivtelegina@yandex.ru.

E.E. Andreeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: andreevadok@gmail.com.

I.A. Dudina, Head of Department, Clinical Maternity Hospital named after Yu.A. Paskhalova, Astrakhan, Russia, e-mail: irinushko77@mail.ru.

S.P. Sinchikhin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: doc_sinchihin@mail.ru.

R.V. Pavlov, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Municipal Clinical Hospital No. 3 named after S.M. Kirov; Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: rwpavlov@mail.ru.

S.V. Lapeko, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Clinical Maternity Hospital named after Yu.A. Paskhalova; Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Svetlana.lapeko@yandex.ru.

E.V. Kruglova, Specialist of clinical laboratory diagnostics, Clinical Maternity Hospital named after Yu.A. Paskhalova, Astrakhan, Russia, e-mail: elena.kruglova@gmail.com.

D.R. Yulusheva, obstetrician-gynecologist, Clinical Maternity Hospital named after Yu. A. Paskhalova, Astrakhan, Russia, e-mail: d.ulusheva@yandex.ru.*

*Статья поступила в редакцию 08.08.2022; одобрена после рецензирования 03.11.2022; принята к публикации 20.12.2022.

The article was submitted 08.08.2022; approved after reviewing 03.11.2022; accepted for publication 20.12.2022.

100 лет со дня рождения профессора Лазаря Александровича Винника (1922-2005 гг.)



8 декабря этого года исполнилось бы 100 лет замечательному человеку и талантливому ученому, профессору, заведующему кафедрой фтизиатрии Астраханского ГМУ (1970-1977 гг.), внесшему большой вклад в развитие отечественной фтизиатрии, имя которого и сегодня знают и помнят далеко за пределами Астраханской области.

Лазарь Александрович был талантливым врачом и педагогом, что далеко не всегда столь гармонично сочетается в одном человеке. Для его коллег мнение профессора было последней инстанцией, потому что он всегда мог разрешить какие-либо сомнения, рассеять неуверенность, вдохновить. Он был очень человечен и доступен для общения, потому что, будучи ученым с мировым именем, всегда считался с мнением своих младших коллег.

У него хотелось учиться не только предмету, но и жизни. Сама личность профессора как магнит притягивала к нему людей. Лазарь Александрович из той плеяды старых профессоров, которых отличает высшая степень интеллигентности, уважение к человеческому достоинству, категорическое неприятие непрофессионализма. Он хорошо знал, где суета, а где настоящее.

В этот памятный день на кафедре фтизиатрии прошло торжественное заседание студенческого кружка, на котором молодое поколение будущих врачей познакомилось с биографией фтизиатра Лазаря Александровича Винника. Теплые слова в память о своем учителе, наставнике и человеке, который открыл путь в науку, сказала профессор Е.Н. Стрельцова. Много доброго о Л.А. Виннике услышали студенты и ординаторы от бывших учеников Лазаря Александровича: зам.главного врача ОКПТД по медицинской части Н.А. Поповой, зав.стационаром № 1 ОКПТД Л.П. Сапрыкиной и зав.стационаром № 2 ОКПТД Д.А. Курамшина. Студентами была подготовлена презентация по страницам жизни Лазаря Александровича.

Лазарь Александрович Винник останется в нашей памяти, наших сердцах и в нашей каждодневной работе на долгие годы.

Лазарь Александрович Винник родился в Астрахани в 1922 году в семье врача. Его отец был известным в городе дерматовенерологом (А.Л. Винник). В 1939 году Л.А. Винник закончил 10 классов средней школы им. Калинина и поступил в Астраханский государственный медицинский институт им. А.В. Луначарского. В 1940 году он был призван в армию и в течение года служил рядовым 212 стрелкового полка 49-й пехотной дивизии. С 1941 года Лазарь Александрович продолжил обучение в мединституте.

В это же время, с сентября 1941 года, в Астрахани, в здании Картинной галереи, был развернут эвакуационный госпиталь № 3267 (3801) Народного комиссариата обороны. В данном эвакуационном госпитале, продолжая учебу в мединституте, работал и Лазарь Александрович.

