

ISSN 1992-6499



**Научно-практический
медицинский
журнал**

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 2023



АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 18
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2023

***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 18
№ 1

ASTRAKHAN – 2023

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2023 **Том 18** **№ 1**

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)

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

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

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

Д.Л. ТЕПЛАЫЙ – 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, 2023. 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
2023 **Volume 18** **№ 1**

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, 2023. 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

Э.Х. Байчоров, Р.И. Панченко

Варикоцеле как фактор нарушения сперматогенеза и снижения мужской фертильности.....6

М.П. Костинов, В.Б. Полищук, С.Н. Михайлова,

А.А. Джумагазиев, О.В. Усаева

Вакцинация против новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкологическими заболеваниями.....17

О.Г. Тишкова, Л.В. Дикарева, Д.Д. Теплый

Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков.....27

Д.В. Яровая, О.А. Башкина, Е.В. Красилова,

М.А. Самокруева, Е.Б. Касимова

Патология мочевыделительной системы и ее частота у детей на фоне COVID-19.....39

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.А. Курабекова, Н.А. Жаркин

Работа службы родовспоможения в Республике Дагестан с учетом динамики демографических процессов.....50

Онси Насри, М.А. Кузьмина, С.П. Синчихин,

О.Е. Нагаева, Г.Г. Гвинуашвили, А.Ф. Муратова

Клинико-anamnestические данные беременных с разным течением новой коронавирусной инфекции.....59

Н.П. Проватар, Е.И. Каширская, А.А. Николаев, А.В. Каширский

Показатели состояния железа в крови доношенных детей, зачатых естественным путем и по технологии ЭКО.....66

А.А. Семенов, И.В. Гайворонский, В.В. Криштон

Кластерный анализ как интегратор разных методик оценки физического развития практически здоровых лиц юношеского возраста.....72

Мехер Скандрани, Л.Ш. Рамазанова, Хазем Алуи,

Р.З. Шамратов, М.В. Плосконос

Распространенность диабетической ретинопатии в популяции больных сахарным диабетом жителей Астрахани.....81

В.Д. Федотов

Сравнительная динамика показателей спирометрии у больных с различной патологией бронхолегочной системы профессиональной этиологии.....88

Я.А. Якименко, В.В. Кутуков, В.В. Антонян, С.П. Гаврилова,

Э.Р. Гасанова, Д.Н. Богомолов, М.А. Газиев, Е.Е. Андреева

Профилактика поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при проведении химиотерапии.....97

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

С.Н. Мамедова, С.Н. Мусаев

Трудности ранней диагностики ювенильного дерматомиозита: краткий обзор литературы и клинический случай.....106

Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова, В.М. Серeda, М.Г. Гернер

Клинические «маски» пиелонефрита у детей (случаи из практики).....116

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....121

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

E.H. Baichorov, R.I. Panchenko

Varicocele as a factor of violation of spermatogenesis and decrease in male fertility.....6

M.P. Kostinov, V.B. Polishchuk, S.N. Mikhaylova,

A.A. Dzhumagaziev, O.V. Usaeva

Vaccination against a new coronavirus infection in patients with cancer.....17

O.G. Tishkova, L.V. Dikareva, D.D. Tepliy

The role of free-radical oxidation processes

in the pathogenesis of early miscarriage.....27

D.V. Yarovaya, O.A. Bashkina, E.V. Krasilova, M.A. Samotrueva, E.B. Kasymova

Pathology of the urinary system and its frequency in children with COVID-19.....39

ORIGINAL INVESTIGATIONS

N.A. Kurabekova, N.A. Zharkin

The work of the obstetric service in the Republic of Dagestan

taking into account the dynamics of demographic processes.....50

Onsi Nasri, M.A. Kuzmina, S.P. Sinchikhin,

O.E. Nagaeva, G.G. Gviniashvili, A.F. Muratova

Clinical and anamnestic factors of pregnant women

with different course of new coronavirus infection.....59

N.P. Provatar, E. I. Kashirskaya, A. A. Nikolaev, A.V. Kashirsky

Iron indicators in the umbilical blood of premature children

born using IVF technology.....66

A.A. Semenov, I.V. Gayvoronskiy, V.V. Krishtop

Cluster analysis as an integrator of different techniques for assessing

the physical development of healthy adolescents.....72

Mekher Skandrani, L.Sh. Ramazonova, Khazem Alui, R.Z. Shamratov, M.V. Ploskonos

Prevalence of diabetic retinopathy in the population

of people with diabetes in Astrakhan.....81

V.D. Fedotov

Comparative dynamics of spirometry indicators in patients

with different occupational pathologies of the bronchopulmonary system.....88

Ya.A. Yakimenko, V.V. Kutukov, V.V. Antonyan, S.P. Gavrilova,

E.R. Gasanova, D.N. Bogomolov, M.A. Gaziev, E.E. Andreeva

Prevention of damages of the gastric and duodenal mucosa during chemotherapy.....97

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

S.N. Mamedova, S.N. Musaev

Challenges in early diagnosis of juvenile dermatomyositis:

a brief review of the literature and a case study.....106

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

Clinical «masks» of pyelonephritis in children (case studies).....116

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....121

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.147.22-007.64:616.697

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-6-16

**ВАРИКОЦЕЛЕ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА
И СНИЖЕНИЯ МУЖСКОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ**

*Энвер Хусейнович Байчоров, Родион Игоревич Панченко

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Аннотация. На протяжении многих лет в центре внимания отечественных и зарубежных урологов-андрологов находится проблема лечения пациентов с варикоцеле. Результаты исследований позволяют утверждать, что эта патология широко распространена и не имеет тенденции к снижению, являясь одной из основных причин субфертильности или бесплодия. В масштабах Российской Федерации эта ситуация имеет особую значимость с точки зрения сложившихся отрицательных демографических тенденций. Анализ проблемы, в который вошло 60 литературных источников (11 отечественных и 49 иностранных), показал, что вопросы этиологии, патогенеза и лечения варикоцеле остаются предметом научных дискуссий. Лечение варикоцеле и его рецидива направлено, в первую очередь, на профилактику или восстановление уже имеющихся нарушений репродуктивной функции, восстановление фертильности с учетом минимизации вероятности рецидива и осложнений.

Ключевые слова: варикоцеле, сперматогенез, фертильность, реабилитация

Для цитирования: Байчоров Э. Х., Панченко Р. И. Варикоцеле как фактор нарушения сперматогенеза и снижения мужской фертильности // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 6–16. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-6-16.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**VARICOCELE AS A FACTOR OF VIOLATION OF SPERMATOGENESIS
AND DECREASE IN MALE FERTILITY**

Enver H. Baichorov, Rodion I. Panchenko

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. For many years, the focus of attention of domestic and foreign urologists andrologists is the problem of patients with varicocele. The results of the research suggest that varicocele is widespread in the male population, and does not have a tendency to decrease, being one of the main causes of subfertility or infertility that in the scale of the Russian Federation are of particular importance in terms of the prevailing negative demographic trends. When writing the article, 60 literary sources were processed, of which 11 are domestic, 49 are foreign. Analysis of literary sources shows that all questions of the etiology, pathogenesis and treatment of varicocele remain the subject of debate. Treatment of varicocele, its recurrence is aimed primarily at preventing disorders or restoring existing reproductive disorders, restoration of fertility, minimizing the likelihood of relapse and complications.

Key words: varicocele, spermatogenesis, fertility, rehabilitation

For citation: Baichorov E. H., Panchenko R. I. Varicocele as a factor of violation of spermatogenesis and decrease in male fertility. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 6–16. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-6-16. (In Russ.).

* © Байчоров Э.Х., Панченко Р.И., 2023

На протяжении многих лет в центре внимания отечественных и зарубежных урологов-андрологов стоит проблема лечения пациентов с варикоцеле [1, 2, 3]. Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что это заболевание широко распространено в мужской популяции, не имеет тенденции к снижению, являясь одной из основных причин субфертильности или бесплодия [4, 5, 6]. В масштабах Российской Федерации это представляет особую значимость с точки зрения сложившихся отрицательных демографических тенденций [7]. Таким образом, возникает необходимость в изыскании способов решения поставленной проблемы.

Варикоцеле представляет собой варикозное (гроздевидное) расширение вен лозовидного (plexus pampiniformis) сплетения семенного канатика, сопровождающееся интермиттирующим или перманентным венозным рефлюксом [8].

Варикоцеле встречается в среднем у 8–20 % мужчин общей популяции [9, 10], в том числе у 30–40 % пациентов с первичным бесплодием и у 70–81 % мужчин с вторичным бесплодием [11, 12, 13]. Варикозное расширение вен семенного канатика и оболочек яичка является причиной поражения ткани яичка, снижения функции яичек [14], нарушения сперматогенеза и субфертильности [15, 16]. Связь варикоцеле с бесплодием явилась основной причиной включения данной патологии в число программ, разрабатываемых Всемирной организацией здравоохранения.

Диагноз «Варикоцеле» основывается на истории болезни и физикальном обследовании [17, 18]. У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно, однако некоторые из них, согласно работам Т. Lorenс с соавторами [19], S. Pакк и W.S. Choi [20], могут пальпировать уплотнение мошонки над семенником или жаловаться на отвисание мошонки, длительные боли в мошонке или паху, увеличивающиеся во время ходьбы, долгого положения стоя или эрекции, тянущие боли в яичке по ходу семенного канатика и в паху, усиливающиеся при поднятии тяжести. По данным А.Д. Тараско [21], болевой синдром при варикоцеле неспецифичен, что требует дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

К настоящему времени этиология данного заболевания изучена и признается многофакторной [6, 14, 22]. Определяющей считают концепцию, рассматривающую варикоцеле не как самостоятельное заболевание, а как симптом аномалии развития или заболевания нижней полой или почечных вен. Чрезвычайная вариабельность строения венозной системы (и левой, и правой почечной вены) – следствие нарушения редукции кардинальных и субкардинальных вен. Ретроградный кровоток наблюдают при врожденном (первичном) отсутствии клапанов в яичковой вене, а также генетически детерминированной слабости венозной стенки вследствие недоразвития мышечного слоя, дисплазии соединительной ткани, приводящих к первичной клапанной несостоятельности [23].

Согласно работам Е.А. Войновского с соавторами [24], С.Н. Алексеенко с соавторами [25], причиной возникновения регионарной почечной венозной гипертензии могут являться аномалии строения левой почечной вены. Аорто-мезентериальная компрессия (в зарубежной литературе обозначается как проксимальный “nut-cracker syndrome” – «синдром шелкунчика») относится к компрессии левой почечной вены между аортой и верхней брыжеечной артерией, что приводит к повышению давления левой почечной вены и возможному развитию коллатеральной вены [12, 26].

К факторам, вызывающим варикоцеле, относят также экстравазальную компрессию левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией (синдром May–Thurner), приводящую к тазовой венозной гипертензии, что вызывает шунтирование крови по тазовым венозным анастомозам и возникновение ретроградного кровотока по кремастерной вене и вене семявыносящего протока [27]. Такое варикоцеле, согласно исследованию Е.А. Войновского с соавторами [24], диагностируется в 6,3 % случаев и называется экстрафуникулярным варикоцеле.

Результаты исследований подтверждают концепцию статистически положительной зависимости соматометрических параметров (рост, индекс массы тела) и варикоцеле [28, 29]. Результаты работы R. Li с соавторами [29] показывают, что высокий рост пациентов оказывает прямое влияние на проявление варикоцеле. Это объясняется повышенным гидростатическим давлением в семенной вене, которое, в свою очередь, подавляет клапанные механизмы в венах, приводя к образованию варикоцеле у более высоких мужчин. Отмечается прямая корреляция низких показателей индекса массы тела и варикоцеле.

Анализ отечественных и зарубежных источников [6, 14, 22, 30, 31, 32] позволяет выделить следующие патогенетические механизмы, лежащие в основе неблагоприятного воздействия варикоцеле на мужское репродуктивное здоровье: локальная гипертермия; дисфункция гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси: дисфункция клеток Лейдига, Сертоли; повышение концентрации активных форм кислорода (АФК) и повышение окислительного стресса (ОС); ишемия; гипоксия; апоптоз яичек; аутоиммунные реакции; выработка антиспермальных антител.

Современные данные свидетельствуют о центральной роли АФК и результирующего ОС в патогенезе мужской субфертильности, связанной с варикоцеле [16, 31, 33]. По данным L. Samanta с соавторами [33], одним из путей формирования ОС у пациентов с варикоцеле может быть повреждение структуры и функции митохондрий, связанное со снижением экспрессии белков ATPase1A4, HSPA2, SPA17, APOA1. Развивающееся при варикоцеле нарушение микроциркуляции приводит к повышению в клетках семенника концентрации АФК (низкие и контролируемые концентрации АФК играют важную роль в таких физиологических процессах спермы, как конденсация, акросомная реакция и сигнализация для оплодотворения) и ОС, что, согласно зарубежным клиническим исследованиям, ведет к индуцированному апоптозу сперматозоидов, снижению параметров спермы в сыворотке (включая концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов), ухудшению молекулярных и ультраструктурных особенностей спермы и микросреды семенников, а также значительной фрагментации ДНК спермы [4, 14].

Приведенные данные подтверждаются исследованием H. Yazar с соавторами [34], в котором доказывается отрицательное влияние показателей ОС (общая антиоксидантная способность – total antioxidant capacity; общий оксидантный статус – total oxidant status; параоксоназа – paraoxonase; арил эстераза – arylesterase; общие тиоловые уровни – total thiol levels в семенной плазме) на количество, подвижность, морфологию, объем, pH и лейкоциты спермы у пациентов с варикоцеле.

Значимым патогенетическим фактором нарушения сперматогенеза при варикоцеле являются ишемия и гипоксия: повышение венозного давления в венах семенного канатика приводит к недостаточному венозному оттоку от тестикул, венозному застою и гипоксии ткани семенных желез. Кроме того, сперматогенный эпителий очень чувствителен к ишемии: гипоксия при длительном воздействии приводит к асперматогенезу, который является аутоиммунным процессом [31, 33].

Проведенное A.W. Pastuszek и R. Wang [35] исследование свидетельствует, что при варикоцеле возможны аутоиммунные реакции против сперматозоидов, которые сопровождаются выработкой антиспермальных антител, что, в свою очередь, может приводить к нарушению гематотестикулярного барьера, в том числе с контрлатеральной стороны за счет коллатерального кровотока.

Ряд авторов указывает на наличие генетической составляющей в нарушении фертильности при варикоцеле. Так, мужчины с генотипом фермента *В/*С, составляющие около 10 % популяции, при наличии варикоцеле имеют более тяжелые нарушения сперматогенеза в виде олигозооспермии и тератозооспермии по сравнению с мужчинами – носителями других генотипов этого фермента [36]. Кроме того, согласно данным T. Mostafa с соавторами [37], полиморфный генотип (GT + TT) для полиморфизма rs1799983 гена NOS3 чаще встречается у пациентов с варикоцеле.

Для уточнения роли гемодинамических расстройств, выяснения патогенетических механизмов необходима их объективная диагностика с применением высокоинформативных методов обследования [38, 39]. В настоящее время ультразвуковое исследование является наиболее распространенным методом визуализации у пациентов с варикоцеле. Неинвазивность, безопасность для пациента и широкая доступность являются основными преимуществами данного метода диагностики, при этом, согласно работе Z. Fejes с соавторами [40], чувствительность и специфичность в определении варикоцеле составляет более 95 %.

Диагностический алгоритм обследования пациентов с варикоцеле включает в себя: физикальный осмотр (выполняется с определением стороны поражения, степени выраженности варикоцеле, состояния яичка) [21], ультразвуковое дуплексное сканирование со спектральным доплеровским исследованием органов мошонки, подвздошных и почечных вен [24, 25], нацеленное на выявление гемодинамического типа варикоцеле [11], субклинических контрлатеральных форм [39], определения ангиоархитектоники варикоцеле, позволяя отказаться от инвазивной флеботестикулографии.

Среди других диагностических методов исследователи указывают флебографию, магнитно-резонансную томографию, термографию [12, 41]. Основаниями для проведения контрастной флебографии служат подозрение на аномалии развития почечных и тазовых вен у больных с варикоцеле, предположительный диагноз сдавления крупных вен, исключение нарушения венозного оттока в бассейне подвздошных вен [41].

Лабораторные методы обследования пациентов с данной патологией включают в себя спермограмму, MAR-тест (определение наличия антиспермальных антител класса IgA, IgG), исследование гормонов крови (общий и свободный тестостерон, глобулин, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол, пролактин, кортизол, прогестерон, ингибин В), генетические исследования (кариотип, AZF-фактор, ген муковисцидоза), специфические иммуноглобулины IgG, IgM в крови, стандартные лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи, уровень глюкозы в крови, креатинин, липидный профиль) [38, 39].

S.C. Esteves с соавторами [42] предлагают новую методику диагностики бесплодия у мужчин с варикоцеле, основанную на использовании неинвазивного биомаркера, индекса деградации ДНК спермы (DDSi), с применением теста на диссоциацию хроматина спермы (SCD).

L. Samanta с соавторами [33] в качестве биомаркеров-предикторов бесплодия у пациентов с данной патологией рассматривает митохондриальные дифференцированно выраженные белки (LETM1, EFHC, MIC60, PGAM5, ISOC2, importTOM22).

Использование совокупности диагностических методов позволяет осуществить дифференцированный подход к выбору тактики оперативного лечения [1, 13, 16].

Лечение варикоцеле и его рецидива направлено, в первую очередь, на профилактику или восстановление уже имеющихся нарушений репродуктивной функции, восстановление фертильности с минимизацией вероятности рецидива и осложнений. Выбор оптимального метода лечения варикоцеле основывается на учете гемодинамического типа, анатомических особенностей каждого пациента, профилактике рецидива и осложнений [18, 43, 44, 45].

Показаниями к операции служат бесплодие, нарушения сперматогенеза, атрофия яичка, боль в области мошонки, рецидив заболевания [13, 18, 46]. Лечение варикоцеле не показано у пациентов с нормальным качеством спермы, изолированной тератозооспермией или субклиническим варикоцеле [2]. Однако Американская ассоциация репродуктивной медицины отмечает, что варикоцеле может иметь постепенное патологическое действие на семенники, в конечном итоге, приводящее к необратимому бесплодию [36].

Сложность и многообразие гемодинамических расстройств в бассейне тестикулярной вены, влияющих на состояние репродуктивной функции, диктует необходимость совершенствования и поиска новых подходов к лечению данной патологии [22, 13, 41], так как от выбора метода зависит быстрота, радикальность, атравматичность манипуляций при любом вмешательстве. В современной хирургии используют различные методики оперативного вмешательства: лапароскопические и открытые операции, методы открытой немикрохирургической, лапароскопической или микрохирургической варикоцелэктомии, супраингвинальные неселективные, селективные супраингвинальные; субингвинальные неселективные; субингвинальные селективные и другие практики [18, 43, 45].

Лечение варикоцеле выполняется различными хирургическими методами, включая паховый или субингвинальный, подпаховый, забрюшинный хирургические подходы, с использованием микроскопа, операционной лупы для оптического увеличения [18]. Все хирургические процедуры влекут за собой перевязку, деление (разграничение) лозовидного сплетения в семенном канатике, что приводит к венозному дренированию яичка через коллатерали из сосудистых вен и ликвидации венозной гипертензии [46].

В. Rajović с соавторами [18], основываясь на результатах клинических испытаний, полагают, что микрохирургия – это один из векторов развития хирургического лечения варикоцеле. Использование пахового доступа микрохирургической техники обеспечивает короткое больничное пребывание, низкий уровень осложнений, наиболее очевидное улучшение параметров спермы. R.L. Pagani с соавторами [45] рекомендуют микрохирургическую варикоцелэктомию в качестве «золотого стандарта» хирургического лечения варикоцеле.

Анализ литературы последних лет показывает увеличение числа сторонников лапароскопической (эндоскопической) варикоцелэктомии, что связано с активным внедрением лапароскопического метода в урологическую практику в целом [29, 47, 48, 49]. Лапароскопический метод позволяет максимально сохранить артерии и лимфатические сосуды при одновременном снижении риска персистенции или рецидива варикоцеле [46]. Отечественные исследователи [11] высказывают мнение о том, что эндоскопический метод является оптимальным при рено-сперматическом и смешанном рефлюксе.

Проведенные за рубежом клинические испытания, направленные на оценку эффективности данной методики лечения варикоцеле, подтверждают улучшение качества спермы и свидетельствуют о том, что частота гидроцеле в лапароскопической группе составляет не более 6 %, частота рецидива – менее 5 % [48]. По данным Z. Li с соавторами [47], при лапароскопической варикоцелэктомии процент успеха и осложнений сопоставим с субингвинальной микрохирургической варикоцелэктомией.

Большинство исследователей свидетельствует, что в настоящее время микрохирургический и лапароскопический виды варикоцелэктомии являются наиболее эффективными, они сопряжены с наименьшим количеством осложнений и рецидивов [5, 46, 49].

Анализ доступных литературных источников [1, 3, 22, 50, 51, 52] показывает, что после варикоцелэктомии происходит значительное улучшение гемодинамических показателей, параметров сперматозоидов (количество, общая и прогрессирующая подвижность, ультраморфология спермы), уменьшается повреждение ДНК спермы и ОС, повышается частота наступления беременности.

Так, отмечено, что нормализация показателей эякулята после хирургического лечения варикоцеле происходит в 8–23 % случаев, улучшение фертильности отмечено у 85 % пациентов [30]. Исследователи убедительно доказывают увеличение концентрации сперматозоидов в среднем более 70 %, их подвижности на 5 %, морфологии на 9 % вне зависимости от типа вмешательства. Подтверждается, что индекс фрагментации ДНК спермы уменьшается на 8 % через 3 месяца после операции по поводу варикоцеле [53, 54].

Медицинская реабилитация после хирургического вмешательства, несомненно, играет значимую роль в общей эффективности лечения варикоцеле, однако данный вопрос не имеет широкого освещения в литературе [11, 26] и требует дальнейшего изучения. Значимым фактором получения положительного результата лечения варикоцеле служит индивидуальный подбор медикаментозного лечения после операции, включающий в себя назначение сперматопротекторов, антиоксидантную и гормональную терапию, санаторно-курортное лечение и витаминотерапию [11, 33, 55, 56].

Так, в работе А. Ardestani Zadeh с соавторами [57] оценивали влияние антиоксидантов, включая витамин Е-Селен-фолиевую кислоту (VitE -Se- FA), на параметры спермы после варикоцелэктомии. Были получены статистически значимые различия в количестве ($p = 0,031$) и подвижности ($p = 0,01$) сперматозоидов после 6 месяцев приема добавок Vit E-Se-FA по сравнению с контрольной группой. С.А.З. Serrano и А.С. Obando [58] рассматривают механизмы гормонального лечения мужского бесплодия.