Интересен тот факт, что зимой 1942 г. в этом эвакуогоспитале было открыто отделение на 100 коек для раненых бойцов, больных туберкулезом. Возможно, именно эта работа и оказала влияние на последующее решение Л.А. Винника связать свою жизнь с фтизиатрией.

При любых обстоятельствах человек должен оставаться Человеком, каким и был Лазарь Александрович. Из воспоминаний Марии Николаевны Барановой младшего лейтенанта медицинской службы, работавшей в это время: «во время войны, когда я училась в трехлетней фельдшерской школе и работала в госпитале, где заведующим отделения был Л.А. Винник, он всегда брал меня с собой в столовую снимать пробы с обеда. В то непростое время, когда все время хотелось есть, он, в нарушении всех должностных инструкций, поручал это делать мне».

В 1945 году Л.А. Винник с отличием закончил мединститут, получив диплом 1 степени, и поступил в клиническую ординатуру на кафедре факультетской терапии.

Еще будучи клиническим ординатором, Л.А. Винник в 1947 году успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Туберкулез и активная мезенхима». В 1948 году он закончил ординатуру и далее работал ассистентом этой же кафедры по курсу туберкулеза. Через 10 лет, в 1958г. Лазарю Александровичу было присвоено ученое звание доцента.

В 1964 году в г. Ленинграде Л.А. Винник защитил докторскую диссертацию на тему «Искусственный пневмоторакс и антибактериальные препараты в комплексном лечении туберкулеза», а в 1966 году он получил ученое звание профессора. В 1970 г. профессор Л.А. Винник возглавил кафедру туберкулеза (ныне фтизиатрии) как самостоятельное структурное подразделение. С 1997 г. Лазарь Александрович перешел на должность профессора этой же кафедры.

Профессор Л.А. Винник внес большой вклад в развитие фтизиатрической службы Астраханского региона. С 1952 года он являлся внештатным фтизиатром Астраханского облздравотдела. В 1956 году Лазарь Александрович основал областное общество фтизиатров. Профессор принимал активное участие в общественной жизни вуза и областного туберкулезного диспансера, в котором базировалась кафедра. Он являлся членом комиссии по борьбе с туберкулезом при Астраханском облисполкоме, членом агитколлектива АГМИ, членом производственной комиссии местного комитета вуза, членом редколлегии больничной газеты, часто выезжал с лекциями в районы области.

Лазарь Александрович имеет 8 правительственных наград времен Великой Отечественной войны, а также медаль послевоенного времени «За доблестный труд».

Он являлся отличником здравоохранения. В 1995 году решением ученого совета академии ему было присвоено почетное звание «Заслуженный профессор АГМА».

Профессор Винник Л.А. наряду с большой лечебно-диагностической работой в практическом здравоохранении, активно занимался научной деятельностью. Он подготовил 15 кандидатов и 1 доктора медицинских наук.

На его счету более 260 научных публикаций, в том числе, 12 методических рекомендаций для практических врачей терапевтов и фтизиатров. Среди научных трудов Лазаря Александровича такие интересные монографии, как:

- «Эпидемиология туберкулеза, неспецифических заболеваний легких и экологическая ситуация в Астраханской области» – Астрахань, 1996;
- «Туберкулез и лепра – две тени прошлого» – Астрахань, 1999;
- «Избранные лекции по туберкулезу» – Астрахань, 1999.

Коллектив кафедры фтизиатрии

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»

«Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила:

1. Правила оформления статей, представляемых к публикации в «Астраханском медицинском журнале», разработаны с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций (обновлено в апреле 2010 г.)», составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. «Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности согласно действующему законодательству Российской Федерации. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. Для гарантированного опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, то есть дословного копирования, компиляции, перефразирования чужого текста. Плагиат выражается в умышленном присвоении авторства (использование под своим именем чужого произведения или чужих идей, заимствование фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования). **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера могут быть внесены в статью без согласования с автором. Если автор перерабатывал статью в процессе подготовки к публикации, то датой поступления авторского текстового оригинала материала считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа. На первой странице авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и номер телефона).