Д. Arab с соавторами [59] отмечают, что использование пищевых добавок, таких как минералы, витамины и антиоксиданты, играет важную роль в профилактике и лечении варикоцеле за счет повышения уровня антиоксидантных ферментов (например, пероксидазы, супероксиддисмутазы и каталазы) и снижения уровней маркеров воспаления (например, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и интерлейкин-1) в яичке. Согласно результатам, пищевые добавки могут облегчить сперматогенез у пациентов с варикоцеле с помощью различных механизмов, таких как подавление окислительного стресса и воспаления в ткани яичек.

Отечественные ученые С.И. Гамидов с соавторами [60] провели исследование, целью которого стало изучение эффективности и безопасности комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липоевой кислоты для адьювантной антиоксидантной терапии после микрохирургической варикоцелэктомии у мужчин с варикоцеле и оценка его влияния на уровень фрагментации ДНК в клетках спермы. Результаты продемонстрировали, что проведение хирургической операции и применение антиоксидантной терапии через 3 месяца привело к увеличению концентрации сперматозоидов на 27 %, повысило их активную подвижность на 76,7 %, снизило уровень фрагментации ДНК сперматозоидов на 22,3 %. Побочных эффектов фармакотерапии не наблюдалось. Авторы считают, что адьювантная антиоксидантная терапия бесплодия при варикоцеле усиливает эффекты монотерапии (как медикаментозной, так и хирургической), приводит к повышению ее эффективности и сокращает время до наступления беременности.

Для оценки долгосрочных результатов лечения необходимо проведение дальнейших исследований в этой области, так как от правильно выбранной тактики восстановительной терапии в ближайшем и отдаленном периодах после оперативных вмешательств зависит длительность пребывания пациента в стационаре, скорость восстановления показателей гемодинамики, параметров сперматогенеза, восстановление фертильности [30, 32, 44, 60].

На основании анализа литературных источников можно сделать вывод о том, что варикоцеле остается в центре внимания отечественных и зарубежных урологов-андрологов, являясь значимой причиной нарушений сперматогенеза и, как следствие, мужского бесплодия. В настоящий момент широко освещены вопросы этиологии и патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания, однако возникает необходимость создания единого алгоритма ведения больных с варикоцеле в зависимости от прогностических индикаторов динамики фертильности. Подобный алгоритм должен быть направлен на профилактику или восстановление уже имеющихся нарушений репродуктивной функции, восстановление фертильности с минимизацией вероятности рецидива и осложнений.

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. Birowo P., Tendi W., Widyahening I. S., Atmoko W., Rasyid N. The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility : A systematic review and meta-analysis // *Heliyon*. 2020. Vol. 6, no. 11. P. e05439 doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05439.
2. Lewis S. E. M., Esteves S. C. What does a varicocele do to a man's fertility? There is much more than meets the eye // *Int. Braz. J. Urol.* 2021. Vol. 47, no. 2. P. 284–286. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0827.1.
3. Birowo P., Wijaya J. R., Atmoko W., Rasyid N. The effects of varicocelectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis // *Basic Clin Androl.* 2020. Vol. 30. P. 15. doi: 10.1186/s12610-020-00112-6.
4. Morini D., Spaggiari G., Daolio J., Melli B., Nicoli A., De Feo G., Valli B., Viola D., Garganigo S., Magnani E., Pilia A., Polese A., Colla R., Simoni M., Aguzzoli L., Villani M. T., Santi D. Improvement of sperm morphology after surgical varicocele repair // *Andrology*. 2021. Vol 9, no. 4. P. 1176–1184. doi: 10.1111/andr.13012.
5. Park J. H., Pak K., Park N. C., Park H. J. How Can We Predict a Successful Outcome after Varicocelectomy in Painful Varicocele Patients? An Updated Meta-Analysis // *World. J. Mens Health*. 2021. Vol. 39, no. 4. P. 645–653. doi: 10.5534/wjmh.190112. doi: 10.5534/wjmh.190112.
6. Hassanin A. M., Ahmed H. H., Kaddah A. N. A global view of the pathophysiology of varicocele // *Andrology*. 2018. Vol. 6, no. 5. P. 654–661. doi: 10.1111/andr.12511.
7. Кайзер Е. В., Шакина И. А. Анализ факторов, влияющих на сокращение численности населения России в 2020 году // *Вестник науки и образования*. 2021. № 9 (112). Ч. 1. С. 41–48.
8. Roque M., Esteves S. C. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation : a review // *Int Urol Nephrol*. 2018. Vol. 50, no. 4. P. 583–603. doi: 10.1007/s11255-018-1839-4.
9. Fang Y., Su Y., Xu J., Hu Z., Zhao K., Liu C., Zhang H. Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 729539 doi: 10.3389/fimmu.2021.729539.
10. Расулов Ж. Д. Способ хирургического лечения варикоцеле // *Проблемы репродукции*. 2016. Т. 22, № 5. С. 141–144. doi: 10.17116/repro201622511-144.
11. Панченко И. А., Панченко Р. И., Байчоров Э. Х. Варикоцеле : оптимальный лечебно-диагностический подход и медицинская реабилитация репродуктивной функции // *Курортная медицина*. 2014. № 4. С. 47–53.
12. Жуков О. Б., Верзин А. В., Пеньков П. Л. Регионарная почечная венная гипертензия и левостороннее варикоцеле // *Андрология и генитальная хирургия*. 2013. Т. 3. С. 29–37.
13. Chiba K., Fujisawa M. Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men : A Review // *World. J. Mens Health*. 2016. Vol. 34, no. 2. P. 101–109. doi: 10.5534/wjmh.2016.34.2.101.
14. Finelli R., Leisegang K., Kandil H., Agarwal A. Oxidative Stress : A Comprehensive Review of Biochemical, Molecular, and Genetic Aspects in the Pathogenesis and Management of Varicocele // *World. J. Mens Health*. 2022. Vol. 40, no. 1. P. 87–103. doi: 10.5534/wjmh.210153.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility : a committee opinion // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 102, no. 6. P. 1556–1560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.007.
16. Agarwal A., Finelli R., Durairajanayagam D., Leisegang K., Henkel R., Salvio G., Aghamajidi A., Sengupta P., Crisóstomo L., Tsioulou P. A., Roychoudhury S., Finocchi F., Darbandi M., Mottola F., Darbandi S., Iovine C., Santonastaso M., Zaker H., Kesari K. K., Nomanzadeh A., Gugnani N., Rambhatla A., Duran M. B., Ceyhan E., Kandil H., Arafa M., Saleh R., Shah R., Ko E., Boitrelle F. Comprehensive Analysis of Global Research on Human Varicocele : A Scientometric Approach // *World J. Mens Health*. 2022. Vol. 40. P. e28. doi: 10.5534/wjmh.210202.
17. Punjani N., Wald G., Gaffney C. D., Goldstein M., Kashanian J. A. Predictors of varicocele-associated pain and its impact on semen parameters following microsurgical repair // *Andrology*. 2021. Vol. 53, no. 8. P. e14121. doi: 10.1111/andr.14121.
18. Pajovic B., Radojevic N., Dimitrovski A., Radovic M., Rolovic R., Vukovic M. Advantages of microsurgical varicocelectomy over conventional techniques // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19, no. 4. P. 532–538.
19. Lorenc T., Krupniewski L., Palczewski P., Gołębowski M. The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele // *J. Ultrason.* 2016. Vol. 16, no. 67. P. 359–370. doi: 10.15557/JoU.2016.0036.
20. Pack S., Choi W. S. Varicocele and Testicular Pain : A Review // *World J. Mens Health*. 2019. Vol. 37, no. 1. P. 4–11. doi: 10.5534/wjmh.170010.
21. Тараско А. Д., Берсенов А. Е., Саламанов В. И. Варикоцеле у мужчин второго периода зрелости и пожилого возраста // *Урология*. 2014. № 2. С. 48–51.
22. Martelo A. The history of varicocele: from antiquity to the modern ERA // *Int. Braz. J. Urol.* 2018. Vol. 44, no. 3. P. 563–576. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0386.
23. *Урология : национальное руководство* / под ред. Н. А. Лопаткина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1024 с.

24. Войновский Е. А., Осипов Н. Г., Корюков Д. В., Банникова Е. А., Трунин И. В. Варикоцеле у больных с врожденными изменениями нижней полой, почечной и внутренней семенной вены // *Флебология*. 2013. Т. 7, № 1. С. 66–71.
25. Алексеенко С. Н., Медведев В. Л., Татевосян А. С., Тонян А. Г., Поморцев А. В., Ждмарова О. И., Медведев А. В. Позиционные изменения магистрального кровотока левой почки у мужчин с варикоцеле и бесплодием // *Урология*. 2014. № 1. С. 28–32.
26. Hind G., Najwa B. Left varicocele revealing a nutcracker phenomenon // *Pan Afr. Med. J.* 2021. Vol. 39. P. 131. doi: 10.11604/pamj.2021.39.131.29964.
27. Poyyamoli S., Mehta P., Cherian M., Anand T. R., Patil S. B., Kalva S., Salazar G. May -Thurner syndrome // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021. Vol. 11, no. 5. P. 1104–1111. doi: 10.21037/cdt.2020.03.07.
28. Xiao-Bin G., Fang-Lei W., Hui X., Cheng Y., Zhi-Xuan C., Zhi-Peng H., Cun-Dong L., Wen-Bin G. The association between body mass index and varicocele : A meta-analysis // *Int. Braz. J. Urol.* 2021. Vol. 47, no. 1. P. 8–19. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0210.
29. Li R., Liu J., Li Y., Wang Q. Effect of somatometric parameters on the prevalence and severity of varicocele : a systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021. Vol. 19, no. 1. P. 11. doi: 10.1186/s12958-021-00695-3.
30. Крупин В. Н., Мамонов М. В., Артифексова А. А. Усиление артериальной гемодинамики у больных варикоцеле с бесплодием // *Современные технологии в медицине*. 2013. Т. 5, № 3. С. 93–99.
31. Cho C. L., Esteves S. C., Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation // *Asian J. Androl.* 2016. Vol. 18, no 2. P. 186–193. doi: 10.4103/1008-682X.170441.
32. Ritchie C., Ko E. Y. Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility // *Andrologia*. 2021. Vol. 53, no. 1. P. e13581. doi: 10.1111/and.13581.
33. Samanta L., Agarwal A., Swain N., Sharma R., Gopalan B., Esteves S. C., Durairajanayagam D., Sabanegh E. // Proteomic Signatures of Sperm Mitochondria in Varicocele : Clinical Utility as Biomarkers of Varicocele-Associated Infertility // *J. Urol.* 2018. Vol. 200, no. 2. P. 414–422. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.009.
34. Yazar H., Halis F., Nasir Y., Guzel D., Akdogan M., Gokce A. Effect of the Oxidant-Antioxidant System in Seminal Plasma on Varicocele and Idiopathic Infertility in Male Humans // *Clin. Lab.* 2017. Vol. 63, no. 5. P. 935–940. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.161111.
35. Pastuszak A. W., Wang R. Varicocele and testicular function // *Asian J. Androl.* 2015. Vol. 17, no. 4. P. 659–667. doi: 10.4103/1008-682X.153539.
36. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Чалый М. Е., Барашков Г. К., Усачева О. А. Бесплодие и патозооспермия после оперативного лечения варикоцеле // *Фарматека*. 2013. № 3 (256). С. 35–37.
37. Mostafa T., Abdel-Hamid I., Taymour M., Ali O. Genetic variants in varicocele-related male infertility : a systematic review and future directions // *Hum. Fertil. (Camb)*, 2021. P. 1–17. doi: 10.1080/14647273.2021.1983214.
38. Zhang Y., Wu X., Zhang W., Gao J., Zhang Y., Zhang X. Platelet indices and varicocele : A systematic review and meta-analysis // *Andrologia*. 2021. Vol. 53, no. 2. P. e139. doi: 10.1111/and.139.
39. Cocuzza M. S., Tiseo B. C., Srougi V., Wood G. J. A., Cardoso J. P. S., Esteves S. C., Srougi M. Diagnostic accuracy of physical examination compared with color Doppler ultrasound in the determination of varicocele diagnosis and grading : Impact of urologists' experience // *Andrology*. 2020. Vol. 8, no. 5. P. 1160–1166. doi: 10.1111/andr.12797.
40. Fejes Z., Pásztor N., Karczagi L., Brzózka Á., Király I., Morvay Z., Palkó A. The role of ultrasonography in the investigation of male infertility // *Orv. Hetil.* 2018. Vol. 159, no. 21. P. 815–822. doi: 10.1556/650.2018.31075.
41. Bertolotto M., Cantisani V., Drudi FM, Lotti F. Varicocoele. Classification and pitfalls // *Andrology*. 2021. Vol. 9, no. 5. P. 1322–1330. doi: 10.1111/andr.13053.
42. Esteves S. C., Gosálvez J., López-Fernández C., Núñez-Calonge R., Caballero P., Agarwal A., Fernández J. L. Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-associated infertility // *Int. Urol. Nephrol.* 2015. Vol. 47, no. 9. P. 1471–1477. doi: 10.1007/s11255-015-1053-6.
43. Zampieri N. Varicocele and varicocelectomy : Which news from the past? // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2021. Vol. 93, no. 4. P. 499–500. doi: 10.4081/aiua.2021.4.499.
44. Cho C-L, Esteves S. C., Agarwal A. Indications and outcomes of varicocele repair // *Panminerva Med.* 2019. Vol. 61, no. 2. P. 152–163. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03528-0.
45. Pagani R. L., Ohlander S. J., Niederberger C. S. Microsurgical varicocele ligation: surgical methodology and associated outcomes // *FertilSteril.* 2019. Vol. 111, no. 3. P. 415–419. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.002.
46. Su J. S., Farber N. J., Vij S. C. Pathophysiology and treatment options of varicocele : An overview // *Andrologia*. 2021. Vol. 53, no. 1. P. e13576. doi: 10.1111/and.13576.
47. Li Z., Hu S., Zhou R., Wang J. Comparison of the efficacy and safety of microscopic and laparoscopic surgery for varicocele // *World J Urol.* 2022. Vol. 40, no. 1. P. 299–300. doi: 10.1007/s00345-020-03516-1.
48. Seiler F., Kneissl P., Hamann C., Jünemann K-P, Osmonov D. Laparoscopic varicocelectomy in male infertility : Improvement of seminal parameters and effects on spermatogenesis // *Wien Klin. Wochenschr.* 2022. Vol. 134, no. 1–2. P. 51–55. doi: 10.1007/s00508-021-01897-w.

49. Jing Y. X., Wang R. H., Liu Z. X., Meng Q. Y. Analysis of internal spermatic vein embolization through catheter versus laparoscopic high ligation in treatment of left varicocele // *Vascular*. 2020. Vol. 28, no. 5. P. 583–590. doi: 10.1177/1708538120923548.
50. Mombeini H., Khazailei D., Esmaeili S. Comparison of the result of Doppler sonography before and after laparoscopic artery and lymphatic sparing varicocelectomy with microsurgical subinguinal varicocelectomy // *J. Family Med. Prim. Care*. 2020. Vol. 9, no. 8. P. 4005–4008. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1152_19.
51. Sansone A., Fegatelli D. A., Pozza C., Fattorini G., Lauretta R., Minnetti M., Romanelli F., Lucatelli P., Corona M., Bezzi M., Lombardo F., Lenzi A., Gianfrilli D. Effects of percutaneous varicocele repair on testicular volume: results from a 12-month follow-up // *Asian J. Androl*. 2019. Vol. 21, no. 4. P. 408–412. doi: 10.4103/aja.aja_102_18.
52. Jo J., Kim H., Jerng U. M. Improvements in Scrotal Thermoregulation in Patients with Varicoceles Treated by Using Traditional Korean Medicine : Two Case Reports // *J. Acupunct Meridian Stud*. 2016. Vol. 9, no. 3. P. 156–160. doi: 10.1016/j.jams.2015.12.001.
53. Esteves S. C., Zini A., Coward R. M., Evenson D. P., Gosálvez J., Lewis S. E. M., Sharma R., Humaidan P. Sperm DNA fragmentation testing : Summary evidence and clinical practice recommendations // *Andrologia*. 2021. Vol. 53, no. 2. P.e13874. doi: 10.1111/and.13874.
54. Yao H., Li F., Qiu X., Xu Y., Xue P., Chang D. The effect of varicocele repair for sperm DNA fragmentation: A protocol for systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, no. 38. P. e21960. doi: 10.1097/MD.00000000000021960.
55. Maheshwari A., Muneer A., Lucky M., Mathur R., McEleny K.; British Association of Urological Surgeons and the British Fertility Society. A review of varicocele treatment and fertility outcomes // *Hum. Fertil. (Camb)*. 2020. P. 1–8. doi: 10.1080/14647273.2020.1785117.
56. Su J. S., Farber N. J., Vij S. C. Pathophysiology and treatment options of varicocele : An overview // *Andrologia*. 2021. Vol. 53, no. 1. P. e13576. doi: 10.1111/and.13576.
57. Ardestani Zadeh A., Arab D., Kia N. S., Heshmati S., Amir Khalili S. N. The role of Vitamin E – Selenium – Folic Acid Supplementation in Improving Sperm Parameters After Varicocelectomy : A Randomized Clinical Trial // *Urol J*. 2019. Vol. 16, no. 5. P. 495–500. doi: 10.22037/uj.v0i0.4653.
58. Serrano C. A. Z., Obando A. C. Diagnosis and hormonal treatment of male infertility // *Actas Urol. Esp (Engl. Ed.)*. 2020. Vol. 44, no. 5. P. 321–327. doi: 10.1016/j.acuro.2019.10.013.
59. Arab D., Doustmohammadi H., Ardestani Zadeh A. Dietary supplements in the management of varicocele-induced infertility: A review of potential mechanisms // *Andrologia*. 2021. Vol. 53, no. 1. P. e13879. doi: 10.1111/and.13879.
60. Гамидов С. И., Овчинников Р. И., Попова А. Ю., Авакян А. Ю., Сухих Г. Т. Адьювантная антиоксидантная терапия у больных бесплодием при варикоцеле // *Урология*. 2017. № 2-S2. С. 64–72. doi: 10.18565/urol.2017.2-supplement.64-72.

References

1. Birowo P., Tendi W., Widyahening I. S., Atmoko W., Rasyid N. The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2020; 6 (11): e05439 doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05439.
2. Lewis S. E. M., Esteves S. C. What does a varicocele do to a man's fertility? There is much more than meets the eye. *Int. Braz. J. Urol*. 2021; 47 (2): 284-286. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0827.1.
3. Birowo P., Wijaya J. R., Atmoko W., Rasyid N. The effects of varicocelectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin. Androl*. 2020; 30 (15). doi: 10.1186/s12610-020-00112-6.
4. Morini D., Spaggiari G., Daolio J., Melli B., Nicoli A., De Feo G., Valli B., Viola D., Garganigo S., Magnani E., Pilia A., Polese A., Colla R., Simoni M., Aguzzoli L., Villani M. T., Santi D. Improvement of sperm morphology after surgical varicocele repair. *Andrology*. 2021; 9 (4): 1176-1184. doi: 10.1111/andr.13012.
5. Park J. H., Pak K., Park N. C., Park H. J. How Can We Predict a Successful Outcome after Varicocelectomy in Painful Varicocele Patients? An Updated Meta-Analysis. *World J. Mens Health*. 2021; 39 (4): 645-653. doi: 10.5534/wjmh.190112. doi: 10.5534/wjmh.190112.
6. Hassanin A. M., Ahmed H. H., Kaddah A. N. A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology*. 2018; 6 (5): 654-661. doi: 10.1111/and.r.12511.
7. Kajzer E. V., Shakina I. A. Analysis of factors influencing the decline in the population of Russia in 2020. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education*. 2021; 9: 41-48. (In Russ.).
8. Roque M., Esteves S. C. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50 (4): 583-603. doi: 10.1007/s11255-018-1839-4.
9. Fang Y., Su Y., Xu J., Hu Z., Zhao K., Liu C., Zhang H. Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation. *Front Immunol*. 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.729539.
10. Rasulov J. D. Method of surgical treatment of varicocele. *Problemy reprodukcii = Reproduction problems*. 2016; 5: 141-144. (In Russ.). doi:10.17116/repro201622511-144.
11. Panchenko I. A., Panchenko R. I., Baichorov E. H. Varicocele: optimal therapeutic and diagnostic approach and medical rehabilitation of reproductive function. *Kurortnaya medicina = Spa medicine*. 2014; 4: 47–53. (In Russ.).