7. Авторский оригинал статьи должен быть представлен как в электронном, так и в бумажном (1 экземпляр) виде. Текст должен быть напечатан в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. Все страницы авторского оригинала статьи должны быть пронумерованы (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского оригинала статьи следует указать:

1) УДК (в левом углу страницы, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) имя, отчество, фамилия автора(ов) (в данной последовательности), полное наименование основного места работы, город и страна. Организационно-правовая форма юридического лица (ФГБУН, ФГБОУ ВО, ПАО, АО и т. п.) не указывается (размер шрифта 11 pt). Сведения о месте работы авторов указывают после имен, отчеств, фамилий авторов на разных строках и связывают с авторами с помощью надстрочных цифровых обозначений (после фамилии);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с приказом Минобрнауки России от 24 февраля 2021 г. № 118:

1.5.11. – Микробиология (медицинские науки),
3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки),
3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки),
3.1.20. – Кардиология (медицинские науки),
3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки),
3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки),
3.1.26. – Фтизиатрия (медицинские науки),
3.1.9. – Хирургия (медицинские науки),
3.1.28. – Гематология и переливание крови (медицинские науки),
3.1.29. – Пульмонология (медицинские науки),
14.01.28. – Гастроэнтерология (медицинские науки),
3.3.1. – Анатомия человека (медицинские науки),
3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
14.03.09. – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. **Ниже следует аннотация** (не более 250 слов), **ключевые слова (словосочетания)** (не меньше 3 и не больше 15 слов или словосочетаний) (размер шрифта 11 pt). После ключевых слов точка не ставится. **Аннотация** должна быть информативна и структурирована (для оригинальных статей: цель, материалы и методы, результаты и заключение), должна полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует **перевод на английский язык названия статьи, сведений об авторах** (для обозначения отчества автора используется 1–2 буквы латинского алфавита), **аннотации и ключевых слов** в той же последовательности.

12. **Название статьи** должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным; недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. **Основной текст статьи** должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. **Объем оригинальных статей** должен составлять от 5 до 10 страниц, **объем обзорных статей** – от 5 до 16 страниц, **других видов статей и писем в редакцию** – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и Список источников (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. **Текст авторского оригинала статьи** должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с четливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. **Во введении** оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. **В разделе «Материалы и методы»** должна быть ясно и четко описана **организация проведения данного исследования** (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ деления выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группы набирались из разных популяций, следует назвать каждую из них);

- критерии включения в наблюдения и исключения из них (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);
- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя; название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы** или **заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать в себя пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков** или **фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник.

Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны иметь нумерационный заголовок, то есть быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №). Если в тексте статьи приведена одна таблица, то нумерационный заголовок не используется, слово «Таблица» сохраняется;
- каждая таблица должна иметь тематический заголовок, то есть краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится);
- заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно. Если автор приводит цифровые данные с единицами измерения, то они должны быть указаны в заголовках соответствующих колонок, без повторов на каждой строке;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует, но не дублировать ее;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: Титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. Если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman (обычный), размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи следует поместить перечень затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**» (размер шрифта 10 pt). Нумерация в перечне делается в порядке возрастания. Библиографические записи в перечне располагают в порядке цитирования источников в тексте статьи. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список источников оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.7–2021. В тексте ссылки приводятся арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком источников, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список источников следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список источников зарубежных авторов должен быть полным,

соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления «Списка источников».

1. Аронов Д. А., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 328 с.
2. Блэйк П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2000. Т. 2, № 4. С. 278–286.
3. Горелкин А. Г., Пинхасов Б. Б. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения. Заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
4. Иванов В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2002. 18 с.
5. Онищенко Г. Г., Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Поспелова В. В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / под ред. Онищенко Г. Г., Алешкина В. А., Афанасьева С. С., Поспеловой В. В.. М. : ГБОУ ДПО ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. 608 с.
6. Johnson D. W., Forman C., Vesey D. A. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone // Nephrology. 2006. Vol. 11, no. 4. P. 306–312.