12. Zhukov O. B., Verzin A.V., Penkov P. L. Regional renal venous hypertension and left-sided varicocele. *Andrologiya I genitalnaya hirurgiya=Andrology and genital surgery*. 2013; 3: 29-37. (In Russ.).
13. Chiba K., Fujisawa M. Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men: A Review. *World J. Mens Health*. 2016; 34 (2): 101-109. 10.5534/wjmh.2016.34.2.101.
14. Finelli R., Leisegang K., Kandil H., Agarwal A. Oxidative Stress: A Comprehensive Review of Biochemical, Molecular, and Genetic Aspects in the Pathogenesis and Management of Varicocele. *World J. Mens Health*. 2022; 40 (1): 87-103. doi: 10.5534/wjmh.210153.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil. Steril*. 2014; 102 (6): 1556-1560. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.007.
16. Agarwal A., Finelli R., Durairajanayagam D., Leisegang K., Henkel R., Salvio G., Aghamajidi A., Sengupta P., Crisóstomo L., Tsioulou P. A., Roychoudhury S., Finocchi F., Darbandi M., Mottola F., Darbandi S., Iovine C., Santonastaso M., Zaker H., Kesari K. K., Nomanzadeh A., Gughani N., Rambhatla A., Duran M. B., Ceyhan E., Kandil H., Arafa M., Saleh R., Shah R., Ko E., Boitrelle F. Comprehensive Analysis of Global Research on Human Varicocele: A Scientometric Approach. *World J. Mens Health*. 2022; 25. doi: 10.5534/wjmh.210202.
17. Punjani N., Wald G., Gaffney C. D., Goldstein M., Kashanian J. A. Predictors of varicocele-associated pain and its impact on semen parameters following microsurgical repair. *Andrology*. 2021; 53 (8): e14121. doi: 10.1111/and.14121.
18. Pajovic B., Radojevic N., Dimitrovski A., Radovic M., Rolovic R., Vukovic M. Advantages of microsurgical varicocelectomy over conventional techniques. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015; 19 (4): 532-538.
19. Lorenc T., Krupniewski L., Palczewski P., Gołębowski M. The value of ultrasonography in the diagnosis of varicocele. *J. Ultrason*. 2016; 16 (67): 359-370. doi: 10.15557/JoU.2016.0036.
20. Pack S., Choi W. S. Varicocele and Testicular Pain: A Review. *World J. Mens Health*. 2019; 37 (1): 4-11. doi: 10.5534/wjmh.170010.
21. Tarasco A. D., Bersenev A. E., Salamanov V. I. Varicocele in men of the second period of maturity and old age. *Urologiya = Urology*. 2014; 2: 48-51. (In Russ.).
22. Martelo A. The history of varicocele: from antiquity to the modern ERA. *Int. Braz. J. Urol*. 2018; 44 (3): 563-576. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0386.
23. *Urology. National leadership/ Ed. N.A. Lopatkin. M.: GEOTAR-Media, 2009. 1024 p. (In Russ.)*.
24. Voynovsky E. A., Osipov N. G., Kryukov D. V., Bannikova E. A., Trunin I. V. Varicocele in patients with congenital changes of the inferior vena cava, renal and internal seminal vein. *Flebologiya = Phlebology*. 2013; 1: 66-71. (In Russ.).
25. Alekseenko S. N., Medvedev V. L., Tatevosyan A. S., Tonyan A.G., Pomortsev A. V., Zhdamarova O. I., Medvedev A. V. Positional changes of the magistral blood flow of the left kidney in men with varicocele and infertility. *Urologiya = Urology*. 2014; 1: 28-32. (In Russ.).
26. Hind G., Najwa B. Left varicocele revealing a nutcracker phenomenon. *Pan Afr. Med. J*. 2021; 39: 131. doi: 10.11604/pamj.2021.39.131.29964.
27. Poyyamoli S., Mehta P., Cherian M., Anand T. R., Patil S. B., Kalva S., Salazar G. May-Thurner syndrome. *Cardiovasc. Diagn. Ther*. 2021; 11 (5): 1104-1111. doi: 10.21037/cdt.2020.03.07.
28. Xiao-Bin G., Fang-Lei W., Hui X., Cheng Y., Zhi-Xuan C., Zhi-Peng H., Cun-Dong L., Wen-Bin G. The association between body mass index and varicocele: A meta-analysis. *Int. Braz. J. Urol*. 2021; 47 (1): 8-19. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0210.
29. Li R., Liu J., Li Y., Wang Q. Effect of somatometric parameters on the prevalence and severity of varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2021; 19 (1): 11. doi: 10.1186/s12958-021-00695-3.
30. Krupin V. N., Mamonov M. V., Artifexova A. A. Enhancement of arterial hemodynamics in patients with varicocele with infertility. *Sovremennyyetehnologii v medicine = Modern technologies in medicine*. 2013; 3: 93-99. (In Russ.).
31. Cho C. L., Esteves S. C., Agarwal A. Novel insights into the pathophysiology of varicocele and its association with reactive oxygen species and sperm DNA fragmentation. *Asian J. Androl*. 2016; 18 (2): 186-193. doi: 10.4103/1008-682X.170441.
32. Ritchie C., Ko E. Y. Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13581. doi: 10.1111/and.13581.
33. Samanta L., Agarwal A., Swain N., Sharma R., Gopalan B., Esteves S. C., Durairajanayagam D., Sabanegh E.J. Proteomic Signatures of Sperm Mitochondria in Varicocele: Clinical Utility as Biomarkers of Varicocele-Associated Infertility. *J. Urol*. 2018; 200 (2): 414-422. doi: 10.1016/j.juro.2018.03.009.
34. Yazar H., Halis F., Nasir Y., Guzel D., Akdogan M., GokceA. Effect of the Oxidant-Antioxidant System in Seminal Plasma on Varicocele and Idiopathic Infertility in Male Humans. *Clin. Lab*. 2017; 63 (5): 935-940. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.161111.
35. Pastuszak A. W., Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian J. Androl*. 2015; 17 (4): 659-667. doi: 10.4103/1008-682X.153539.
36. Glybochko P. V., Alyaev Yu. G., Chaly M. E., Barashkov G. K., Usacheva O. A. Infertility and pathozoospermia after surgical treatment of varicocele. *Farmateka = Pharmateca*. 2013; 3: 35-37 (In Russ.).

37. Mostafa T., Abdel-Hamid I., Taymour M., Ali O. Genetic variants in varicocele-related male infertility: a systematic review and future directions. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2021; 1-17. doi: 10.1080/14647273.2021.1983214.
38. Zhang Y., Wu X., Zhang W., Gao J., Zhang Y., Zhang X. Platelet indices and varicocele: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2021; 53 (2): e139. doi: 10.1111/and.139.
39. Cocuzza M. S., Tiseo B. C., Srougi V., Wood G. J. A., Cardoso J. P. S., Esteves S. C., Srougi M. Diagnostic accuracy of physical examination compared with color Doppler ultrasound in the determination of varicocele diagnosis and grading: Impact of urologists' experience. *Andrology*. 2020; 8 (5): 1160-1166. doi: 10.1111/andr.12797.
40. Fejes Z., Pásztor N., Karczagi L., Brzózka Á., Király I., Morvay Z., Palkó A. The role of ultrasonography in the investigation of male infertility. *Orv. Hetil*. 2018; 159 (21): 815-822. doi: 10.1556/650.2018.31075.
41. Bertolotto M., Cantisani V., Drudi F. M., Lotti F. Varicocele. Classification and pitfalls. *Andrology*. 2021; 9 (5):1322-1330. doi: 10.1111/andr.13053.
42. Esteves S. C., Gosálvez J., López-Fernández C., Núñez-Calonge R., Caballero P., Agarwal A., Fernández J. L. Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-associated infertility. *Int. Urol. Nephrol*. 2015; 47 (9): 1471-1477. doi: 10.1007/s11255-015-1053-6.
43. Zampieri N. Varicocele and varicocelectomy: Which news from the past? *Arch. Ital. Urol. Androl*. 2021; 93 (4): 499-500. doi: 10.4081/aiua.2021.4.499.
44. Cho C-L, Esteves S. C., Agarwal A. Indications and outcomes of varicocele repair. *Panminerva Med*. 2019; 61 (2): 152-163. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03528-0.
45. Pagani R. L., Ohlander S. J., Niederberger C. S. Microsurgical varicocele ligation: surgical methodology and associated outcomes. *Fertil Steril*. 2019; 111 (3): 415-419. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.002.
46. Su J. S., Farber N. J., Vij S. C. Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13576. doi: 10.1111/and.13576.
47. Li Z., Hu S., Zhou R., Wang J. Comparison of the efficacy and safety of microscopic and laparoscopic surgery for varicocele. *World J. Urol*. 2022; 40 (1): 299-300. doi: 10.1007/s00345-020-03516-1.
48. Seiler F., Kneissl P., Hamann C., Jünemann K-P, Osmonov D. Laparoscopic varicocelectomy in male infertility : Improvement of seminal parameters and effects on spermatogenesis. *Wien Klin. Wochenschr*. 2022; 134 (1-2): 51-55. doi: 10.1007/s00508-021-01897-w.
49. Jing Y. X., Wang R. H., Liu Z. X., Meng Q. Y. Analysis of internal spermatic vein embolization through catheter versus laparoscopic high ligation in treatment of left varicocele. *Vascular*. 2020; 28 (5): 583-590. doi: 10.1177/1708538120923548.
50. Mombeini H., Khazaeili D., Esmaeili S. Comparison of the result of Doppler sonography before and after laparoscopic artery and lymphatic sparing varicocelectomy with microsurgical subinguinal varicocelectomy. *J. Family Med. Prim. Care*. 2020; 9 (8): 4005-4008. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1152_19.
51. Sansone A., Fegatelli D. A., Pozza C., Fattorini G., Lauretta R., Minnetti M., Romanelli F., Lucatelli P., Corona M., Bezzi M., Lombardo F., Lenzi A., Gianfrilli D. Effects of percutaneous varicocele repair on testicular volume: results from a 12-month follow-up. *Asian J. Androl*. 2019; 21 (4): 408-412. doi: 10.4103/aja.aja_102_18.
52. Jo J., Kim H., Jerng U. M. Improvements in Scrotal Thermoregulation in Patients with Varicoceles Treated by Using Traditional Korean Medicine: Two Case Reports. *J. Acupunct. Meridian Stud*. 2016; 9 (3): 156-160. doi: 10.1016/j.jams.2015.12.001.
53. Esteves S. C., Zini A., Coward R. M., Evenson D. P., Gosálvez J., Lewis S. E. M., Sharma R., Humaidan P. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations *Andrologia*. 2021; 53 (2): e13874. doi: 10.1111/and.13874.
54. Yao H., Li F., Qiu X., Xu Y., Xue P., Chang D. The effect of varicocele repair for sperm DNA fragmentation: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99 (38): e21960. doi: 10.1097/MD.00000000000021960.
55. Maheshwari A., Muneer A., Lucky M., Mathur R., McEleny K.; British Association of Urological Surgeons and the British Fertility Society. A review of varicocele treatment and fertility outcomes. *Hum. Fertil. (Camb)*. 2020; 1-8. doi: 10.1080/14647273.2020.1785117.
56. Su J. S., Farber N. J., Vij S. C. Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13576. doi: 10.1111/and.13576.
57. Ardestani Zadeh A., Arab D., Kia N. S., Heshmati S., Amir Khalili S. N. The role of Vitamin E - Selenium - Folic Acid Supplementation in Improving Sperm Parameters After Varicocelectomy: A Randomized Clinical Trial. *Urol. J*. 2019; 16 (5): 495-500. doi: 10.22037/uj.v0i0.4653.
58. Serrano C. A. Z., Obando A. C. Diagnosis and hormonal treatment of male infertility. *Actas Urol. Esp. (Engl. Ed.)*. 2020; 44 (5): 321-327. doi: 10.1016/j.acuro.2019.10.013.
59. Arab D., Doustmohammadi H., Ardestani Zadeh A. Dietary supplements in the management of varicocele-induced infertility: A review of potential mechanisms. *Andrologia*. 2021;53 (1): e13879. doi: 10.1111/and.13879.
60. Gamidov S. I., Ovchinnikov R. I., Popova A. Yu., Avakian A. Yu., Sukhoi G. T. Adjuvant antioxidant therapy in infertility patients with varicocele. *Urologiya = Urology*. 2017; (2-S2): 64-72. (In Russ.). doi: 10.18565/urol.2017.2-supplement.64-72.

Информация об авторах

Э.Х. Байчоров, доктор медицинских наук, профессор, главный хирург Министерства здравоохранения Ставропольского края, заведующий кафедрой хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, e-mail: enverb@yandex.ru.

Р.И. Панченко, врач-уролог-андролог Государственного автономного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Краевой клинический специализированный уроандрологический центр», аспирант кафедры хирургии и эндохирургии с курсом сосудистой хирургии и ангиологии Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия, e-mail: Panch279@gmail.com

Information about the authors

E.H. Baichorov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Surgeon of the Ministry of Health of the Stavropol Territory, Head of Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: enverb@yandex.ru.

R.I. Panchenko, urologist-andrologist, Regional Clinical Specialized Uroandrological Center, post-graduate student of Department, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia, e-mail: Panch279@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 05.08.2022; одобрена после рецензирования 28.11.2022; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 05.08.2022; approved after reviewing 28.11.2022; accepted for publication 27.03.2023.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 615.371:616.988-06-006

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-17-26

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*Михаил Петрович Костинов^{1,2}, Валентина Борисовна Полищук¹,
Светлана Николаевна Михайлова³, Анвар Абдрашитович Джумагазиев⁴,
Оксана Васильевна Усаева⁴

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
(Сеченовский университет), Москва, Россия

³НИИ детской онкологии и гематологии Национального медицинского исследовательского центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

⁴Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. При новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, онкологические больные со злокачественными новообразованиями являются наиболее уязвимой группой пациентов. Больные раком подвержены более высокому риску тяжелой формы COVID-19, поэтому для них вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции имеет решающее значение. Ранее изучение эффективности и безопасности вакцинопрофилактики COVID-19 для онкологических больных на больших группах не проводилось. Имеющиеся рекомендации базируются на данных, полученных по безопасности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у населения в целом, а также по изучению этих критериев у онкобольных после получения других вакцин. Считается, что потенциальные преимущества вакцин против новой коронавирусной инфекции перевешивают риски, поэтому вакцинация у этих пациентов рекомендована онкологическими сообществами. Все инструкции по иммунопрофилактике новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкопатологией носят временный характер и будут меняться по мере получения новых данных. Проблема вакцинации против SARS-CoV-2 у онкологических больных требует углубленного изучения, персонификации вакцинации против COVID-19 у таких пациентов, проведения клинических испытаний с позиций доказательной медицины и оценки на достаточно большом количестве пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, вирус SARS-CoV-2, иммунный ответ, онкология, пациенты, рекомендации

Для цитирования: Костинов М. П., Полищук В. Б., Михайлова С. Н., Джумагазиев А. А., Усаева О. В. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции у пациентов с онкологическими заболеваниями // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 17–26. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-17-26.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

VACCINATION AGAINST A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH CANCER

**Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Valentina B. Polishchuk¹, Svetlana N. Mikhaylova³, Anvar A. Dzhumagaziev⁴,
Oksana V. Usaeva⁴**

* © Костинов М.П., Полищук В.Б., Михайлова С.Н.,
Джумагазиев А.А., Усаева О.В., 2023

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

⁴Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. With a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, cancer patients with malignant neoplasms are the most vulnerable group of people. Cancer patients are at a higher risk of severe COVID-19, and for them the vaccination of a new coronavirus infection is crucial. For cancer patients, the study of the effectiveness and safety of vaccination of a new coronavirus infection in large groups was not carried out. The available recommendations are based on data obtained on the safety and effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 in the general population, as well as on the study of the effectiveness and safety of other vaccines in cancer patients. It is believed that the potential benefits of vaccines against a new coronavirus infection outweigh the risks and therefore vaccination in these patients is recommended by cancer communities. All guidelines for the immunoprophylaxis of a new coronavirus infection in patients with oncopathology are temporary and will change as new data become available. It is necessary to personalize vaccination against COVID-19 in cancer patients. The problem of vaccination against SARS-CoV-2 in cancer patients requires in-depth study, conducting clinical trials from the standpoint of evidence-based medicine and evaluation on a sufficiently large number of patients.

Keywords: COVID-19, vaccination, SARS-CoV-2, immune response, oncology, patients, recommendations

For citation: Kostinov M. P., Polishchuk V. B., Mikhaylova S. N., Dzhumagaziev A. A., Usaeva O. V. Vaccination against a new coronavirus infection in patients with cancer. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 17–26. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-17-26. (In Russ.).

При новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, онкологические больные со злокачественными новообразованиями являются наиболее уязвимой группой пациентов. Необходимость вакцинации онкобольных против COVID-19 диктуется несколькими причинами: присоединение новой коронавирусной инфекции повышает вероятность развития осложнений и смерти у таких пациентов [1], особенно при проводимой онкотерапии, когда больные могут длительно выделять SARS-CoV-2, представляя все это время опасность для окружающих. Соответственно, продолжительная персистенция вируса у таких больных способствует мутациям [2], увеличивая риск появления новых его вариантов, что показал пример появления штамма «омикрон» вируса SARS-CoV-2 среди ВИЧ-инфицированных в ЮАР.

Пенсионный возраст большинства онкопациентов, имеющиеся коморбидные заболевания и иммунодефицитный синдром как следствие основного заболевания, а также проводимая иммуносупрессивная терапия значительно повышают риск тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [3–5]. Присоединение SARS-CoV-2 может привести к нарушению протокола скрининга, диагностики и лечения онкологического заболевания [6]. Вынужденная отсрочка на стадии активного лечения рака, вызванная новой коронавирусной инфекцией, приводит к прогрессированию болезни [7]. Вместе с тем установлено, что больные раком подвержены более высокому риску тяжелой формы COVID-19, поэтому для них вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции имеет решающее значение [8, 9].

По программе приоритетности вакцинации, разработанной ВОЗ, онкопациенты должны быть вакцинированы после медицинских работников и лиц пожилого возраста [10]. Ряд вакцин против новой коронавирусной инфекции прошел успешные клинические испытания, при которых была показана их эффективность и безопасность. Вместе с тем в рекомендациях, одобренных к применению вакцин, критериями исключения были признаны пациенты, которые получали системные иммунодепрессанты или иммуномодифицирующие препараты в общей сложности более 14 дней в течение 6 месяцев до скрининга (для вакцины мРНК-1273); получающие иммуносупрессивную терапию, включая цитотоксические агенты или системные кортикостероиды (для вакцины BNT162b2); имевшие в анамнезе какие-либо злокачественные опухоли (для вакцины Спутник V) [11].

Для онкологических больных изучение эффективности и безопасности вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции на больших группах не проводилось. Считается, что потенциальные преимущества вакцины перевешивают риски, поэтому вакцинация у этих больных рекомендована авторитетными онкологическими сообществами [6, 12–15] и базируется на данных, полученных при изучении безопасности и эффективности вакцин против SARS-CoV-2 у населения в целом, а также результатов

изучения эффективности и безопасности применения других вакцин у онкобольных. Следует подчеркнуть, что все инструкции носят временный характер, они будут меняться по мере получения новых данных по иммунопрофилактике новой коронавирусной инфекции пациентов с онкопатологией [7].

Ассоциированная с вакцинацией аденопатия после введения вакцин COVID-19 может представлять сложность в диагностике у пациентов с манифестным или подозреваемым раком, у которых он может быть неотличим от злокачественного узлового поражения. Чтобы помочь медицинскому сообществу решить эту проблему при отсутствии исследований и научно обоснованных руководящих принципов, в специальном докладе предлагаются рекомендации, разработанные мультидисциплинарной группой экспертов из трех ведущих онкологических центров третичной медицинской помощи в Соединенных Штатах Америки [16]. В соответствии с этими рекомендациями некоторые рутинные обследования, такие как скрининг, должны быть запланированы до или, по крайней мере, через 6 недель после окончательной дозы вакцинации, чтобы разрешить любую реактивную аденопатию. Однако не должно быть никакой задержки с другими клинически показанными визуализациями (например, для острых симптомов, кратковременного мониторинга лечения, срочного планирования лечения или осложнений) из-за предшествующей вакцинации. Отмечается, что четкая и эффективная коммуникация между пациентами, рентгенологами, бригадами лечащих врачей должна рассматриваться в качестве наивысшего приоритета при лечении аденопатии в условиях вакцинации против COVID-19.

Авторитетный Мемориальный онкологический центр им. Слоуна-Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) разработал временные рекомендации по вакцинации с учетом профиля онкологических заболеваний [17].

Рекомендации по вакцинации больных с солидными опухолями. Отмечается, что «широкий спектр методов лечения, которые могут получать пациенты с солидными опухолями (цитотоксическая химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, кортикостероиды, хирургическое лечение), не является противопоказанием для вакцинации» [15]. Пациентам с солидными опухолями рекомендуется введение вакцины против SARS-CoV-2 при первой возможности, как только она становится доступна. Вместе с тем рекомендуется принимать во внимание следующие аспекты:

- по возможности пациентам, которым иммуносупрессивная противоопухолевая терапия не начата, провести введение первой дозы вакцины и начать проведение противоопухолевой терапии с интервалом не менее 2 недель от момента вакцинации;
- по возможности для пациентов, уже получающих цитотоксическую химиотерапию, введение первой дозы вакцины провести между циклами химиотерапии и после периода цитотоксического лечебного эффекта (надира);
- по возможности для пациентов, завершающих цитотоксическую терапию, введение первой дозы вакцины провести после завершения цитотоксической терапии и прохождения периода надира (самых низких показателей крови после химиотерапии).

Нет четких временных критериев для больных с солидными опухолями, которым необходимо проведение хирургического лечения. Им рекомендуется выдерживать временной период между вакцинацией и оперативным вмешательством, длительность которого зависит от объема и сложности операции, что позволит избежать наложения возможных побочных эффектов [17].

Рекомендации по вакцинации пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Обоснование вакцинации пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями заключается в снижении риска заболеваемости и смертности от COVID-19 и позволит избежать задержек в лечении рака [15].

Рекомендуется как можно раньше приступить к вакцинации пациентов, которым еще не начато проведение антилимфоцитарной терапии, с интервалом 14 дней до начала лечения. Вакцинируются пациенты, которые прошли курс лечения со стабильным уровнем лимфоцитов (абсолютное число лимфоцитов (ALC) $\geq 1,0$ (норма $1,3-4,0 \times 10^3/\text{мкл}$) или количеством В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$).

Для пациентов, которые получали антилимфоцитарную терапию (например, ритуксимаб, блинатумомаб, антитимоцитарный глобулин, алемтузумаб и др.), желательнее отложить вакцинацию на 6 месяцев после окончания терапии. Вместе с тем при высокой заболеваемости в сообществе рекомендуется рассмотреть вопрос о вакцинации, поскольку она может вызывать формирование Т-клеточной памяти у пациентов, имеющих низкую вероятность развития В-клеточного иммунного ответа [17].

У пациентов с впервые выявленными заболеваниями – острым миелобластным лейкозом, В- или Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом, диффузной В-крупноклеточной лимфомой и другими агрессивными В-клеточными лимфомами, вакцинацию рекомендовано проводить после

окончания индукционной терапии и восстановления показателей кроветворения. У пациентов с впервые выявленным острым миелобластным лейкозом проведение вакцинации возможно на фоне консолидирующей терапии. Вакцинацию пациентов с В- или Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом рекомендуется проводить во время поддерживающей терапии. Пациентам с лимфомами вакцинацию необходимо проводить после завершения терапии при условии, что больной находится в стадии ремиссии и дальнейшее лечение не планируется, и при восстановлении пула В-клеток после проведенной антилимфоцитарной терапии ($ALC \geq 1,0$ или количество В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$).

Пациентам с хроническим лимфоцитарным лейкозом при бессимптомном течении рекомендуется начинать анти-В-клеточную терапию через 1 месяц после проведения вакцинации. У пациентов с наличием клинических симптомов при низкомолекулярной терапии рекомендуется проводить вакцинацию через 1 месяц после завершения терапии и показателях $ALC \geq 1,0$ или количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$.

Для пациентов с индолентными лимфомами при бессимптомном течении рекомендуется сначала провести вакцинацию с введением двух доз вакцины, а затем начинать проведение анти-В-клеточной терапии. Если пациенты нуждаются в системной терапии, рекомендуется провести вакцинацию после индукционной терапии при восстановлении пула В-клеток.

У пациентов с впервые диагностированной Т-клеточной лимфомой вакцинацию можно проводить на фоне индукционной терапии при восстановлении показателей кроветворения.

Пациенты с множественной миеломой, которым не проводится антилимфоцитарная терапия, могут быть вакцинированы. Если такая терапия уже проводится, рекомендуется рассматривать вопрос о вакцинации после ее завершения и восстановления числа лимфоцитов в соответствии с рекомендациями по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и клеточной терапии.

Рекомендации по вакцинации реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии. Пациентам, получающим тандемную аутогемопоэтическую клеточную трансплантацию, рекомендуется проводить вакцинацию после последней запланированной инфузии стволовых клеток [15]. Вакцинация после аутологичной ТГСК и после аллогенной ТГСК без тяжелой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) и без применения антител к CD20 может быть проведена через 3 месяца после трансплантации.

Через 3 месяца может быть проведена вакцинация и при проведении клеточной CAR-T (chimeric antigen receptor of T-cells) терапии, а также при использовании антител к CD20 уже при установлении независимости в отношении внутривенных иммуноглобулинов и количестве В-клеток $\geq 50/\text{мкл}$.