34. Далее следует перечень затекстовых библиографических ссылок на латинице («**References**»), оформленный в следующем порядке:

- все авторы в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык,
- наименование русскоязычного источника (журнала) в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника (журнала) на английский язык указывается после знака «=»,
- выходные данные источника с обозначениями на английском языке.

Нумерация записей в дополнительном перечне затекстовых библиографических ссылок «**References**» должна совпадать с нумерацией записей в основном перечне затекстовых библиографических ссылок «**Список источников**».

Примеры оформления списка «References».

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Forensic examination of bones. Moscow : BINOM Publishing House; 2017. 272 p. (In Russ.).
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Modern concepts of anemia in kidney insufficiency. Nefrologiya i dializ = Nephrology and dialysis. 2000; 2 (4): 278–286. (In Russ.).
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).
4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol. 2004; 3 (1): 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova V. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology. Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy. Astrakhan' : Astrakhan State Medical Academy; 2003: 388–391. (In Russ.).
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center. Materials of III International Conference of the Caspian States “Actual issues of modern medicine”. 4–5 October 2018. Astrakhan' : Astrakhan State Medical University; 2018: 116–117. (In Russ.).

8. **Пример оформления интернет-ресурса:** State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (In Russ.).

После списка «References» приводятся **дополнительные сведения об авторе (авторах)** с предшествующими словами «Информация об авторе (авторах)» (“Information about the author (authors)”).

Дополнительные сведения об авторе должны быть показаны в следующей последовательности: инициалы, фамилия, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, город, страна, электронный адрес.

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.

2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).

3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.

4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.

5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Авторский оригинал текста статьи, скан-копии сопроводительных документов (первая страница экземпляра рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов) направлять на сайт <http://www.astmedj.ru> и/или на электронный адрес:
astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL"

Please note that the "Astrakhan Medical Journal" is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences. To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

1. These requirements are developed to meet the "**Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (IC-MJE) and can be updated in the future.

2. "**Astrakhan Medical Journal**" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringement upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 118 of February 24, 2021):

1.5.11. - Microbiology (medical sciences),
3.1.4. - Obstetrics and gynecology (medical sciences),
3.1.18. - Internal diseases (medical sciences),
3.1.20. - Cardiology (medical sciences),
3.1.21. - Pediatrics (medical sciences),
3.1.22. - Infectious diseases (medical sciences),
3.1.26. - Phthisiology (medical sciences),
3.1.9. - Surgery (medical science),
3.1.28. - Hematology and blood transfusion (medical sciences),
3.1.29. - Pulmonology (medical sciences),
14.01.28. - Gastroenterology (medical sciences),
3.3.1. - Human anatomy (medical sciences),
3.3.6. - Pharmacology, Clinical Pharmacology (medical sciences),
14.03.09. - Clinical immunology, allergology (medical sciences),
3.3.8. - Clinical laboratory diagnostics (medical sciences),
3.1.33. - Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **Keywords** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (10-15 sources - for original articles and 20-30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);

- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc. ;

- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);

- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);

- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;

- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;

- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no

full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by “**References**” (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. *African Journal of Biotechnology*. 2018; 17 (10): 306–310.

Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J. M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*. 2017; 3 (3): 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). *European Association of Urology*; 2016. 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: Meltzer P. S., Kallioniemi A., Trent J. M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K. W. Kinzler. New York: McGraw-Hill; 2002: 93-113.

Media: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. *FDA Consumer magazine* [serial online]. January–February 1996. URL: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html.

Conferences and Meetings: Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28–Aug 2 2002. Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany) : Peter Lang; 2004. 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2011. 38 p. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo; 2005. 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. The way of definition of man's biological age and senility speed. Patent RF, no. 2387374. 2010. (In Russ.).

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc. 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution,
the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please,
send to astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

16+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2022

ТОМ 17

№ 4

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – С.П. Синчихин
Начальник издательского отдела – А.Х. Кадырова
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Дата выхода – 29.12.2022

Уч. печ. л. – 19,7

Заказ № 5271

Тираж 500 экз. (Первый завод – 92 экз.)

Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121