Вакцинацию необходимо отложить при тяжелой неконтролируемой острой РТПХ III–IV степени реципиентам, которые получали антитела к CD20 в течение последних 6 месяцев и у которых абсолютное количество В-клеток составляет $< 50/\text{мкл}$, пациентам с CAR Т-клетками и с аплазией В-клеток (абсолютное количество В-клеток < 50) и в случае недавнего проведения терапии антилимфоцитарным глобулином или алектумабом [17].

Поствакцинальный иммунный ответ зависит от форм опухоли, стадии заболевания, активности процесса, проводимой противоопухолевой терапии, особенно у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Имеются единичные публикации, освещающие проблему поствакцинального иммунитета против SARS-CoV-2 у пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

T. Goshen-Lago и соавторы (2021) приводят результаты вакцинации против SARS-CoV-2 у 232 пациентов с солидными новообразованиями, которым проводилась активная противоопухолевая терапия. Контрольная группа включала в себя 261 медицинского работника соответствующего возраста. Протоколы лечения онкологических больных складывались из химиотерапии (58 %), биологических агентов (35 %), иммунотерапии (36 %). В большинстве случаев у пациентов (74 %) выявлялись метастазы. После введения первой дозы мРНК вакцины антитела к спайковому белку SARSCoV-2 определялись у 29 % пациентов, в то время как в группе контроля серопозитивными были 84 % вакцинированных. Введение второй дозы мРНК вакцины позволило увеличить число серопозитивных пациентов с солидными новообразованиями в 3 раза – до 86 %. Не было отмечено различий по возрастному признаку [17].

В исследовании, проведенном I. Avivi с соавторами (2021), сравнивали иммунный ответ при двукратной вакцинации с интервалом в 21 день вакциной BNT162b2 у 171 пациента с множественной меланомой (ММ) (159 пациентов с активной ММ и 12 больных с тлеющей ММ) и у 64 здоровых добровольцев [18]. Доля пациентов с недавно диагностированным заболеванием составляла 21 %, с рецидивирующим/рефрактерным течением – 79 %, на активной терапии были 92 % пациентов. Поствакцинальный гуморальный иммунитет оценивали через 14–21 день после введения второй дозы вакцины. Уровень сероконверсии составил 76 % у пациентов с активной ММ по сравнению с 98 % у 64 вакцинированных контрольной группы ($p < 0,00001$) и 100 % у пациентов с тлеющей ММ. Уровень

сероконверсии среди пациентов с недавно диагностированным заболеванием, получавших первую линию терапии, составил 91 % по сравнению с 60 % у пациентов с рефрактерным/прогрессирующим течением заболевания, которым проводились третья и последующие линии терапии. Пациенты, у которых ответ на терапию оценивали как очень хорошую частичную ремиссию, имели более высокие показатели сероконверсии по сравнению с пациентами, хуже отвечавшими на лечение (81 и 69 %, соответственно). Одновременно с этим на показатели сероконверсии оказывало влияние количество принимаемых препаратов – 84 % у получавших 1–2 препарата и 52 % у принимавших более 4 препаратов. При проведении многофакторного анализа было показано, что пожилой возраст и назначение большего количества новых противомиеломных препаратов были связаны с более низким гуморальным ответом, в то время как повышение уровня поликлонального глобулина было связано с более высокой частотой гуморального ответа [18].

Результаты вакцинации пациентов после проведения ТГСК были представлены в публикации Р. Chevallier с соавторами (2021). 112 пациентов с алло-ТГСК без клинических проявлений РТПХ были провакцинированы однократно мРНК вакциной BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) более чем через 3 месяца после трансплантации. В контроле оценивались показатели 26 здоровых пациентов. Антитела к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2 через 21 день после вакцинации определялись у 55,4 % пациентов, что было достоверно ниже по сравнению с показателями группы контроля (100 %). Имелась зависимость между показателями сероконверсии, уровнем антиспайковых антител и временем, прошедшим после трансплантации. У пациентов, вакцинированных в течение первого и второго года после трансплантации, сероконверсия, соответственно, составила 17,2 и 54,2 %, а уровни антител были достоверно ниже по сравнению с группой контроля. Одновременно с этим пациенты, у которых интервал между ТГСК и вакцинацией против SARS-CoV-2 составил более 2 лет, имели уровень поствакцинальных антител, сопоставимый с уровнем группы контроля, а показатель сероконверсии 79,1 % [19].

В представленных исследованиях подчеркивается, что у пациентов с онкологическими заболеваниями не было выявлено серьезных нежелательных явлений на введение вакцины. Среди местных реакций наблюдались: кратковременная болезненность места инъекции от легкой до умеренной степени выраженности (20,2–69,0 %), покраснение места инъекции (5,3–8,0 %), припухлость (4,0–6,3 %). Среди общих симптомов отмечались: утомляемость (15,0–26,2 %), слабость (6,6–8,6 %), головная боль (10–14 %), боль в мышцах и суставах (13–14 %) [18–20].

Национальные институты здоровья (National Institutes of Health – NIH) – Департамента здравоохранения Соединенных Штатов Америки в своем руководстве по вакцинации COVID-пациентов с онкологическими заболеваниями [20] приводят следующие временные ограничения для них: если возможно, вакцинацию против COVID лучше завершить хотя бы за 2 недели до начала курса химиотерапии; гематоонкологическим пациентам, которые проходят интенсивную химиотерапию, вакцинацию лучше отложить до восстановления абсолютного числа нейтрофилов; реципиентам гемопоэтических стволовых клеток и CAR-T вакцинацию следует проводить спустя 3 месяца после лечения.

В Промежуточных клинических рекомендациях по применению вакцин против COVID-19 в США (обновление 21 апреля 2022 г.) изложены положения по вакцинации детей и подростков от COVID-19 [21]. Отмечается, что дети должны получать соответствующую возрасту вакцинную композицию и следовать графику, основанному на их возрасте в день вакцинации, независимо от их размера или веса: Pfizer-BioNTech COVID-19 вакцина для детей в возрасте от 5 до 11 лет должна быть введена в дозе 10 мкг (флакон с оранжевой крышкой), а подростки в возрасте от 12 лет и старше должны получать вакцину Pfizer-BioNTech COVID-19 в дозе 30 мкг (флакон с фиолетовой или серой крышкой). Если ребенку исполняется 12 лет, то между первой и второй дозой он должен получить соответствующую возрасту вакцину против COVID-19 Pfizer-BioNTech в дозировке 30 мкг (флакон с фиолетовой или серой крышкой) для второй дозы. Тем не менее разрешение FDA позволяет детям, которым исполнится от 11 до 12 лет между первой и второй дозой в основной серии, получать в любой дозе: (1) состав вакцины Pfizer-BioNTech от COVID-19 для детей в возрасте 5–11 лет (каждая доза 0,2 мл содержит 10 мкг во флаконе с оранжевой крышкой); или (2) состав вакцины Pfizer-BioNTech от COVID-19, разрешенный для использования у людей в возрасте 12 лет и старше (каждая доза 0,3 мл, содержащая 30 мкг во флаконе с фиолетовой крышкой или серой крышкой). Если такое дозирование имело место, ребенок завершил свою первичную серию. В этом же документе дается информация о миокардите – редком, но вместе с тем серьезном осложнении, о котором сообщалось в основном после получения второй дозы вакцины против мРНК COVID-19, причем самый высокий риск в настоящее время наблюдается у мужского пола в возрасте 12–39 лет. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов разрешило, а ACIP и CDC рекомендовали вакцины Pfizer-BioNTech детям в возрасте

5–11 лет и подросткам в возрасте 12–17 лет на основании определения того, что польза от вакцинации против COVID-19 перевешивает риски в этих группах населения. Отмечается, что увеличение интервала между первой и второй дозой мРНК-вакцины до 8 недель может снизить риск миокардита.

Временные методические рекомендации о порядке проведения вакцинации против COVID-19 Минздрава России, которые были выпущены в июле 2021 г., регламентируют порядок иммунизации онкологических больных [22]. Вакцина Спутник V рекомендуется всем онкологическим больным, завершившим противоопухолевое лечение вне зависимости от стадии и формы заболевания, а также больным в процессе циклического лечения без признаков гематологической токсичности и пациентам, которые готовятся к хирургическому лечению, в сроки не позднее 14 дней до даты операции. Рекомендуется рассматривать вакцинацию Спутником V пациентам в процессе противоопухолевого лечения с заранее ожидаемой гематологической токсичностью в период минимального риска ее развития (не позднее двух недель до начала курсов химиотерапии, лучевой терапии, химиолучевой терапии или в перерывах между курсами или по их окончании). Вакцинации также подлежат онкогематологические пациенты до начала или в процессе лечения с достигнутым уровнем лимфоцитов более $1,0 \times 10^3$ кл/мкл и В-клеток более 50/мкл, а также пациенты, получающие иммунотерапию, без признаков гематологической токсичности. Пациентам, которые получили алло- или аутотрансплантацию костного мозга или другой вариант клеточной терапии, вакцинацию рекомендуют проводить не ранее 3 месяцев. Убедительных доказательных данных о применении отечественных вакцин ЭпиВакКорона, КовиВак и Спутник Лайт у онкологических больных в этих временных методических рекомендациях не представлено. На момент выхода этого документа не были проведены клинические исследования эффективности и безопасности российских вакцин у онкологических пациентов, рекомендации основаны на мнении экспертов.

В последних (третьих) временных российских рекомендациях Минздрава России от 21 июня 2022 г. «Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» отмечается, что для завершивших лечение основного заболевания пациентов рекомендуется «Спутник V». Временные ограничения на вакцинацию возможны в период химиотерапии и при снижении уровня гранулоцитов после нее. После проведения иммунотерапии вакцинация не рекомендуется в течение 4 недель. Ограничение относится к случаям лечения ритуксимабом, обинутузумабом, блинатумомабом, алемтузумабом, антитимоцитарным глобулином. При трансплантации стволовых клеток и костного мозга вакцинация допускается спустя 3–6 месяцев. При развитии реакции «трансплантат против хозяина» или отторжении трансплантата вакцинация откладывается на указанный срок [23].

Заключение. При проведении вакцинации у онкологических больных следует придерживаться следующих положений:

1. Особое внимание необходимо уделять больным, находящимся на активном лечении, вследствие выраженной гуморальной и клеточно-опосредованной иммуносупрессии, связанной с как с онкологическим заболеванием, так и с лечением. Эти пациенты, с одной стороны, имеют более высокий риск смерти от COVID-19, с другой – более высокий риск слабого иммунного ответа на вакцину. Существует реальная неопределенность относительно оптимального времени, дозирования и способности некоторых подгрупп, особенно пациентов с онкогематологическими заболеваниями, эффективно реагировать на вакцинацию против SARS-CoV-2.

2. В качестве возможных вариантов повышения иммунного ответа у онкологических больных можно рассматривать введение третьей дозы вакцины, гетерологичную первичную вакцинацию с использованием разных типов вакцин и стратегию двойной дозы (максимизация иммунного ответа). Отмечается необходимость специализированных клинических исследований по эффективности и безопасности российских вакцин у онкологических пациентов, которые в настоящее время практически отсутствуют. Вместе с тем есть результаты отдельных исследований, обобщенных международной группой авторитетных экспертов ВОЗ, в том числе главным научным сотрудником ВОЗ Сумья Сваминатаном и исполнительным директором программы ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения Майклом Райаном, свидетельствующие о том, что если пациентам вводить бустерные дозы вакцин слишком рано или слишком часто, то это может вызвать миокардит или синдром Гийена-Барре [24].

3. Необходима персонификация вакцинации против COVID-19 у онкологических больных. В каждом случае иммунизации против коронавирусной инфекции у пациента с онкологическим заболеванием следует рассматривать индивидуально с учетом формы опухоли, стадии заболевания, активности процесса, проводимой противоопухолевой терапии.

Эти проблемы требуют дальнейшего пристального изучения [25], проведения клинических испытаний с позиций доказательной медицины при изучении достаточно большого количества пациентов.

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. Desai A., Gupta R., Advani S., Ouellette L., Kuderer N. M., Lyman G. H., Li A. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019 : A systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Cancer*. 2021. Vol. 127, no. 9. P. 1459–1468. doi: 10.1002/cncr.33386.
2. Leung W. F., Chorlton S., Tyson J., Al-Rawahi G. N., Jassem A. N., Prystajecky N., Masud S., Deans G. D., Chapman M. G., Mirzanejad Y., Murray M. C. M., Wong P. H. P. COVID-19 in an immunocompromised host: persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations : a case report // *International Journal of Infectious Diseases*. 2022 Vol. 114, P. 178–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.045>.
3. Kuderer N. M., Choueiri T. K., Shah D. P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19) : a cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10241. P. 1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Костинов М. П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // *Иммунология*. 2020. Т. 41, № 1. P. 83–91. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
5. Костинов М. П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пособие для врачей. М. : Группа МДВ, 2020. 112 с.
6. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>.
7. Shumilov E., Hoffknecht P., Koch R., Peceny R., Voigt S., Schmidt N., Peeck M., Bacher U., Scheithauer S., Trümper L., Lenz G., Kerkhoff A., Bleckmann A. Diagnostic, Clinical and Post-SARS-CoV-2 Scenarios in Cancer Patients with SARS-CoV-2 : Retrospective Analysis in Three German Cancer Centers // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, no. 12. P. 2917. doi: 10.3390/cancers13122917.
8. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения : пособие для врачей / под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. М. : Группа МДВ, 2020. 32 с.
9. Костинов М. П., Свитич О. А., Маркелова Е. В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования : временное пособие для врачей. М. : Группа МДВ, 2020. 64 с.
10. Dooling K., McClung N., Chamberland M., Marin M., Wallace M., Bell B. P., Lee G. M., Talbot H. K., Romero J. R., Oliver S. E. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine – United States, 2020. // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020. Vol. 69, no. 49. P. 1857–1859. doi:10.15585/mmwr.mm6949e1.
11. Corti C., Crimini E., Tarantino P., Pravettoni G., Eggermont A. M. M., Delaloge S., Curigliano G. SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients : a call to action // *European Journal of Cancer*. 2021. Vol. 148. P. 316–327. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.046.
12. NCCN COVID-19 vaccination recommendations for patients with hematologic malignancies. URL: <https://lymphomahub.com/medical-information/nccn-covid-19-vaccination-recommendationsfor-patients-with-hematologic-malignancies>
13. SITC Statement on SARS-CoV-2 Vaccination and Cancer Immunotherapy. URL: <https://www.sitcancer.org/aboutsitc/press-releases/2020/sitc-statement-sars-cov-2-vaccination-cerim-munotherapy>.
14. COVID-19 Clinical Guidance. URL: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/Clinical-Guidance>.
15. MSK COVID-19 vaccine interim guidelines for cancer patients. URL: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>.
16. Becker A. S., Perez-Johnston R., Chikarmane S. A., Chen M. M., El Homsy M., Feigin K. N., Gallagher K. M., Hanna E. Y., Hicks M., Ilica A. T., Mayer E. L., Shinagare A. B., Yeh R., Mayerhoefer M. E., Hricak H., Vargas H. A. Multidisciplinary Recommendations Regarding Post-Vaccine Adenopathy and Radiologic Imaging : Radiology Scientific Expert Panel // *Radiology*. 2021. Vol. 300, no. 2. P. E323–E327. doi: 10.1148/radiol.2021210436.

17. Goshen-Lago T., Waldhorn I., Holland R., Szwarcwort-Cohen M., Reiner-Benaim A., Shachor-Meyouhas Y., Hussein K., Fahoum L., Baruch M., Peer A., Reiter Y., Almog R., Halberthal M., Ben-Aharon I. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer // *JAMA oncology*. 2021. Vol. 7, no. 10. P. 1507–1513. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2675.
18. Avivi I., Balaban R., Shragai T., Sheffer G., Morales M., Aharon A., Lowenton-Spier N., Trestman S., Perry C., Benyamini N., Mittelman M., Tabib Y., Bar Lev T., Zavaro M., Herishanu Y., Luttwak E., Cohen Y. C. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma // *British Journal of Haematology*. 2021. Vol. 195, no. 2. P. 186–193. doi: 10.1111/bjh.17608.
19. Chevallier P., Coste-Burel M., Le Bourgeois A., Peterlin P., Garnier A., Béné M. C., Imbert B. M., Drumel T., Le Gouill S., Moreau P., Mahe B., Dubruille V., Blin N., Lok A., Touzeau C., Gastinne T., Jullien M., Vanthygem S., Guillaume T. Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients // *EJHaem*. 2021. Vol. 2, no. 3. P. 520–524. doi: 10.1002/jha2.242.
20. COVID-19 Treatment Guidelines Guidelines Development. URL: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov Last Updated: April 29, 2022.
21. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. On 2022. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2F%2F%2Finfo-by-product%2Fclinical-considerations.html.
22. Временные методические рекомендации «Порядок проведения вакцинации взрослого населения против COVID-19» от 24.07.2021 г. МЗ РФ и ФГБУ «НМИЦ ТПМ» МЗ РФ. URL: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-16072021-n-30-4i2-11042/prilozhenie/>.
23. Временные методические рекомендации. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). М. : МЗ РФ, 2022. 80 с.
24. Krause P. R., Fleming T. R., Peto R., Longini I. M., Figueroa J. P., Sterne J. A. C., Cravioto A., Rees H., Higgins J. P. T., Boutron I., Pan H., Gruber M. F., Arora N., Kazi F., Gaspar R., Swaminathan S., Ryan M. J., Henao-Restrepo A. M. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses // *Lancet*. Vol. 398, no. 10308, P. 1377–1380. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8.
25. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. М. : Группа МДВ, 2018. 304 p.

References

1. Desai A., Gupta R., Advani S., Ouellette L., Kuderer N. M., Lyman G. H., Li A. Mortality in hospitalized patients with cancer and coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis of cohort studies *Cancer*. 2021;127 (9): 1459–1468. doi: 10.1002/ncr.33386.
2. Leung W. F., Chorlton S., Tyson J., Al-Rawahi G. N., Jassem A. N., Prystajec N., Masud S., Deans G. D., Chapman M. G., Mirzanejad Y., Murray M. C. M., Wong P. H. P. COVID-19 in an immunocompromised host: persistent shedding of viable SARS-CoV-2 and emergence of multiple mutations: a case report. *International Journal of Infectious Diseases*; 114: 178–182. doi: doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.045.
3. Kuderer N. M., Choueiri T. K., Shah D. P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10241): 1907–1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
4. Kostinov M. P. Immunopathogenic properties of sars-cov-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 83–91. doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91. (In Russ.).
5. Kostinov M. P. Fundamentals of immunorehabilitation for a new coronavirus infection (COVID-19). Manual for doctors. Moscow: MDV Group; 2020. 112 p. (In Russ.).
6. ESMO statements for vaccination against COVID-19 in patients with cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>
7. Shumilov E., Hoffknecht P., Koch R., Peceny R., Voigt S., Schmidt N., Peeck M., Bacher U., Scheithauer S., Trümper L., Lenz G., Kerkhoff A., Bleckmann A. Diagnostic, Clinical and Post-SARS-CoV-2 Scenarios in Cancer Patients with SARS-CoV-2: Retrospective Analysis in Three German Cancer Centers. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (12): 2917. doi: 10.3390/cancers13122917.
8. Priority vaccination for respiratory infections during and after the SARS-CoV-2 pandemic. Manual for doctors. Ed. M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow: MDV Group; 2020. 32 p. (In Russ.).
9. Kostinov M. P. Svitich O. A., Markelova E. V. Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in high-risk groups. Temporary allowance for doctors. Moscow: MDV Group; 2020. 64 p. (In Russ.).
10. Dooling K., McClung N., Chamberland M., Marin M., Wallace M., Bell B. P., Lee G. M., Talbot H. K., Romero J. R., Oliver S. E. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine – United States, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020; 69 (49): 1857–1859. doi:10.15585/mmwr.mm6949e1.
11. Corti C., Crimini E., Tarantino P., Pravettoni G., Eggermont A. M. M., Delaloge S., Curigliano G. SARS-CoV-2 vaccines for cancer patients: a call to action. *European Journal of Cancer*. 2021; 148: 316–327. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.046.

12. NCCN COVID-19 vaccination recommendations for patients with hematologic malignancies. URL: <https://lymphomahub.com/medical-information/nccn-covid-19-vaccination-recommendations-for-patients-with-hematologic-malignancies>.
13. SITC Statement on SARS-CoV-2 Vaccination and Cancer Immunotherapy. URL: <https://www.sitcancer.org/aboutsitc/press-releases/2020/sitc-statement-sars-cov-2-vaccination-cerim-munotherapy>.
14. COVID-19 Clinical Guidance. URL: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/Clinical-Guidance>.
15. MSK COVID-19 vaccine interim guidelines for cancer patients. URL: <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/covid-19/2021-MSK-COVID19-VACCINE-GUIDELINES.pdf>.
16. Becker A. S., Perez-Johnston R., Chikarmane S. A., Chen M. M., El Homsy M., Feigin K. N., Gallagher K. M., Hanna E. Y., Hicks M., Ilica A. T., Mayer E. L., Shinagare A. B., Yeh R., Mayerhoefer M. E., Hricak H., Vargas H. A. Multidisciplinary Recommendations Regarding Post-Vaccine Adenopathy and Radiologic Imaging: Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2021; 300 (2): E323–E327. doi: 10.1148/radiol.2021210436.
17. Goshen-Lago T., Waldhorn I., Holland R., Szwarcwort-Cohen M., Reiner-Benaim A., Shachor-Meyouhas Y., Hussein K., Fahoum L., Baruch M., Peer A., Reiter Y., Almog R., Halberthal M., Ben-Aharon I. Serologic Status and Toxic Effects of the SARS-CoV-2 BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Treatment for Cancer. *JAMA oncology*. 2021; 7 (10): 1507–1513. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2675.
18. Avivi I., Balaban R., Shragai T., Sheffer G., Morales M., Aharon A., Lowenton-Spier N., Trestman S., Perry C., Benyamini N., Mittelman M., Tabib Y., Bar Lev T., Zavarov M., Herishanu Y., Luttwak E., Cohen Y. C. Humoral response rate and predictors of response to BNT162b2 mRNA COVID19 vaccine in patients with multiple myeloma. *British Journal of Haematology*. 2021; 195 (2): 186–193. doi: 10.1111/bjh.17608.
19. Chevallier P., Coste-Burel M., Le Bourgeois A., Peterlin P., Garnier A., Béné M. C., Imbert B. M., Drumel T., Le Gouill S., Moreau P., Mahe B., Dubruille V., Blin N., Lok A., Touzeau C., Gastinne T., Jullien M., Vanthygem S., Guillaume T. Safety and immunogenicity of a first dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in allogeneic hematopoietic stem-cells recipients. *EJHaem*. 2021; 2 (3): 520–524. doi: 10.1002/jha2.242.
20. COVID-19 Treatment Guidelines Guidelines Development. URL: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov Last Updated: April 29, 2022.
21. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. On 2022. URL: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fcovid-19%2Finfo-by-product%2Fclinical-considerations.html.
22. Interim guidelines “Procedure for vaccination of the adult population against COVID-19” of 24.07.2021 Ministry of Health of the Russian Federation. National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. URL: <https://sudact.ru/law/pismo-minzdrava-rossii-ot-16072021-n-30-4i2-11042/prilozhenie/>. (In Russ.).
23. Temporary guidelines. The procedure for vaccination against a new coronavirus infection (COVID-19). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. 80 p. (In Russ.).
24. Krause P. R., Fleming T. R., Peto R., Longini I. M., Figueroa J. P., Sterne J. A. C., Cravioto A., Rees H., Higgins J. P. T., Boutron I., Pan H., Gruber M. F., Arora N., Kazi F., Gaspar R., Swaminathan S., Ryan M. J., Henaou-Restrepo A. M. Considerations in boosting COVID-19 vaccine immune responses. *Lancet*; 398 (10308): 1377–1380. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8.
25. Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine / Ed. M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. Moscow: MDV Group; 2018. 304 p. (In Russ.).

Информация об авторах

М.П. Костинов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия, e-mail: monolit.96@mail.ru.

В.Б. Полищук, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, e-mail: mech.inst@mail.ru.

С.Н. Михайлова, кандидат медицинских наук, заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия, e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru.

А.А. Джумагазиев, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: anver_d@mail.ru.

О.В. Усаева, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: docus-2015@mail.ru.

Information about the authors

M.P. Kostinov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums; Professor of Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: monolit.96@mail.ru.

V.B. Polishchuk, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Laboratory, I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia, e-mail: mech.inst@mail.ru.

S.N. Mikhaylova, Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology. N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia, e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru.

A.A. Dzhumagaziev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: anver_d@mail.ru.

O.V. Usaeva, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical, Astrakhan, Russia, e-mail: docus-2015@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 28.06.2022; одобрена после рецензирования 01.03.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 28.06.2022; approved after reviewing 01.03.2023; accepted for publication 27.03.2023.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья
УДК 618.39-079.6

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-27-38

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

*Ольга Геннадьевна Тишкова¹, Людмила Васильевна Дикарева¹,
Дмитрий Давидович Теплый²

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Несмотря на уже известные патогенетические факторы и механизмы невынашивания беременности, около 50 % подобных случаев продолжают оставаться неуточненными или идиопатическими. В последние годы активно обсуждается роль оксидативного стресса в патогенезе развития многих заболеваний, в том числе женской репродуктивной системы и осложнений беременности. Цель обзора – проанализировать и предоставить информацию о роли процессов свободно-радикального окисления в развитии и течении беременности как в норме, так и при невынашивании, а также о возможном использовании в практической медицине биомаркеров оксидативного стресса для оценки характера патологического процесса и эффективности проводимого лечения. Понимание процессов повреждения клеток, вызванных оксидативным стрессом, может не только оказать неоценимую помощь в разработке персонализированного подхода к каждому конкретному случаю невынашивания беременности, но и расширить как научные, так и клинические знания в этой области медицины.

Ключевые слова: невынашивание беременности, оксидативный стресс, активные формы кислорода, биомаркеры оксидативного стресса, антиоксидантная система

Для цитирования: Тишкова О. Г., Дикарева Л. В., Теплый Д. Д. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 27–38. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-27-38.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

THE ROLE OF FREE-RADICAL OXIDATION PROCESSES IN THE PATHOGENESIS OF EARLY MISCARRIAGE

Olga G. Tishkova¹, Lyudmila V. Dikareva¹, Dmitry D. Teplyy²

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State University

Abstract: Currently, despite the already known pathogenic factors and mechanisms of miscarriage, about 50 % of ones continue to be unspecified or idiopathic. In recent years, the role of oxidative stress in the pathogenesis of many diseases, including the female reproductive system and pregnancy complications, has been actively discussed. The purpose of the review is to analyze and provide information on the role of free-radical oxidation processes in the development and course of a pregnancy, both in normal and in miscarriage, as well as on the possible use of oxidative stress biomarkers in practical medicine, in order to assess the nature of the pathological process and the effectiveness of treatment. Understanding the processes of cell damage caused by oxidative stress can provide invaluable assistance not only in developing a personalized approach to each specific case of miscarriage, but also to expand knowledge, both scientific and clinical in this area of medicine.

* © Тишкова О. Г., Дикарева Л. В., Теплый Д. Д., 2023

Keywords: miscarriage, oxidative stress, reactive oxygen species, oxidative stress biomarkers, antioxidant system

For citation: Tishkova O. G., Dikareva L. V., Tepliy D. D. The role of free-radical oxidation processes in the pathogenesis of early miscarriage. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 27–38. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-27-38. (In Russ.).

На фоне демографического кризиса, когда коэффициент рождаемости неуклонно снижается, проблема невынашивания беременности (НБ) приобретает не только медицинский, но социально-экономический характер. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, показатель частоты НБ остается стабильно высоким и составляет 15–25 %, при относительном риске 15,3 % (ДИ 12,5–18,7) всех клинически подтвержденных беременностей [1]. НБ является не только предиктором риска развития ряда акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка плаценты, привычное невынашивание и мертворождение, но и повышает риск развития психических и соматических заболеваний [2, 3, 4, 5].

Причинами НБ могут стать хромосомные aberrации, анатомические аномалии матки, иммунологические нарушения, инфекционные заболевания, эндокринопатии, различные формы тромбофилий, синдром поликистозных яичников, фрагментация ДНК сперматозоидов [6, 7, 8]. Однако у 50–60 % женщин причину НБ определить не удается, такие варианты классифицируют как идиопатические [9]. В последние годы особый научный интерес представляет роль оксидативного стресса (ОС) в патогенезе осложнений беременности, а также оценка и прогностическая ценность биомаркеров ОС [10].

Цель обзора – проанализировать и предоставить информацию о роли процессов свободно-радикального окисления в развитии и течении беременности как в норме, так и при невынашивании, а также о возможном использовании в практической медицине биомаркеров ОС, с целью оценки характера патологического процесса и эффективности проводимого лечения.

Материалом для исследования послужили результаты систематических обзоров, мета-анализов, рандомизированных и диагностических исследований, имеющих доказательства участия ОС и активных форм кислорода (АФК) в развитии патологических процессов, осложняющих течение нормальной беременности. Было проанализировано 506 источников литературы в базах данных PubMed ($n = 389$) и eLibrary ($n = 117$), из них 128 – полнотекстовая рукопись за последние 5 лет. В обзор было включено 59 источников литературы, которые отвечали запросам поиска и имели убедительную доказательную базу.

Представим результаты проведенного анализа. Необходимым условием для нормального эмбриогенеза и органогенеза на ранних стадиях развития является аэробное дыхание, которое позволяет увеличить производство аденозинтрифосфата для развития эмбриона [11]. Однако аэробный метаболизм неразрывно связан с образованием АФК. АФК являются продуктом клеточного метаболизма, продуцируемого ферментативными и неферментативными реакциями, включая реакцию кислорода с органическими соединениями, происходящими в митохондриях, пероксисомах и эндоплазматическом ретикулуме [12]. Кроме того, АФК могут продуцироваться в результате метаболизма арахидоновой кислоты, эндотелиальной NO-синтазы и ксантиноксидазы, а также эндотелиальными клетками, нейтрофилами, макрофагами и миелопероксидазами [13, 14, 15].

Термин «активные формы кислорода» включает в себя свободные радикалы (СР), несущие неспаренный электрон, и их нерадикальные промежуточные соединения. К наиболее распространенным СР относят: супероксид анион-радикал ($\bullet\text{O}_2^-$), гидроксильный радикал ($\bullet\text{OH}$), алкоксильный радикал ($\text{RO}\bullet$), пероксильный радикал ($\text{RO}_2\bullet$), оксид азота ($\text{NO}\bullet$), пероксинитрит (ONOO^-), к нерадикальным промежуточным соединениям – перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), хлорноватистую кислоту (HClO), органические перекиси, альдегиды, озон (O_3) [16]. Около 90 % АФК образуется за счет утечки электронов в цепи переноса в результате активного митохондриального окислительного фосфорилирования [17].

В физиологических уровнях АФК регулируют широкий спектр клеточных функций. Базовые уровни АФК поддерживают нормальное функционирование клеток и гомеостаз: модулируют клеточный цикл и пролиферацию, активируют ангиогенез, фагоцитоз, антиоксидантные гены и провоспалительные цитокины [16]. Низкие физиологические уровни АФК необходимы для самообновления стволовых клеток, в то время как высокие активируют пролиферацию, дифференцировку, старение и апоптоз клеток [18, 19, 20].

СР нестабильны и высокореактивны, но они могут стать стабильными, приобретая электроны от липидов, нуклеиновых кислот, белков, углеводов или близлежащих молекул. В случаях, когда образование СР превышает уровни, необходимые для передачи сигналов и трансдукции клеток, может

произойти неизбирательное повреждение белков, липидов, ДНК и как следствие, развитие ОС [16].

Между образованием и элиминацией АФК в организме существует динамический баланс, который поддерживается ферментативной и неферментативной антиоксидантной системой (АОС) [21].

Все ферментативные антиоксиданты (АО) имеют в своей основе переходный металл, способный принимать различную валентность по мере переноса электронов в процессе детоксикации. В эту группу включены: супероксиддисмутаза (СОД) и ее формы: медь, цинковая форма (Cu- и Zn-СОД), марганцевая форма (Mn-СОД), железосодержащий изофермент (Fe-СОД), экстрацеллюлярная высокомолекулярная форма СОД (Э-СОД), а также каталаза, глутатионзависимые ферменты, гемопротейны, трансферазы [22]. Неферментативные АО представлены молекулами, обладающими способностью быстро инактивировать радикалы и окислители [21]. Церулоплазмин, трансферрин, ферритин и альбумин являются неферментативными АО в плазме крови [23]. Природные неферментативные АО представлены витамином А, витамином Е, витамином С, полифенолами, мочевой кислотой, флавоноидами, каротиноидами, восстановленным глутатионом, билирубином и мелатонином, а также молекулами селена, цинка, меди и магния [24, 25]. В клеточной среде существуют и другие ферменты, которые поддерживают активность антиоксидантных ферментов. Например, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа поставляет восстанавливающие эквиваленты, необходимые для клеточной функции и важные для восстановления баланса окисленных АО, а ксантиндегидрогеназа продуцирует мочевую кислоту, которая в некоторых случаях является эффективным эндогенным АО [26].

Супероксид анион-радикал ($\bullet\text{O}_2^-$), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильные радикалы ($\bullet\text{OH}$) являются наиболее часто образующимися АФК в среде, богатой электронами, которая в основном встречается во внутренней мембране митохондрий и дыхательной цепи [1]. СОД, а также ее формы Cu-Mn- и Zn-СОД уравнивают ($\bullet\text{O}_2^-$) путем его дисмутации в H_2O_2 [27]. Затем антиоксидантные ферменты глутатионпероксидаза и каталаза превращают H_2O_2 в воду. Кроме того, глутатионпероксидаза также может восстанавливать гидропероксиды липидов в воду, передавая энергию этих реактивных пероксидов восстановленному глутатиону, с образованием окисленного глутатиона. Окисленный глутатион может быть восстановлен обратно до восстановленного глутатиона с помощью фермента глутатионредуктазы через донорский электрон НАДФН (восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата) [28].

Организм должен постоянно контролировать присутствие как АФК, так и АО. Баланс между ними строго регулируется, он чрезвычайно важен для поддержания нормальных клеточных и биохимических функций. Этот баланс часто определяют как окислительно-восстановительный потенциал, любой сдвиг в ту или иную сторону может навредить как клетке, так и всему организму [10].

ОС характеризуется избыточной продукцией АФК и/или снижением уровня АО, что приводит к патофизиологическим изменениям от активации стрессовых белков до повреждения клеток, апоптоза или некроза [16]. Чрезмерное несбалансированное содержание АФК может вызывать цитотоксичность в результате изменения экспрессии генов, в том числе связанных с апоптозом [16]. Установлено, что ОС играет центральную роль в развитии многих заболеваний, включая заболевания женской репродуктивной системы и осложнения беременности [29, 30].

Многочисленные исследования продемонстрировали участие АФК в модуляции всего спектра физиологических репродуктивных функций, таких как созревание ооцитов, стероидогенез в яичниках, индукция овуляции, развитие желтого тела и лютеолиз [31, 32]. Установлено, что при неосложненной беременности уровень АФК выше, чем у небеременных женщин, в основном за счет богатой митохондриями плаценты и метаболизма пуринов, а клетки правильно нейтрализуют или уменьшают негативные эффекты АФК и поддерживают их концентрацию на безопасном уровне [33].

При физиологической беременности развитие тканей и органов плода требует поступления достаточного количества кислорода, а его реактивные формы, вырабатываемые в организме матери и плода, влияют на репликацию, дифференцировку и созревание развивающихся клеток [34]. Скорость образования АФК пропорциональна преобладающему напряжению кислорода, поэтому низкое содержание кислорода является необходимым условием нормального эмбриогенеза. Такой механизм сводит к минимуму риск повреждения ДНК, нарушение сигнальных путей и экспрессию генов АФК, генерируемых во время аэробного метаболизма. Это обусловлено тем, что у развивающегося эмбриона отсутствуют, особенно в митохондриях, механизмы предотвращения повреждений, вызванных СР, а плацентарные ткани в течение I триместра содержат низкие концентрации активных антиоксидантных ферментов и очень восприимчивы к опосредованному кислородом повреждению [27].

В ранние сроки беременности в межворсинчатом пространстве плаценты материнский кровоток еще не установлен [35]. Ремоделирование материнских спиральных артерий начинается с инвазии

клеток вневорсинчатого трофобласта (ВТ) в децидуальную оболочку сразу после имплантации бластоцисты [36]. Клетки ВТ трансформируются в эндovasкулярные трофобластические клетки и превращают спиральные артерии, отходящие от мышечного слоя, в расширенные сосуды с большим диаметром. Однако в I триместре часть клеток ВТ закупоривает эти сосуды, тем самым ограничивая приток насыщенной кислородом крови в развивающуюся плаценту [36].

Установлено, что на ранних сроках беременности (8–10 недель) парциальное давление кислорода (pO_2) в плацентарном ложе составляет ~18 мм рт. ст. (2,5 % кислорода) [37]. Это позволяет снизить потребление кислорода митохондриями и предотвратить развитие тератогенных эффектов АФК митохондриального происхождения [38].

После завершения основных стадий органогенеза происходит процесс лизиса клеток ВТ, к зародышу поступает значительное количество кислорода, что соответствует началу фазы быстрого роста [39]. В конце I триместра уровень кислорода повышается за счет стабилизации внутриплацентарного кровообращения матери. Возможность нормального развития плода обеспечивается модуляцией индуцируемого гипоксией фактора 1α (HIF- 1α) и систем антиоксидантной защиты [40]. В конце I триместра, между 10 и 12 неделями, трофобластические пробки постепенно растворяются, тем самым устанавливается непрерывная низкопоточная перфузия насыщенной кислородом крови в плаценту [14, 39]. Увеличивается межворсинчатый кровоток и одновременно повышается напряжение кислорода до ~60 мм рт. ст. (8,5 % кислорода) [27]. Это увеличение уровня кислорода способствует дифференцировке трофобласта, а также созреванию плаценты [20].

Хотя повышение напряжения кислорода в межворсинчатом пространстве является физиологическим явлением, оно в некоторой степени приводит к плацентарному ОС. В конце I триместра установление материнского кровообращения связано со вспышкой ОС даже при физиологической беременности, что играет важную роль в процессе плацентации [39]. Чтобы компенсировать это увеличение ОС, происходит повышение АО, поскольку плацента адаптируется к этой новой среде с высоким содержанием кислорода [41]. Отмечается значительная активация ОС в трофобласте, связанная с началом материнского кровообращения в плаценте. Это совпадает с увеличением выработки АО глутатионпероксидазы и каталазы в плаценте при нормальной беременности. Установлено, что плацента является основным источником и регулятором образования АФК. Вполне возможно, что постепенное открытие все большего числа материнских сосудов позволяет ткани плаценты адаптироваться к увеличивающемуся напряжению кислорода. Нарушение процессов адаптации может стать причиной плацентарного ОС, который негативно влияет на синцитиотрофобласт. Например, в случаях выкидыша начало притока материнской крови к плаценте является преждевременным и дезорганизованным по сравнению с этим событием при нормальной беременности [42].

Установлено, что беременность усиливает ОС, в основном вызванный нормальной системной воспалительной реакцией, что приводит к увеличению количества циркулирующих АФК [43]. Также для ранних сроков беременности характерно повышение уровня полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые, в свою очередь, способствуют ОС из-за образования ($\bullet O_2^-$) из этих примированных лейкоцитов [44]. Еще одним источником образования ($\bullet O_2^-$) при ранней и доношенной беременности является НАДФН-оксидаза, обнаруженная в полиморфно-ядерных лейкоцитах. Данные свидетельствуют о том, что НАДФН-оксидаза является основным источником образования ($\bullet O_2^-$) до 10 недель беременности, когда ворсинки хориона подвергаются относительной гипоксии [43].

Чрезмерный плацентарный ОС на ранних сроках беременности может являться фактором патогенеза НБ, преэклампсии, гестационного сахарного диабета (ГСД), задержки роста и аномалий развития плода [45].

Важным инструментом измерения ОС и эффективности проводимого лечения являются окислительные биомаркеры [46].

Для оценки ОС во время беременности была создана панель биомаркеров ОС. Общие биомаркеры, измеряемые в исследованиях ОС, включают в себя супероксид анион-радикал ($\bullet O_2^-$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильные радикалы (ОН \cdot), пероксильные радикалы (ROO \cdot), малоновый диальдегид (МДА), акролеин, изопростаны в качестве маркеров АФК-опосредованного повреждения липидов мембран, карбонильные группы как продукты окислительных модификаций белков, 8-гидроксигуанозина (8-OHG) продукт повреждения мРНК и 8-гидроксидеоксигуанозина (8-OHdG) как биомаркер окислительного повреждения ДНК.

Перекисное окисление липидов возникает в результате воздействия АФК и вызывает нарушение двойного липидного слоя мембраны, что приводит к способности инактивировать связанные с мембраной рецепторы и ферменты, увеличивая проницаемость тканей.

При определении маркеров ОС и АО у пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) установлено, что уровень H_2O_2 в плазме значительно выше ($10,2 \pm 1,47$ нмоль/мл) у пациенток с ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью ($8,11 \pm 1,14$ нмоль/мл; $p < 0,001$). Уровень ($\bullet O_2\cdot^-$) и МДА, как в плазме крови, так и в хорионе, оказался статистически выше у женщин с ПНБ ($p < 0,001$ и $p < 0,0001$, соответственно). В результате исследования установлено статистически значимое снижение активности антиоксидантных ферментов как в плазме, так и в плацентарных тканях у пациенток с ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью [46].

В исследовании Y.A. Al-Sheikh сообщалось о значительном увеличении ($\bullet O_2\cdot^-$) в образцах плазмы и плацентарной ткани у пациенток с ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью ($45,2 \pm 6,10$ нмоль/мл против $35,3 \pm 5,45$ нмоль/мл, для плацентарной ткани $5,93 \pm 0,78$ мкмоль/мг и $4,67 \pm 0,62$ мкмоль/мг, соответственно). Исследователи также отмечали значимое повышение уровня МДА при ПНБ по сравнению с женщинами с нормальной беременностью ($334 \pm 45,8$ нмоль/г и $258 \pm 35,7$ нмоль/г) [47].

В работе K. Ramandeep было установлено повышение уровня МДА в сыворотке крови у женщин с самопроизвольным выкидышем, где показатель составил $6,846 \pm 1,5$ нмоль/мл, а в группе контроля – $4,588 \pm 1,17$ нмоль/мл ($p < 0,0001$) [48].

В исследованиях M. El-Far обнаружено, что уровень МДА значительно повышен в сыворотке крови у женщин с идиопатическими рецидивирующими абортами на фоне значительного снижения уровня АО. В результате исследования автор пришел к выводу, что возможное окислительное повреждение из-за повышенного образования АФК и снижение антиоксидантной защиты могут стать причиной повторяющихся выкидышей [49].

S. Torkzahrani, изучая уровень МДА и общей антиоксидантной активности, получил результаты, где уровень МДА оказался значительно выше у женщин со спонтанным абортом ($4,35 \pm 1,47$ мкмоль/л) по сравнению со здоровыми беременными женщинами ($3,42 \pm 1,68$ мкмоль/л, $p = 0,026$), а уровень антиоксидантной активности значительно снижен ($552,34 \pm 212,79$ против $1003,23 \pm 1168,68$ Ед/мл, $p = 0,040$). При этом показатели уровней мочевой кислоты и билирубина между группами не различались [50].

В работе J. Nempstock было показано, что морфологические и иммуногистохимические маркеры клеточного стресса и повреждения, включая экспрессию белка теплового шока 70 и перекисное окисление липидов, повышены в тканях, полученных при замершей беременности, по сравнению с контролем [42].

Тканевые маркеры окислительного стресса МДА и 8-изопростан значительно повышены у беременных с ГСД. К такому выводу пришла группа ученых, указав, что плацентарное высвобождение 8-изопростана в 2 раза выше у женщин с ГСД ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми беременными, как и повышенные уровни содержания карбонильных групп белков и активность СОД в плацентах, полученных от женщин с ГСД ($p < 0,04$ и $p < 0,004$, соответственно). А вот в активности глутатионпероксидазы значимых различий установлено не было [51].

Аминокислоты, как свободные, так и содержащиеся в белках, являются мишенью для окислительного повреждения. Прямое окисление боковых цепей приводит к образованию карбонильных групп (альдегидов и кетонов), а пролин, аргенин, лизин и треонин особенно уязвимы для атаки АФК [52].

В результате исследований уровня МДА и карбонильных групп белков у пациенток с диагнозом «Незривающаяся беременность» было установлено повышение уровня МДА в аспирационной жидкости, полученной из полости матки, более чем в 2 раза, а уровня карбонильных групп белков почти в 3 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). В сыворотке крови уровень карбонильных групп белков оказался статистически выше у пациенток с незривающейся беременностью, где показатель составил $55,9 \pm 0,23$ нмоль/мг, в группе контроля $32,2 \pm 0,82$ нмоль/мг ($p < 0,05$). В ходе дальнейшего исследования, с целью оценки состояния локального гомеостаза и эффективности антиоксидантной терапии проводилось определение уровня карбонильных групп белков в менструальных выделениях исследуемых групп. Установлено, что у практически здоровых женщин, средний показатель содержания карбонильных групп белков составляет $3,1$ нмоль/мг, а у женщин, перенесших потерю плода, в восстановленном менструальном цикле – $24,2$ нмоль/мг. Авторами был сделан вывод о том, что определение уровня карбонильных групп белков в менструальных выделениях на этапе прегравидарной подготовки может оказаться эффективным критерием оценки проводимой терапии [53].

В то время как белки, липиды и РНК, имеющие окислительные повреждения, обычно подвергаются деградации и переработке, повреждения ДНК крайне неблагоприятны для клетки и требуют восстановления с целью сохранения целостности генома [54].

ДНК подвергается атаке АФК либо в результате реакций с азотистыми основаниями ДНК, либо с сахарами дезоксирибозы. Влияние на сахарные фрагменты могут вызывать разрывы цепей, тогда как атаки на гистоновые белки могут приводить к перекрестным связям, которые мешают фолдингу

хроматина, репарации ДНК и транскрипции. Вследствие этого может возникнуть мутация или аберрантная экспрессия генов. Эффекты АФК проявляют себя модификацией внутри генома. Значит, неправильно восстановленная ДНК представляет собой серьезную проблему для клеток в основном из-за изменений генетической информации, а также связанных с ними мутагенеза и клеточного апоптоза [55]. В настоящее время идентифицировано около 100 окислительных повреждений ДНК, которые составляют самую большую группу всех типов повреждений [56]. Митохондриальная ДНК особенно уязвима к воздействию АФК. Это обусловлено ее близким расположением к месту образования точек кислородных радикалов из цепи переноса электронов, отсутствием защиты гистонов и минимальных механизмов репарации. Следовательно, повреждение митохондриальной ДНК возможно и происходит даже в нормальных условиях, а мутации встречаются в 5–10 раз чаще, чем в ядерной ДНК.

В первую очередь, АФК повреждают гуанин, который наиболее восприимчив к ОС из-за наименьшего окислительно-восстановительного потенциала [57]. Продукты окисления гуанина 8-оксо-7,8-дигидро-8-оксогуанин (8-oxodG) и 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) представляют собой наиболее распространенное окислительное повреждение ДНК в геноме и приобретают все большее значение как биомаркеры ОС [57].

Подсчитано, что ежедневно в ДНК на клетку может образовываться до 100 000 повреждений 8-oxodG. Хотя сам по себе 8-oxodG не вызывает структурных изменений в ДНК, он может служить лигандом для оксогуанингликозилазы 1 и влиять на регуляцию экспрессии генов [58].

Исследование Т.Н. Hung показало, что у здоровых беременных уровень 8-OHdG в моче увеличивается в III триместре и возвращается к физиологическому уровню после родов. Кроме того, увеличиваются и другие биомаркеры ОС, таких как глутатионпероксидаза и СОД [58].

Учитывая новые данные, уровень 8-OHdG в моче может стать важным маркером осложнений беременности, связанных с заболеваниями щитовидной железы. Кроме того, повышенный уровень (O₂•-) и NO вовремя гестации усиливает дисфункцию эндокринной системы, а повышение концентрации (O₂•-) в амниотической жидкости отрицательно коррелирует с массой тела и оценкой по шкале Апгар у новорожденных [13].

Эффективность антиоксидантной защиты обеспечивает другую половину прооксидантно-антиоксидантного баланса, который определяет окислительный статус ткани. В работе G. Tempfer и соавторов установлена связь полиморфизма ферментов, детоксицирующих АФК, в частности полиморфизма гена, кодирующего эндотелиальную синтазу NO с повышенным риском идиопатического выкидыша [59].

В заключение необходимо отметить, что для правильного развития эмбриона необходимо, чтобы специфические сигнальные события, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток, происходили в правильном месте и в нужное время. Кроме того, основываясь на понимании патофизиологической роли АФК в развитии патологических процессов, следует понимать, что ОС играет важную роль в этиопатогенезе НБ на ранних сроках.

Анализ литературы показал, что в настоящее время ОС активно изучается как отечественными, так и зарубежными исследователями. Изучены не только АФК, но и сигнальные пути, чувствительные к нарушениям эндогенного окислительно-восстановительного состояния как у животных, так и у человека. Описан большой спектр пассивных и активных эффектов, которые могут влиять на окислительно-восстановительную передачу сигналов и окислительно-восстановительный стресс. Определены биомаркеры ОС, позволяющие проводить оценку состояния организма как в норме, так и при патологии. Однако исследования механизмов свободно-радикального окисления в патогенезе НБ ранних сроков остаются разрозненными и не отражают в полной мере значимость этого процесса в эмбриогенезе и возможность использования биомаркеров ОС в диагностике и лечении НБ. Будущие исследования в этой области необходимы для уточнения пределов окислительно-восстановительного окна, выше которого АФК становятся повреждающими, а также установления новых регуляторов плацентарной васкуляризации и ангиогенеза.

Дальнейшее изучение влияния окислительно-восстановительных процессов как эндогенной, так и экзогенной этиологии на раннее развитие беременности, а также разработка новых подходов к диагностике НБ на основе комплексного изучения биомаркеров ОС являются перспективным направлением для снижения перинатальных потерь.

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. Ghosh J., Papadopoulou A., Devall A. J., Jeffery H. C., Beeson L. E., Do V., Price M. J., Tobias A., Tunçalp Ö., Lavelanet A., Gülmezoglu A. M., Coomarasamy A., Gallos I. D. Methods for managing miscarriage : a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* 2021. Vol. 6, no 6. P. 12602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
2. Barinov S. V., Artymuk N. V., Novikova O. N., Shamina I. V., Tirskaya Y. I., Belinina A. A., Lazareva O. V., Borisova T. V., Stepanov S. S., Di Renzo G. C. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth // *The Journal of Maternal - Fetal and Neonatal Medicine.* 2021. Vol. 34, no. 13. P. 2071–2079. doi: 10.1080/14767058.2019.165619.
3. DiTosto J. D., Liu C., Wall-Wieler E., Gibbs R. S., Girsan A. I., El-Sayed Y. Y., Butwick A. J., Carmichael S. L. Risk factors for postpartum readmission among women after having a stillbirth // *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021. Vol. 3, no. 4:100345. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100345.
4. Delia I. C., Abad C., Rojas D., Toledo F., Vázquez C. M., Mate A., Sobrevia L., Marín R. Oxidative stress : Normal pregnancy versus preeclampsia // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease.* 2020. Vol. 1866, no. 2: 165354. doi:10.1016/j.bbadis.2018.12.005.
5. Moafi F., Momeni M., Tayeba M., Rahimi S., Hajnasiri H. Spiritual Intelligence and Post-abortion Depression // *Journal Religion and health.* 2021. Vol. 60, no. 1. P. 326–334. doi: 10.1007/s10943-018-0705-0.
6. Emily C., Morgan N., Smath P., Staphanie A., Hamilton S. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies : a systematic review // *Human Reproduction Update.* 2019. Vol. 25, no. 4. P. 452–472. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz015>.
7. Turocy J. M., Rackow B. W. Uterine factor in recurrent pregnancy loss // *Semin Perinatol.* 2019. Vol. 43, no. 2. P. 74–79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003.
8. Kieffer T. E. C., Laskewitz A., Scherjon S. A., Faas M. M., Prins J. R. Memory T Cells in Pregnancy // *Frontiers Immunology.* 2019. Vol. 10. P. 625–649. doi: 10.3389/fimmu.2019.00625.
9. Larsen E. C., Christiansen O. B., Kolte A. M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC Medicine.* 2013. Vol. 11. P. 154–163. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.
10. Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J. G. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss : a systematic review // *Obstetrical Gynecological Survey.* 2007. Vol. 62, no. 5. P. 335–347. doi: 10.1097/01.ogx.0000261644.89300.
11. Leisegang K., Henkel R., Samanta L., Agarwal A. Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction // *Academic Press.* 2019. Vol. 11. P. 3–8. doi:10.1016/B978-0-12-812501-4.00001-8.
12. Dunnill C., Patton T., Brennan J., Barrett J., Dryden M., Cooke J., Leaper D., Georgopoulos N. T. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing : the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process // *International Wound Journal.* 2015. Vol. 14, no. 1. P. 89–96. doi: 10.1111/iwj.12557.
13. Simon-Szabo Z., Fogarasi E., Nemes-Nagy E., Denes L., Croitoru M., Szabo B. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review) // *Experimental and therapeutic medicine.* 2021. Vol. 22, no. 1. P. 771. doi: 10.3892/etm.2021.10203.
14. Luis A., Sandalio L. M., Corpas F. J., Palma J. M., Barroso J. B. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species in peroxisomes. Production, scavenging, and role in cell signaling // *Plant Physiology.* 2006. Vol. 141, no. 2. P. 330–335. doi:10.1104/pp.106.078204.
15. Koyani C. N., Flemmig J., Malle E., Arnhold J. Myeloperoxidase scavenges peroxynitrite : A novel anti-inflammatory action of the heme enzyme // *Archives Biochemistry and Biophysics.* 2015. Vol. 571. P. 1–9. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.028.
16. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life // *Plant Physiology.* 2006. Vol. 141, no. 2. P. 312–322. doi: 10.1104/pp.106.077073.
17. Jastroch M., Divakaruni A. S., Mookerjee S., Treberg J. R., Brand M. D. Mitochondrial proton and electron leaks // *Essays in Biochemistry.* 2010. Vol. 47. P. 53–67. doi: 10.1042/bse0470053.
18. Schröder K. Redox Control of Angiogenesis // *Antioxid Redox Signal.* 2019. Vol. 30, no. 7. P. 960–971. doi: 10.1089/ars.2017.7429.

19. Villamor E., Moreno L., Mohammed R., Pérez-Vizcaíno F., Cogolludo A. Reactive oxygen species as mediators of oxygen signaling during fetal-to-neonatal circulatory transition // *Free Radical Biology Medicine*. 2019. Vol. 142. P. 82–96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.008.
20. Yang Z., Min Z., Yu B. Reactive oxygen species and immune regulation // *International Reviews of Immunology*. 2020. Vol. 39, no. 6. P. 292–298. doi: 10.1080/08830185.2020.1768251.
21. Бадмаева С. Е., Теплый Д. Л. Активность антиоксидантных систем и интенсивность процессов перекисидации у животных на фоне бальнеотерапии // *Астраханский медицинский журнал*. 2019. Т. 14, № 3. С. 58–66. doi:10/17021/2019.14.3.58.66.
22. Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A. M., Zujko M. E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body // *Advances Medical Sciences*. 2018. Vol 63, no. 1. P. 68–78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005.
23. Al-Gubory K. H., Fowler K. H., Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes // *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2010. Vol. 42, no. 10. P.1634-1650. doi: 10.1016/j.biocel.2010.06.001.
24. Aboul-Soud M. A., Al-Othman A. M., El-Desoky G. E., Al-Othman Z. A., Yusuf K., Ahmad J., Al-Khedhairi A. A. Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats // *The Journal Toxicological Sciences*. 2011. Vol. 36, no. 3. P. 285–296. doi: 10.2131/jts.36.285.
25. Maruhashi T., Kihara Y., Higashi Y. Bilirubin and Endothelial Function // *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*. 2019. Vol. 26, no. 8. P. 688–696. doi: 10.5551/jat.RV17035.
26. Battelli M. G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome // *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Basis of Disease*. 2018. Vol. 1864, no. 8. P. 2557–2565. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.003.
27. Watson M. E., Palmer E., Burton G. J. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age // *Placenta*. 1997. Vol. 18, no. 4. P. 295–299. doi: 10.1016/s0143-4004(97)80064-1.
28. Ghneim H. K., Al-Sheikh Y. A., Alshebly M. M., Aboul-Soud M. A. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage // *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 13, no. 3. P. 2606–2612. doi: 10.3892/mmr.2016.4807.
29. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K. Role of oxidative stress in female reproduction // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005. Vol. 14, no. 28. P. 28–35. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
30. Moore T. A., Ahmad I. M., Schmid K. K., Berger A. M., Ruiz R. J., Pickler R., Zimmerman M. C. Oxidative Stress Levels Throughout Pregnancy, at Birth, and in the Neonate // *Biological Research for nursing*. 2019. Vol. 21, no. 5. P. 485–494. doi: 10.1177/1099800419858670.
31. Al-Gubory K. H., Garrel C., Faure P., Sugino N. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress // *Reproductive Biomedicine Online*. 2012. Vol. 25, no. 6. P. 551–560. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.08.004.
32. Lu J., Wang Z., Cao J., Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018. Vol.16, no. 1. P. 80–87. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5.
33. Lappas M., Hiden U., Desoye G., Froehlich J., Hauguel-de Mouzon S., Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus // *Antioxid Redox Signal*. 2011. Vol. 15, no. 12. P. 3061–4100. doi: 10.1089/ars.2010.3765.
34. Toboła-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Bążert J., Florek E. Association of Oxidative Stress on Pregnancy // *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020. Vol. 2020. P. 12. doi: 10.1155/2020/6398520.
35. Pereira R. D., De Long N. E., Wang R. C., Yazdi F. T., Holloway A. C., Raha S. Angiogenesis in the placenta : the role of reactive oxygen species signaling // *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 814543. doi: 10.1155/2015/814543.
36. Burton G. J., Jauniaux E., Watson A. L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy : the Boyd collection revisited // *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 1999. Vol. 181. P. 718–724. doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70518-1.
37. Cindrova-Davies T., van Patot M. T., Gardner L., Jauniaux E., Burton G. J., Charnock-Jones D. S. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development // *Molecular Human Reproduction*. 2015. Vol. 2, № 3. P. 296–308. doi:10.1093/molehr/gau105.
38. Burton G. J., Yung H. W., Murray A. J. Mitochondrial-Endoplasmic reticulum interactions in the trophoblast : Stress and senescence // *Placenta*. 2017. Vol. 52. P. 146–155.
39. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G. J. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies // *The American Journal of Pathology*. 2003. Vol. 162, no. 1. P. 115–125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5.
40. Mirthe H. M., Schoots H. M., Gordijn J. S., Scherjon S. A., Harry van Goor, Hillebrands J.-L. Oxidative stress in placental pathology // *Placenta*. 2018. Vol. 69. P. 153–161. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003.
41. Pereira A. C., Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies // *Cell Biology Toxicology*. 2014. Vol. 30, no. 5. P. 301–312. doi: 10.1007/s10565-014-9285-2.

42. Hempstock J., Jauniaux E., Greenwold N., Burton G. J. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure // *Human Pathology*. 2003. Vol. 34, no. 12. P. 1265–1275. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.006.
43. Hernandez I., Fournier T., Chissey A., Therond P., Slama A., Beaudoux J. L., Zerrad-Saadi A. NADPH oxidase is the major source of placental superoxide in early pregnancy : association with MAPK pathway activation // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, no. 1. P. 1–2. doi:10.1038/s41598-019-50417-4.
44. Ogawa K., Jwa S. C., Morisaki N., Sago H. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa // *Archives of Gynecol. Obstetrics*. 2021. Vol. 305. P. 607–615. doi: 10.1007/s00404-021-06189-2.
45. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, no. 5. P. 1496–1525. doi: 10.3390/ijms19051496.
46. Perrone S., Laschi E., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn // *Free Radic Biol Med*. 2019. Vol. 142. P. 23–31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
47. Al-Sheikh Y. A., Ghneim H. K., Alharbi A. F., Alshebly M. M., Aljaser F. S., Aboul-Soud M. A-M. Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. Vol. 18, no. 6. P. 4450–4460. doi: 10.3892/etm.2019.8082.
48. Ramandeep K., Kapil G., Harkiran K. Correlation of enhanced oxidative stress with altered thyroid profile : Probable role in spontaneous abortion // *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 20–25. doi: 10.4103/2229-516X.198514. PMID: 28251103.
49. El-Far M., El-Sayed I. H., El-Motwally Ael-G., Hashem I. A., Bakry N. Tumor necrosis factor-alpha and oxidant status are essential participating factors in unexplained recurrent spontaneous abortions // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007. Vol. 45, no. 7. P. 879–883. doi: 10.1515/CCLM.2007.138.
50. Torkzahrani S., Ataei P. J., Hedayati M., Khodakarim S., Sheikhan Z., Khoramabadi M., Sadrae A. Oxidative stress markers in early pregnancy loss : a case-control study // *Int. J. Women's Health Rep. Sci*. 2019. Vol. 7. P. 61–66. doi: 10.15296/ijwhr.2019.10.
51. Urbaniak S. K., Boguszewska K., Szewczuk M., Kaźmierczak-Barańska J., Karwowski B. T. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus // (GDM) Development. *Molecules*. 2020. Vol. 25, no. 1. P. 202–208. doi: 10.3390/molecules25010202.
52. Dalle-Donne R., Rossi D., Giustarini A., Milzani R. Colombo Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress // *Clinica Chimica Acta*. 2003. Vol. 329, no. 1–2. P. 23–38. doi:10.1016/S0009-8981(03)00003-2.
53. Тишкова О. Г., Дикарева Л. В., Аюпова А. К., Теплый Д. Л. Новый подход к оценке эффективности прегравидарной подготовки у женщин с ранними потерями плода в анамнезе // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. Т. 1, № 1-1. С. 25–28. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13007.
54. Radak Z., Boldogh I. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine : links to gene expression, aging, and defense against oxidative stress // *Free radical biology and medicine*. 2010. Vol. 15, no. 49 (4). P. 587–596. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.008.
55. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C.J. 8-hydroxy-2' - deoxyguanosine (8-OHdG) : A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis // *Journal Environmental science and health C Environ. Carcinogenesis and Ecotoxicology reviews*. 2009. Vol. 27, no. 2. P. 120–139. doi: 10.1080/10590500902885684.
56. Ba X., Boldogh R. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1 : Beyond repair of the oxidatively modified base lesions // *Redox Biology*. 2018. Vol. 14. P. 669–678. doi: 10.1016/j.redox.2017.11.008.
57. Cadet J., Wagner J. R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation // *Cold Spring Harbor Perspectives Biology*. 2013. Vol. 1, no. 5 (2). P. a012559. doi: 10.1101/cshperspect.a012559.
58. Hung T. H., Lo L. M., Chiu T. H., Li M. J., Yeh Y. L., Chen S. F., Hsieh T. T. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation // *Scientific Reports*. 2010. Vol. 17, no. 4. P. 401–409. doi: 10.1177/1933719109359704.
59. Tempfer C., Unfried G., Zeillinger R., Hefler L., Nagele F., Huber J. C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage // *Human Reproduction*. 2001. Vol. 16, no. 8. P. 1644–1647. doi: 10.1093/humrep/16.8.1644.

References

1. Ghosh J., Papadopoulou A., Devall A.J., Jeffery H.C., Beeson L.E., Do V., Price M.J., Tobias A., Tunçalp Ö., Lavelanet A., Gülmezoglu A.M., Coomarasamy A., Gallos I.D. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;6 (6): 12602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2.
2. Barinov S.V., Artymuk N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirsakaya Y.I., Belinina A.A., Lazareva O.V., Borisova T.V., Stepanov S.S., Di Renzo G.C. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;34 (13):2071-2079. doi: 10.1080/14767058.2019.165619.
3. DiTosto J.D., Liu C., Wall-Wieler E., Gibbs R.S., Girsan A.I., El-Sayed Y.Y., Butwick A.J., Carmichael S.L. Risk factors for postpartum readmission among women after having a stillbirth. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. 2021; 3 (4): 100345. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100345.

4. Delia I.C., Abad C., Rojas D., Toledo F., Vázquez C.M., Mate A., Sobrevia L., Marín R. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. 2020; 1866 (2): 165354. doi:10.1016/j.bbadis.2018.12.005.
5. Moafi F., Momeni M., Tayeba M., Rahimi S., Hajnasiri H. Spiritual Intelligence and Post-abortion Depression. *Journal Religion and health*. 2021; 60 (1): 326–334. doi: 10.1007/s10943-018-0705-0. PMID: 30242724.
6. Emily C., Morgan N., Smath P., Staphanie A., Hamilton S. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2019; 25 (4): 452–472, doi: 10.1093/humupd/dmz015.
7. Turocy J. M., Rackow B. W. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019; 43 (2): 74-79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003.
8. Kieffer T. E. C., Laskewitz A., Scherjon S. A., Faas M. M., Prins J. R. Memory T Cells in Pregnancy. *Frontiers Immunology*. 2019; 10: 625–649. doi: 10.3389/fimmu.2019.00625.
9. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage *BMC Medicine*. 2013; 11: 154-163. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.
10. Gupta S., Agarwal A., Banerjee J., Alvarez J.G. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstetrical Gynecological Survey*. 2007; 62 (5): 335-347. doi: 10.1097/01.ogx.0000261644.89300.
11. Leisegang K., Henkel R., Samanta L., Agarwal A. Oxidants, Antioxidants and Impact of the Oxidative Status in Male Reproduction. *Academic Press*. 2019; 11: 3-8. doi:10.1016/B978-0-12-812501-4.00001-8.
12. Dunnill C., Patton T., Brennan J., Barrett J., Dryden M., Cooke J., Leaper D., Georgopoulos N.T. Reactive oxygen species (ROS) and wound healing: the functional role of ROS and emerging ROS-modulating technologies for augmentation of the healing process. *International Wound Journal*. 2015; 14 (1): 89-96. doi: 10.1111/iwj.12557.
13. Simon-Szabo Z., Fogarasi E., Nemes-Nagy E., Denes L., Croitoru M., Szabo B. Oxidative stress and peripartum outcomes (Review). *Experimental and therapeutic medicine*. 2021; 22 (1): 771. doi: 10.3892/etm.2021.10203.
14. Luis A., Sandalio L.M., Corpas F. J., Palma J.M., Barroso J.B. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species in peroxisomes. Production, scavenging, and role in cell signaling. *Plant Physiology*. 2006; 141 (2): 330–335. doi:10.1104/pp.106.078204.
15. Koyani C. N., Flemmig J., Malle E., Arnhold J. Myeloperoxidase scavenges peroxynitrite: A novel anti-inflammatory action of the heme enzyme. *Archives Biochemistry and Biophysics*. 2015; 571: 1-9. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.028.
16. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiology*. 2006. Vol. 141, no. 2. P. 312-322. doi: 10.1104/pp.106.077073.
17. Jastroch M., Divakaruni A.S., Mookerjee S., Treberg J.R., Brand M.D. Mitochondrial proton and electron leaks. *Essays in Biochemistry*. 2010; 47: 53-67. doi: 10.1042/bse0470053.
18. Schröder K. Redox Control of Angiogenesis. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 30 (7): 960-971. doi: 10.1089/ars.2017.7429.
19. Villamor E., Moreno L., Mohammed R., Pérez-Vizcaíno F., Cogolludo A. Reactive oxygen species as mediators of oxygen signaling during fetal-to-neonatal circulatory transition. *Free Radical Biology Medicine*. 2019; 142: 82-96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.008.
20. Yang Z., Min Z., Yu B. Reactive oxygen species and immune regulation. *International Reviews of Immunology*. 2020; 39 (6): 292-298. doi: 10.1080/08830185.2020.1768251.
21. Badmaeva S. E., Teplyj D.L. The activity of antioxidant systems and the intensity of the processes of peroxidation in animals on the background of balneotherapy. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan medical journal*. 2019; 14 (3): 58-66. doi:10.17021/2019.14.3.58.66. (In Russ.).
22. Mirończuk-Chodakowska I., Witkowska A.M., Zujko M.E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body // *Advances Medical Sciences*. 2018. Vol 63, no. 1. P.68-78. doi: 10.1016/j.advms.2017.05.005.
23. Al-Gubory K.H., Fowler K.H., Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2010; 42 (10): 1634-1650. doi: 10.1016/j.biocel.2010.06.001.
24. Aboul-Soud M.A., Al-Othman A.M., El-Desoky G.E., Al-Othman Z.A., Yusuf K., Ahmad J., Al-Khedhairi A.A. Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats. *The Journal Toxicological Sciences*. 2011; 36 (3): 285–296. doi: 10.2131/jts.36.285.
25. Maruhashi T., Kihara Y., Higashi Y. Bilirubin and Endothelial Function. *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*. 2019; 26 (8): 688-696. doi: 10.5551/jat.RV17035.
26. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta- Molecular Basis of Disease*. 2018; 1864 (8): 2557-2565. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.05.003.
27. Watson M.E., Palmer E., Burton G.J. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age. *Placenta*. 1997; 18 (4): 295-299. doi: 10.1016/s0143-4004(97)80064-1.

28. Ghneim H.K., Al-Sheikh Y.A., Alshebly M.M., Aboul-Soud M.A. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage. *Molecular Medicine Reports*. 2016; 13 (3): 2606-2612. doi: 10.3892/mmr.2016.4807.
29. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005; 14 (28): 28-35. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
30. Moore T.A., Ahmad I.M., Schmid K.K., Berger A.M., Ruiz R.J., Pickler R., Zimmerman M.C. Oxidative Stress Levels Throughout Pregnancy, at Birth, and in the Neonate. *Biological Research for nursing*. 2019; 21 (5): 485-494. doi: 10.1177/1099800419858670.
31. Al-Gubory K.H., Garrel C, Faure P., Sugino N. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress. *Reproductive Biomedicine Online*. 2012; 25 (6): 551-560. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.08.004.
32. Lu J., Wang Z., J. Cao, Chen Y., Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16 (1): 80-87 doi: 10.1186/s12958-018-0391-5.
33. Lappas M., Hiden U., Desoye G., Froehlich J., Hauguel-de Mouzon S., Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 15 (12): 3061-4100. doi: 10.1089/ars.2010.3765.
34. Toboła-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Bączert J., Florek E. Association of Oxidative Stress on Pregnancy. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2020; 2020: 12. doi: 10.1155/2020/6398520.
35. Pereira R. D., De Long N. E., Wang R. C., Yazdi F. T., Holloway A. C., Raha S. Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling. *BioMed Research International*. 2015; 2015: 814543. doi: 10.1155/2015/814543.
36. Burton G. J., Jauniaux E., Watson A. L. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 1999; 181: 718-724 doi:10.1016/S0002-9378(99)70518-1.
37. Cindrova-Davies T., van Patot M. T., Gardner L., Jauniaux E., Burton G. J., Charnock-Jones D. S. Energy status and HIF signalling in chorionic villi show no evidence of hypoxic stress during human early placental development // *Molecular Human Reproduction*. 2015; 2 (3): 296–308. doi:10.1093/molehr/gau105.
38. Burton G. J., Yung H. W., Murray A. J. Mitochondrial-Endoplasmic reticulum interactions in the trophoblast: Stress and senescence. *Placenta*. 2017; 52: 146–155.
39. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwold N., Burton G. J. Trophoblastic Oxidative Stress in Relation to Temporal and Regional Differences in Maternal Placental Blood Flow in Normal and Abnormal Early Pregnancies // *The American Journal of Pathology*. 2003; 162 (1): 115-125. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63803-5.
40. Mirthe H.M., Schoots H. M., Gordijn J. S., Scherjon S. A., Harry van Goor, Hillebrands J.-L. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*. 2018; 69: 153-161, <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>.
41. Pereira A. C., Martel F. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies // *Cell Biology Toxicology*. 2014. Vol. 30, no. 5. P. 301-312. doi: 10.1007/s10565-014-9285-2.
42. Hempstock J., Jauniaux E., Greenwold N., Burton G. J. The contribution of placental oxidative stress to early pregnancy failure. *Human Pathology*. 2003; 34 (12): 1265-1275. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.00.
43. Hernandez I., Fournier T., Chissey A., Therond P., Slama A., Beaudoux J. L., Zerrad-Saadi A. NADPH oxidase is the major source of placental superoxide in early pregnancy: association with MAPK pathway activation *Scientific Reports*. 2019; 9 (1): 1–2. doi:10.1038/s41598-019-50417-4.
44. Ogawa K., Jwa S. C., Morisaki N., Sago H. Risk factors and clinical outcomes for placenta accreta spectrum with or without placenta previa. *Archives of Gynecol. Obstetrics*. 2021; 305: 607-615. doi: 10.1007/s00404-021-06189-2.
45. Aouache R., Biquard L., Vaiman D., Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19 (5): 1496-1525. doi: 10.3390/ijms19051496.
46. Perrone S., Laschi E., Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med*. 2019; 142: 23-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.034.
47. Al-Sheikh Y.A., Ghneim H.K., Alharbi A.F., Alshebly M.M., Aljaser F.S., Aboul-Soud M.A-M. Molecular and biochemical investigations of key antioxidant/oxidant molecules in Saudi patients with recurrent miscarriage. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 18 (6): 4450-4460. doi: 10.3892/etm.2019.8082.
48. Ramandeep K., Kapil G., Harkiran K. Correlation of enhanced oxidative stress with altered thyroid profile: Probable role in spontaneous abortion. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2017; 7 (1): 20-25. doi: 10.4103/2229-516X.198514. PMID: 28251103.
49. El-Far M., El-Sayed I.H., Ael-G. El-Motwally N., Hashem I. A. Tumor necrosis factor-alpha and oxidant status are essential participating factors in unexplained recurrent spontaneous abortions. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007; 45 (7): 879-883. doi: 10.1515/CCLM.2007.138.
50. Torkzahrani S., Ataei P.J., Hedayati, M., Khodakarim S., Sheikhan Z., Khoramabadi M., Sadrae A. Oxidative stress markers in early pregnancy loss: a case-control study. *Int J Women's Health Rep Sci*. 2019; 7: 61-66 doi: 10.15296/ijwhr.2019.10.
51. Urbaniak S. K., Boguszevska K., Szewczuk M., Kaźmierczak-Barańska J., Karwowski B. T. 8-Oxo-7,8-Di-hydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus. (GDM) Development. *Molecules*. 2020; 25 (1): 202-208. doi: 10.3390/molecules25010202.

52. Dalle-Donne R., Rossi, D. Giustarini, A. Milzani, R. Colombo Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clinica Chimica Acta*. 2003; 329 (1-2): 23-38. doi:10.1016/S0009-8981(03)00003-2.
53. Tishkova O. G., Dikareva L. V., Ayupova A. K., Teplyj D. L. A new approach to evaluating the effectiveness of preconception preparation in women with a history of early fetal loss. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2018; 1 (1-1): 25-28. doi.org/10.14300/mnnc.2018.13007. (In Russ.).
54. Radak Z., Boldogh I. 8-Oxo-7,8-dihydroguanine: links to gene expression, aging, and defense against oxidative stress. *Free radical biology and medicine*. 2010. Vol. 15, no. 49 (4), P. 587-596. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.008.
55. Valavanidis A., Vlachogianni T., Fiotakis C.J. 8-hydroxy-2'- deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal Environmental science and health C Environ. Carcinogenesis and Ecotoxicology reviews*. 2009; 27 (2): 120–139. doi: 10.1080/10590500902885684.
56. Ba X., Boldogh R. 8-Oxoguanine DNA glycosylase 1: Beyond repair of the oxidatively modified base lesions. *Redox Biology*. 2018; 14: 669-678. doi: 10.1016/j.redox.2017.11.008.
57. Cadet J., Wagner J.R. DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor Perspectives Biology*. 2013; 1 (5 -2): a012559. doi: 10.1101/cshperspect.a012559.
58. Hung T.H., Lo L.M., Chiu T.H., Li M.J., Yeh Y.L., Chen S.F., Hsieh T.T. A longitudinal study of oxidative stress and antioxidant status in women with uncomplicated pregnancies throughout gestation. *Scientific Reports*. 2010; 17 (4): 401-409. doi: 10.1177/1933719109359704
59. Tempfer C., Unfried G., Zeillinger R., Hefler L., Nagele F., Huber J.C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reproduction*. 2001;16 (8): 1644-1647. doi: 10.1093/humrep/16.8.1644.

Информация об авторах

О.Г. Тишкова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

Л.В. Дикарева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, России, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Д.Д. Теплый, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Совместной лаборатории по исследованию роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.

Information about the authors

O.G. Tishkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: tishkov2003@mail.ru.

L.V. Dikareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

D.D. Teplyi, Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Astrakhan State University, Astrakhan, Russia, e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 27.03.2022; одобрена после рецензирования 17.01.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 27.03.2022; approved after reviewing 17.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.988-06-053.3:616.13-018.74:616.61-005

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-39-49

**ПАТОЛОГИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ЧАСТОТА
У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ COVID-19**

*Дарья Владимировна Яровая¹, Ольга Александровна Башкина¹,
Елена Владимировна Красилова², Марина Александровна Самотруева¹,
Екатерина Башировна Касымова¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Россия

Аннотация. Представлены данные об эндотелиальной дисфункции и механизмах ее развития при заболевании коронавирусной инфекцией. Описана возможная патология мочевыделительной системы и частота ее выявления у детей на фоне COVID-19, которая в основном обусловлена эндотелиальной дисфункцией. Отображены исследования по изучению частоты инфекций мочевыводящих путей у детей и подростков во время пандемии, которая зависела от уровня карантинных мер, определяющих формирование нейropsychологических причин нарушения функции мочевого пузыря, а также ограниченный своевременный доступ к оказанию медицинской помощи и т.д. Был выполнен систематический обзор исследований, опубликованных в англоязычных научных изданиях с 2000 по 2019 годы (с преимущественным включением (84,6 %) данных за последние 2 года) с использованием баз данных PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED, EMBASE, CINAHL, SportDiscus, Scopus и PEDro. Включены обзорные статьи, метаанализы, качественные исследования, ретроспективные и проспективные исследования.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острая почечная недостаточность, гломерулонефрит, пиелонефрит, хроническая болезнь почек, АПФ2, дети.

Для цитирования: Яровая Д. В., Башкина О. А., Красилова Е. В., Самотруева М. А., Касымова Е. Б. Патология мочевыделительной системы и ее частота у детей на фоне COVID-19 // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 39–49. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-39-49.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

**PATHOLOGY OF THE URINARY SYSTEM AND ITS FREQUENCY
IN CHILDREN WITH COVID-19**

Darya V. Yarovaya¹, Olga A. Bashkina¹, Elena V. Krasilova², Marina A. Samotrueva¹,
Ekaterina B. Kasymova¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

Abstract. This review presents data on endothelial dysfunction and the mechanisms of its development in coronavirus disease. The possible pathology of the urinary system and its frequency in children against the background of COVID-19, which is mainly due to endothelial dysfunction, is described. Displayed studies on the frequency of urinary tract infections in children and adolescents during a pandemic, which depended on the level of quarantine measures, which in turn affect the neuro-psychological causes of bladder dysfunction, limited timely access to medical care, etc. A systematic review of studies published in English from 2000 to

* © Яровая Д.В., Башкина О.А., Красилова Е.В., Самотруева М.А., Касымова Е.Б., 2023

2019 was performed (with predominant inclusion (84,6 %) of data for the last 2 years) using PubMed, ScienceDirect, ProQuest, GoogleScholar, Cochrane, Medline, AMED databases., EMBASE, CINAHAL, SportDiscus, Scopus and PEDro. The review included review articles, meta-analyses, qualitative studies, retrospective and prospective studies.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, acute renal failure, glomerulonephritis, pyelonephritis, chronic kidney disease, ACE2, children.

For citation: Yarovaya D. V., Bashkina O. A., Krasilova E. V., Samotrueva M. A., Kasymova E. B. Pathology of the urinary system and its frequency in children with COVID-19. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 39–49. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-39-49. (In Russ.).

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) резко изменила все аспекты жизни человека во всем мире, вызвав беспрецедентную заболеваемость и смертность [1]. Несмотря на активные усилия в рамках программ вакцинации, тяжелая форма COVID-19 продолжает представлять угрозу для здоровья населения, а отдаленные последствия заболевания только начинают регистрировать [2].

С первых дней начала пандемии COVID-19 сообщалось, что дети имели более легкие симптомы по сравнению со взрослыми пациентами [3]. Однако, по данным ряда авторов, у маленьких пациентов через 2–4 недели после острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 возникают тяжелые системные воспалительные реакции [4, 5, 6]. Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) аналогичен симптомам болезни Kawasaki, при которой аутореактивные антитела вырабатываются во время острого иммунного ответа на вирусную инфекцию на поверхности слизистых оболочек, и сосредоточены вокруг IgA-продуцирующих плазматических клеток [3]. Особенности формирования иммунного ответа на предшествующие инфекции могут изменить реакцию на SARS-CoV-2 и индуцировать системное воспаление [7].

Основным патофизиологическим процессом при тяжелом и/или длительном течении COVID-19 является эндотелиальная дисфункция [3].

Эндотелий представляет собой сплошной монослой эндотелиальных клеток, образующих внутреннюю клеточную выстилку артерий, вен и капилляров, служит барьером между тканями и кровью с функциональной способностью эндокринного органа. Эндотелий динамично взаимодействует с компонентами крови и другими циркулирующими клетками, участвуя в ряде патофизиологических процессов [8]. В физиологических условиях он восстанавливает целостность сосудов при их повреждении и ингибирует чрезмерное тромбообразование, принимая участие в процессе коагуляции [8]. Участвует также в рекрутировании, адгезии и взаимодействии тромбоцитов и лейкоцитов с тромбогенными поверхностями. Кроме того, эндотелий регулирует тонус и рост сосудов, синтезируя и высвобождая сосудорасширяющие факторы, такие как оксид азота (NO), и эндотелиальные факторы сокращения, такие как эндотелин и ангиотензин II [9].

В условиях повышенного окислительного стресса снижается биосинтез и доступность NO, а эндотелий теряет свои защитные свойства, смещаясь в сторону нарушения вазодилатации и выраженности провоспалительного, проатеросклеротического и протромботического профиля [10].

При тяжелых инфекционных заболеваниях, в том числе при вирусных инфекциях, эндотелиальная дисфункция и повышенное тромбообразование взаимодействуют по замкнутому кругу. Свободные радикалы повреждают эндотелий, подавляя NO и позволяя токсинам проникать в подлежащие ткани через разрушенный эндотелий [11].

Другие аспекты патофизиологии эндотелиальной дисфункции при COVID-19 сосредоточены на перипитах с высокой экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в качестве клеточной мишени COVID-19, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и микрососудов. Учитывая, что АПФ2 в высокой степени экспрессируется на подоцитах и эпителиальных клетках канальцев почек, предполагается коронавирусный тропизм к почкам и другим органам мочевыделительной системы [12], а трехмерная структура спайкового белка SARS-CoV-2 имеет выраженное сродство к связыванию с рецепторами ACE2, которые также представлены на клетках мочевого пузыря [13].

Нефротический синдром описан как наиболее частое проявление патологии мочевыделительной системы у детей и подростков при COVID-19 [14]. Механизмы того, как обсуждаемое инфекционное заболевание может вызывать нефротический синдром, постулировались в нескольких исследованиях для взрослых, но данных для сравнения среди педиатрических пациентов очень мало. H. Su и соавторы в посмертных образцах биопсии почек обнаружили частицы вириона SARS-CoV-2 в подоцитах со сглаженными ножками, что свидетельствует о прямом подоцитопатическом повреждении [15]. В другом

отчете были обнаружены доказательства тубулоретикулярных включений, которые часто являются маркером репликации вируса и заметной продукцией интерферона в эндотелиальных клетках клубочков [16].

Альтернативная точка зрения на механизм развития нефротического синдрома, вызванного COVID-19, утверждает, что он опосредован несколькими иммунологическими путями [14]. Результаты фундаментальных научных исследований в первые дни пандемии показывают, что повреждение тканей вирусом SARS-CoV-2 определяется генерацией цитокинового шторма [17]. Считается, что подцитопатия может быть вызвана цитокиновым штормом, генерирующим иммунологическую реакцию с избыточной продукцией цитокинов, генерируемых Th2.

Сообщалось о развитии у детей и подростков после инфекции COVID-19 гломерулонефритов [14]. В настоящее время считается, что патогенез данной патологии мочевыделительной системы носит мультифакторный характер, связанный как с прямой вирусной инвазией в гломерулярные структуры, так и с высвобождением цитокинов [18, 19].

Предполагается, что острая почечная недостаточность (ОПН), вторичная по отношению к острому некротизирующему гломерулонефриту и васкулиту при острой инфекции COVID-19, вызвана гломерулярной гипоперфузией и канальцевым некрозом, что приводит к фибриноидному некрозу в клубочках и артериальных стенках внутривисцеральных сосудов [20, 21]. В настоящее время нет четких данных о частоте ОПН у детей при коронавирусной болезни [22]. В Китае частота ОПН среди детей и подростков, госпитализированных с COVID-19, составляла 1,3–1,8 % [23, 24].

Е.С. Bjornstad и соавторы [25] провели многоцентровое поперечное исследование в 41 центре в 6 странах Северной Америки и Европы (32 – в США) среди детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет с подтвержденным COVID-19, которые были госпитализированы в отделения интенсивной терапии. Из 106 включенных детей почти у половины (44 %) развилась ОПН: у 47 % (n = 22) была зафиксирована 1 стадия, у 23 % (n = 11) обследованных – 2 стадия и у 30 % (n = 14) пациентов – 3 стадия. Ни один ребенок не получал диализ. Большинство таких пациентов (60 %) имели как минимум одну сопутствующую патологию, летальность в этой группе составила 6 % [25].

В когорте пациентов R. Raina и соавторы [26] среди 2 546 детей из стран Северной Америки с COVID-19 ОПН развилась у 10,8 % пациентов, что совпадает с частотой, описанной K.R. Derespina и соавторами [27] при обследовании пациентов в отделении интенсивной терапии Нью-Йорка (12,9 %).

Отдельные исследования, проведенные в Саудовской Аравии, Иране, Англии и Франции, выявили гораздо более высокую частоту ОПН – 21; 22; 29; 19 и 70 %, соответственно [6, 28, 29, 30, 31]. Напротив, в исследованиях, проведенных в Италии и Испании, сообщалось о низком уровне заболеваемости ОПН (1,2 и 0,8 %, соответственно) [32, 33].

J.A. Kari и соавторы [29] провели многоцентровое ретроспективное когортное исследование из трех третичных центров, в которое были включены дети с подтвержденным COVID-19. Всех детей оценивали на наличие ОПН с использованием определения и стадирования по шкале улучшения глобальных исходов болезни почек (KDIGO). Из 89 включенных пациентов у 21 % развилась ОПН, из них – I стадия составляла более половины случаев (52,6 %). При этом частота MIS-C была выше у детей с ОПН по сравнению с детьми с нормальной функцией почек (15 против 1,5 %). Пациенты с ОПН достоверно чаще требовали госпитализации в отделение интенсивной терапии (32 против 2,8 %), и имели более высокий уровень смертности (42 против 0 %). Признаки почечной недостаточности сохранялись при выписке у 9 % пациентов, на что существенное влияние оказывали сопутствующие процессы, такие как гипотензия, сердечная недостаточность, острый респираторный дистресс, гипернатриемия, патологический уровень ферментов печени, высокий уровень С-реактивного белка и положительный бактериальный посев крови. Авторы обращают внимание на бессимптомный характер ОПН в данной когорте пациентов. У 95 % обследованных отсутствовали олигурия и гиперволемиа, а также потребность в заместительной почечной терапии [29].

Учитывая документированную связь наличия ОПН с более высоким уровнем заболеваемости и смертности, J.A. Kari и соавторы [29] отмечают важность ранней диагностики и профилактики. Также, по мнению авторов, необходимо тщательно следить за уровнем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и креатинина у детей, инфицированных SARS-CoV-2, особенно если у них есть сопутствующие заболевания (органов дыхания, сердца, гематологические нарушения, заболевания почек, диабет и злокачественные новообразования) [29].

В работе J.A. Kari и соавторов [29] факторы, которые обуславливали резидуальную почечную недостаточность, были связаны либо со снижением тканевой перфузии (гипотензия, сердечная недостаточность, гипоксия, острый респираторный синдром), сепсисом (высокий уровень С-реактивного

белка, обнаружение бактериальных агентов при посеве крови), ухудшением клинического состояния (гипернатриемия, повышение активности печеночных ферментов), либо с наличием сопутствующих заболеваний.

В настоящее время имеется ограниченная информация о COVID-19 у детей с хронической болезнью почек [34, 35]. S. Krishnasamy и соавторы [34] в ретроспективном исследовании рассмотрели проявления и исходы инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у 88 детей с хронической болезнью почек в одном из центров Индии. Было задокументировано, что основное заболевание у 50 % пациентов включало в себя нефротический синдром. По стадиям хронической болезни почек данная когорта была распределена следующим образом: 1–4 стадии – 18,2 %, 5 стадия – 17 % и терминальная – 14,8 % пациентов. У 19,3 % обследованных задокументировано среднее и тяжелое течение COVID-19. Системные осложнения, наблюдавшиеся у 30 (34,1 %) пациентов, включали в себя ОПН (34,2 %), пневмонию, вызванную COVID-19 (15,9 %), несвязанное заболевание легких (2,3 %), шок (4,5 %). У 19 (21,6 %) пациентов были тяжелые осложнения (ОПН 2–3 стадии, энцефалопатия, дыхательная недостаточность, шок). 8 (11 %) из 12 пациентов с тяжелой ОПН нуждались в диализе. 3 (3,4 %) пациента (2 человека со стероидрезистентным нефротическим синдромом в стадии рецидива и 1 больной с хронической болезнью почек 1–4 степени) умерли от дыхательной недостаточности. Однофакторная логистическая регрессия показала, что пациенты с рецидивирующим нефротическим синдромом или COVID-19 средней и тяжелой степени подвержены риску ОПН (ОШ 3,62, 95 % ДИ: 1,01–12,99; ОШ 4,58, 95 % ДИ: 1,06–19,86, соответственно) и/или тяжелым осложнениям (ОШ 5,92, 95 % ДИ: 1,99–17,66; ОШ 61,2, 95 % ДИ 6,99–536,01) [34].

Среди других поражений мочевыводящей системы на фоне коронавирусной инфекции описано орхитоподобное воспаление яичек, наблюдаемое у пациентов с MIS-C в отделении неотложной помощи, а E. Blumfield и соавторы [36] во время ультразвукового исследования при MIS-C выявили утолщение стенки мочевого пузыря в 6 % случаев. Описан стеноз артерии трансплантата у 7 педиатрических пациентов после трансплантации почки, у 5 из которых был положительный результат на COVID-19, а у оставшихся 2 больных донорская кровь имела положительный серологический ответ на коронавирусную инфекцию [37].

Новое коронавирусное заболевание также создало серьезную угрозу для психического здоровья детей и подростков как из-за его прямого влияния, так и из-за уникального сочетания социальной изоляции, экономического спада и перехода школ на дистанционное обучение, которое нарушило социальное взаимодействие [38]. L. Harper и соавторы [39] считают, что такие психосоциальные факторы могут повлиять на развитие дисфункции мочевого пузыря и кишечника, что требует дальнейшего исследования.

Результаты исследования J. Natoun и соавторов [40], проведенного в США, показали, что частота посещений медицинских учреждений пациентами детского возраста в связи с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП) снизилась в период карантина и социальных ограничений. В то же время I. Liguoro и соавторы [41] выявили, что в период изоляции в Италии частота ИМП увеличилась в медицинских учреждениях третичного уровня оказания медицинской помощи.

Согласно современным представлениям, патогенез ИМП включает в себя восходящий, гематогенный и лимфатический пути инфицирования [42]. Особенно у маленьких детей аномалии и обструкции, вызывающие застой мочи, могут увеличить вероятность возникновения ИМП [43]. Классически ИМП определяется как неинфекционное заболевание и считается, что инфекция возникает из-за собственной бактериальной флоры пациента. Однако результаты исследования I. Kuitunen и соавторов [44] демонстрируют, что во время социальных ограничений с улучшенными гигиеническими мерами, заболеваемость ИМП была ниже.

Работа I. Kuitunen и соавторов [44] направлена на изучение заболеваемости ИМП во время первой и второй волн пандемии COVID-19 в Финляндии. В исследование было включено все педиатрическое население Финляндии (дети в возрасте до 15 лет, $n = 860\,000$). Годовая и ежемесячная заболеваемость ИМП на 100 000 детей в 2020 г. сравнивалась с заболеваемостью 3 предыдущих лет (2017–2019 гг.) по коэффициенту заболеваемости (IRR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Всего было включено 10 757 случаев цистита и 4 873 случая пиелонефрита. Ежегодная заболеваемость циститом была на 12 % ниже (IRR 0,88, ДИ 0,83–0,94) среди детей в возрасте 1–6 лет в 2020 г. и на 11 % (IRR 0,89, ДИ 0,83–0,95) ниже среди детей в возрасте 7–14 лет в 2020 г. по сравнению с годами до начала пандемии COVID-19. Годовая заболеваемость пиелонефритом была на 16 % ниже (IRR 0,84, CI 0,76–0,94) среди детей в возрасте 1–6 лет. У пациентов младше 1 года и детей 7–14 лет значительного снижения не наблюдалось. Полученные результаты указывают на возможность снижения частоты ИМП у детей за

счет улучшения мер гигиены [44]. Социальные ограничения, по-видимому, снизили заболеваемость ИМП во время пандемии COVID-19, особенно среди детей в возрасте 1–6 лет. Снижение наблюдалось как при цистите, так и при пиелонефрите. В Финляндии дети этой возрастной группы посещают детские сады и, как правило, несут большую инфекционную нагрузку, особенно респираторных и желудочно-кишечных инфекций. Одним из возможных объяснений полученных результатов, по мнению I. Kuitunen и соавторов [44], может быть то, что во время пандемии люди предпочитали телемедицинские визиты, но в Финляндии рекомендации Current Care рекомендуют диагностировать и лечить ИМП у детей только после взятия образца мочи. Чтобы избежать лечения бессимптомной бактериурии, в руководствах также указано, что образцы мочи следует брать только у детей с симптомами, подходящими для ИМП [45]. Из-за характера полученных данных авторы не уверены, ставились ли диагнозы ИМП в 2020 г. так же, как и в предыдущие годы.

В работе I. Kuitunen и соавторов [44] отмечено снижение заболеваемости циститом на этапе первичной помощи, при этом точность диагностики ИМП в учреждениях первичной медико-санитарной помощи по сравнению со специализированной медицинской помощью у детей в Финляндии не изучалась.

Результаты исследования I. Kuitunen и соавторов [44] согласуются с исследованием, проведенным в США, в котором во время и сразу после карантина было выявлено меньшее количество ИМП [15].

I. Kuitunen и соавторы [44] представили первые общенациональные статистические результаты ИМП во время пандемии COVID-19 и периода ограничений. Результаты из педиатрической больницы Италии показали, что во время изоляции увеличились случаи пиелонефрита [41]. Возможно, это было связано с отбором пациентов, так как доступность ресурсов первичной медико-санитарной помощи была ограничена во время строгой изоляции. Кроме того, в Италии во время первой волны заболеваемость COVID-19 была высокой, и пациенты могли ждать дольше, чтобы обратиться за лечением, поэтому ИМП, возможно, успели перерасти в пиелонефрит.

В Финляндии отмечен самый низкий уровень заболеваемости COVID-19 в Европе, однако в марте и апреле 2020 г. показатели обращений за первичной медико-санитарной помощью были ниже, чем в предыдущие годы [44]. К маю 2020 г. показатели посещений нормализовались и с тех пор остаются выше контрольного уровня. Недавний отчет из Швеции также показал, что частота ИМП немного увеличилась во время пандемии, хотя все другие инфекции снизились [46]. Это интересный вывод, поскольку стратегия Швеции сильно отличается от стратегии других европейских стран. Ограничения, введенные в Швеции, были минимальными и не такими строгими, как в Финляндии. Таким образом, можно предположить, что более строгие ограничения могли повлиять на динамику передачи ИМП в Финляндии [44].

Заключение. В обзоре обобщены данные об эндотелиальной дисфункции и механизмах ее развития при коронавирусной инфекции, что важно не только для понимания мультисистемной атаки COVID-19, но и для совершенствования подходов по ведению пациентов. Принимая во внимание крайне негативные краткосрочные и долгосрочные последствия COVID-19, следует предпринять дальнейшие исследования для применения представленных данных в клинической практике. Нефрологическое сообщество, включая педиатра, детского уролога и нефролога, должно проявлять инициативу в разработке вопросов исследования по влиянию SARS-CoV-2 на детей и быть готовым к потенциальному увеличению объема как органических, так и функциональных осложнений со стороны почек и мочевыводящих путей, которые могут возникнуть в ближайшие годы.

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. Kabanova A., Gavriilaki E., Pelzer B. W., Brunetti L., Maiques-Diaz A. Effect of the COVID-19 pandemic on laboratory and clinical research: a testimony and a call to action from researchers // *Hemasphere*. 2020. Vol. 4. no. 6. P. e499. doi: 10.1097/HS9.0000000000000499.
2. Phillips S., Williams M. A. Confronting our next national health disaster - long-haul covid. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 385. P. 577–579. doi: 10.1056/NEJMp2109285.
3. Gavriilaki E., Eftychidis I., Papassotiriou I. Update on endothelial dysfunction in COVID-19: severe disease, long COVID-19 and pediatric characteristics // *Journal of Laboratory Medicine*. 2021. Vol. 45, no. 6. P. 293–302. doi: 10.1515/labmed-2021-0134.
4. Feldstein L. R., Rose E. B., Horwitz S. M., Collins J. P., Newhams M. M., Son M. B. F., Newburger J. W., Kleinman L. C., Heidemann S. M., Martin A. A., Singh A. R., Li S., Tarquinio K. M., Jaggi P., Oster M. E., Zackai S. P., Gillen J., Ratner A. J., Walsh R. F., Fitzgerald J. C., Keenaghan M. A., Alharash H., Doymaz S., Clouser K. N., Giuliano J. S. Jr, Gupta A., Parker R. M., Maddux A. B., Havalad V., Ramsingh S., Bukulmez H., Bradford T. T., Smith L. S., Tenforde M. W., Carroll C. L., Riggs B. J., Gertz S. J., Daube A., Lansell A., Coronado Munoz A., Hobbs C. V., Marohn K. L., Halasa N. B., Patel M. M., Randolph A. G. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. // *The New England Journal of Medicine* 2020. Vol. 383, no. 4. P. 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
5. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10237. P. 1607–1608. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
6. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., Kaforou M., Jones C. E., Shah P., Ramnarayan P., Fraisse A., Miller O., Davies P., Kucera F., Brierley J., McDougall M., Carter M., Tremoulet A., Shimizu C., Herberg J., Burns J. C., Lyall H., Levin M. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 // *The Journal of the American Medical Association*. 2020. Vol. 324, no. 3. P. 259–269. doi:10.1001/jama.2020.10369.
7. Tetro J. A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? // *Microb. Infect.* 2020. Vol. 22, no. 2. P. 72–73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.
8. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases // *International Journal of Biological Sciences*. 2013. Vol. 9, no. 10. P. 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
9. Godo S., Shimokawa H. Endothelial functions // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2017. Vol. 37, no. 9. P. e108–e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
10. Gkaliakousi E., Gavriilaki E., Triantafyllou A., Douma S. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2015. Vol. 17. P. 85. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.
11. Nägele M. P., Haubner B., Tanner F. C., Ruschitzka F., Flammer A. J. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications // *Atherosclerosis*. 2020. Vol. 314. P. 58–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
12. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R. S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus // *Journal of Virology*. 2020. Vol. 94, no. 7. P. e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
13. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front Med*. 2020. Vol. 14, no. 2. P. 185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
14. Wu H. H. L., Shenoy M., Kalra P. A., Chinnadurai R. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review // *Children*. 2022. Vol. 9, no. 1. P. 1–14. doi.org/10.3390/children9010003.
15. Su H., Yang M., Wan C., Yi L. X., Tang F., Zhu H. Y., Yi F., Yang H. C., Fogo A. B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int*. 2020. Vol. 98, no. 1. P. 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
16. Larsen C. P., Bourne T. D., Wilson J. D., Saqqa O., Sharshir M. D. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19 // *Kidney Int. Rep.* 2020. Vol. 5, no. 6. P. 935–939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002.
17. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘cytokine storm’ in COVID-19 // *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 80. no. 6. P. 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
18. Ossina N. K., Cannas A., Powers V. C., Fitzpatrick P., Knight J. D., Gilbert James R., Shekhtman E., Tomei L. D., Umansky S., Kiefer M. C. Interferon-gamma modulates a p53-independent apoptotic pathway and apoptosis-related gene expression // *Journal of Biological Chemistry*. 1997. Vol. 272. P. 16351–16357. doi.org/10.1074/jbc.272.26.16351.
19. Wu H., Larsen C. P., Hernandez-Arroyo C. F., Mohamed M. M. B., Caza T., Sharshir M., Chughtai A., Xie L., Gimenez J. M., Sandow T. A., Lusco M. A., Yang H., Acheampong E., Rosales I. A., Colvin R. B., Fogo A. B., Velez J. C. Q. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL 1 High-Risk Genotype // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020. Vol. 31, no. 8. P. 1688–1695. doi: 10.1681/ASN.2020050558.
20. Iba T., Connors J. M., Levy J. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 // *Inflamm. Res.* 2020. Vol. 69. P. 1181–1189. doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6.

21. Suso A. S., Mon C., Oñate Alonso I., Galindo Romo, K., Juarez R. C., Ramirez C. L., Sánchez Sánchez M., Mercado Valdivia V., Ortiz Librero M., Oliet Pala A., Ortega Marcos O., Herrero Berron J. C., Silvestre Torner N., Alonso Riaño M., Pascual Martin A. IgA Vasculitis with Nephritis (Henoch-Schönlein Purpura) in a COVID-19 Patient // *Kidney Int. Rep.* 2020. Vol. 5, no. 11. P. 2074–2078. doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.016.
22. Alabbas A., Kirpalani A., Morgan C., Mammen C., Licht C., Phan V., Wade A., Harvey E., Zappitelli M., Clark E. G., Hiremath S., Soroka S. D., Wald R., Weir M. A., Chanchlani R., Lemaire M. Canadian Association of Paediatric Nephrologists COVID-19 Rapid Response: Guidelines for Management of Acute Kidney Injury in Children // *Canadian Journal of Kidney Health and Disease.* 2021. Vol. 8. P. 1–17. doi: 10.1177/2054358121990135.
23. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y. Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R. M., Pinkerton K. E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G. W. K. SARS-CoV-2 infection in children // *The New England Journal of Medicine.* 2020. Vol. 382. P. 1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
24. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., Guo Q., Sun X., Zhao D., Shen J., Zhang H., Liu H., Xia H., Tang J., Zhang K., Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26, no. 4. P. 502–505. doi: 10.1038/s41591-020-0817-4.
25. Bjornstad E. C., Krallman K. A., Askenazi D., Zappitelli M., Goldstein S. L., Basu R. K. Preliminary Assessment of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Cross-Sectional Analysis // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2021. Vol. 16, no. 3. P. 446–448. doi: 10.2215/CJN.11470720.
26. Raina R., Mawby I., Chakraborty R., Sethi S. K., Mathur K., Mahesh S., Forbes M. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data // *PLOS ONE.* 2022. Vol. 17, no. 4. P. e0266737. doi.org/10.1371/journal.pone.0266737.
27. Derespina K. R., Kaushik S., Plichta A., Conway E. E. Jr., Bercow A., Choi J., Eisenberg R., Gillen J., Sen A. I., Hennigan C. M., Zerihun L. M., Doymaz S., Keenaghan M. A., Jarrin S., Oulds F., Gupta M., Pierre L., Grageda M., Ushay H. M., Nadkarni V. M., Agus M. S. D., Medar S. S. Clinical manifestations and outcomes of critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 in New York City // *The Journal of Pediatrics.* 2020. Vol. 226. P. 55–63. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.039.
28. Grimaud M., Starck J., Levy M., Marais C., Chareyre J., Khraiche D., Leruez-Ville M., Quartier P., Léger P. L., Geslain G., Semaan N., Moulin F., Bendavid M, Jean S, Poncelet G, Renolleau S, Oualha M. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children // *Ann Intensive Care.* 2020. Vol. 10. P. 6968. doi.org/10.1186/s13613-020-00690-8.
29. Kari J. A., Shalaby M. A., Albanna A. S., Alahmadi T. S., Alherbish A., Alhasan K. A. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study // *BMC Nephrol.* 2021. Vol. 22, no. 1. P. 202. doi.org/10.1186/s12882-021-02389-9.
30. Mamishi S., Movahedi Z., Mohammadi M., Ziaee V., Khodabandeh M., Abdolsalehi M. R., Navaeian A., Heydari H., Mahmoudi S., Pourakbari B. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran // *Epidemiol Infect.* 2020. Vol. 148. P. e196. doi: 10.1017/S095026882000196X.
31. Stewart D. J., Hartley J. C., Johnson M., Marks S. D., du Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19 // *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020. Vol. 4, no. 8. P. e28–e29. doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30178-4.
32. Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy // *JAMA.* 2020. Vol. 323, no. 14. P. 1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344.
33. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F. J., Otheo E., Moraleda C., Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain // *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174, no. 10. P. 1009. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
34. Krishnasamy S., Mantan M., Mishra K., Kapoor K., Brijwal M., Kumar M., Sharma S., Swarnim S., Gaind R., Khandelwal P., Hari P., Sinha A., Bagga A. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* 2022. Vol. 37, no. 4. P. 849–857. doi: 10.1007/s00467-021-05218-1.
35. Marlais M., Wlodkowski T., Al-Akash S., Ananin P., Bandi V. K., Baudouin V., Boyer O., Vásquez L., Govindan S., Hooman N., Ijaz I., Loza R., Melgosa M., Pande N., Pape L., Saha A., Samsonov D., Schreuder M. F., Sharma J., Siddiqui S., Sinha R., Stewart H., Tasic V., Tönshoff B., Twombly K., Upadhyay K., Vivarelli M., Weaver D. J., Woroniecki R., Schaefer F., Tullus K. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases // *Arch. Dis. Child.* 2020. Vol. 106, no. 8. P. 798–801. doi: 10.1136/archdischild-2020-320616.
36. Blumfield E., Levin T. L., Kurian J., Lee E. Y., Liszewski M. C. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19) // *American Journal of Roentgenology.* 2021. Vol. 216, no. 2. P. 507–517. doi: 10.2214/AJR.20.24032.
37. Berteloot L., Berthaud R., Temmam S., Lozach C., Zanelli E., Blanc T., Heloury Y., Capito C., Chardot C., Sarnacki S., Garcelon N., Lacaille F., Charbit M., Pastural M., Rabant M., Boddaert N., Leruez-Ville M., Eloit M, Sermet-Gaudelus I., Dehoux L., Boyer O. Arterial abnormalities identified in kidneys transplanted into children during the COVID-19 pandemic // *American Journal of Transplantation.* 2020. Vol. 21, no. 5. P. 1937–1943. doi: 10.1111/ajt.16464.
38. Golberstein E., Wen H., Miller B. F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and mental health for children and adolescents // *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174, no. 9. P. 819–820. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1456.

39. Harper L., Bagli D., Kaefer M., Kalfa N., Beckers G. M. A., Nieuwhof-Leppink A. J., Fossum M., Herbst K. W. COVID-19 and research in pediatric urology // *Journal of Pediatric Urology*. 2021. Vol. 17, no. 4. P. 569–570. doi:10.1016/j.jpuro.2021.04.004.
40. Hatoun J., Correa E. T., Donahue S. M. A., Vernacchio L. Social distancing for COVID-19 and diagnoses of other infectious diseases in children // *Pediatrics*. 2020. Vol. 146, no. 4. P. e2020006460. doi: 10.1542/peds.2020-006460.
41. Liguoro I., Pilotto C., Vergine M., Pusiol A., Vidal E., Cogo P. The impact of COVID-19 on a tertiary care pediatric emergency department // *European Journal of Pediatrics*. 2021. Vol. 180. P. 1497–1504. doi: 10.1007/s00431-020-03909-9.
42. Flores-Mireles A., Walker J., Caparon M., Hultgren S. J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. Vol. 13. P. 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
43. Twaij M. Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors // *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health*. 2000. Vol. 120, no. 4. P. 220–226. doi: 10.1177/146642400012000408.
44. Kuitunen I., Artama, M., Haapanen, M., Renko M. Urinary tract infections decreased in Finnish children during the COVID-19 pandemic // *European Journal of Pediatrics*. 2022. Vol. 181. P. 1979–1984. doi: 10.1007/s00431-022-04389-9.
45. Urinary tract infections (2019) Current care guidelines. Working group set by the Finnish Society of Infectious Diseases, Finnish Society of Clinical Chemistry, Finnish Paediatric Society, Finnish Urology Association and The Finnish Association of General Practitioners. Helsinki: The Finnish Medical Society Duodecim. Accessed 10 Jun 2021. URL: www.kaypahoito.fi (In Finnish).
46. Sterky E., Olsson-Åkefeldt S., Hertting O., Herlenius E., Alfven T., Ryd Rinder M., Rhedin S., Hildenwall H. Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19 // *Acta Paediatr.* 2021. Vol. 110, no. 9. P. 2578–2580. doi: 10.1111/apa.15999.

References

1. Kabanova A., Gavriilaki E., Pelzer B. W., Brunetti, L., Maiques-Diaz A. Effect of the COVID-19 pandemic on laboratory and clinical research: a testimony and a call to action from researchers. *Hemasphere*. 2020; 4 (6): e499. doi: 10.1097/HS9.0000000000000499.
2. Phillips S., Williams M. A. Confronting our next national health disaster - long-haul covid. *The New England Journal of Medicine*. 2021; 385: 577–579. doi: 10.1056/NEJMp2109285.
3. Gavriilaki E., Eftychidis I., Papassotiriou I. Update on endothelial dysfunction in COVID-19: severe disease, long COVID-19 and pediatric characteristics. *Journal of Laboratory Medicine*. 2021; 45 (6): 293–302. doi: 10.1515/lab-med-2021-0134.
4. Feldstein L. R., Rose, E. B., Horwitz S. M., Collins J. P., Newhams M. M., Son M. B. F., Newburger J. W., Kleinman L. C., Heidemann S. M., Martin A. A., Singh A. R., Li S., Tarquinio K. M., Jaggi P., Oster M. E., Zackai S. P., Gillen J., Ratner A. J., Walsh R. F., Fitzgerald J. C., Keenaghan M. A., Alharash H., Doymaz S., Clouser K. N., Giuliano J. S. Jr, Gupta A., Parker R. M., Maddux A. B., Havalad V., Ramsingh S., Bukulmez H., Bradford T. T., Smith L. S., Tenforde M. W., Carroll C. L., Riggs B. J., Gertz S. J., Daube A., Lansell A., Coronado Munoz A., Hobbs C. V., Marohn K. L., Halasa N. B., Patel M. M., Randolph A. G. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (4): 334–346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680.
5. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607–1608. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
6. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., Kaforou M., Jones C. E., Shah P., Ramnarayan P., Fraisse A., Miller O., Davies P., Kucera F., Brierley J., McDougall M., Carter M., Tremoulet A., Shimizu C., Herberg J., Burns J. C., Lyall H., Levin M. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *The Journal of the American Medical Association*. 2020; 324 (3): 259–269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.
7. Tetro J. A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* 2020; 22 (2): 72–73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.
8. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *International Journal of Biological Sciences*. 2013; 9 (10): 1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
9. Godo S, Shimokawa H. Endothelial functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37 (9): e108–e114. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309813.
10. Gkaliagkousi E., Gavriilaki E., Triantafyllou A., Douma S. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2015; 17: 85. doi: 10.1007/s11906-015-0596-3.
11. Nägele M. P., Haubner B., Tanner F. C., Ruschitzka F., Flammer A. J. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020; 314: 58–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
12. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R. S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of Virology*. 2020; 94 (7): e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.

13. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14 (2): 185–192. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
14. Wu H. H. L., Shenoy M., Kalra P. A., Chinnadurai R. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Children.* 2022; 9 (1): 3. doi: 10.3390/children9010003.
15. Su H., Yang M., Wan C., Yi L. X., Tang F., Zhu H. Y., Yi F., Yang H. C., Fogo A. B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98 (1): 219–227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
16. Larsen C. P., Bourne T. D., Wilson J. D., Saqqa O., Sharshir M. D. Collapsing glomerulopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (6): 935–939. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.002.
17. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘cytokine storm’ in COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases.* 2020; 80 (6): 607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
18. Ossina N. K., Cannas A., Powers V. C., Fitzpatrick P., Knight J. D., Gilbert James R., Shekhtman E., Tomei L. D., Umansky S., Kiefer M. C. Interferon-gamma modulates a p53-independent apoptotic pathway and apoptosis-related gene expression. *Journal of Biological Chemistry.* 1997; 272: 16351–16357. doi: 10.1074/jbc.272.26.16351.
19. Wu H., Larsen C. P., Hernandez-Arroyo C. F., Mohamed M. M. B., Caza T., Sharshir M., Chughtai A., Xie L., Gimenez J. M., Sandow T. A., Lusco M. A., Yang H., Acheampong E., Rosales I. A., Colvin R. B., Fogo A. B., Velez J. C. Q. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL 1 High-Risk Genotype. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2020; 31 (8): 1688–1695. doi: 10.1681/ASN.2020050558.
20. Iba T., Connors J. M., Levy J. H. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm. Res.* 2020; 69: 1181–1189. doi: 10.1007/s00011-020-01401-6.
21. Suso A. S., Mon C., Oñate Alonso I., Galindo Romo, K., Juarez R. C., Ramírez C. L., Sánchez Sánchez M., Mercado Valdivia V., Ortiz Librero M., Oliet Pala A., Ortega Marcos O., Herrero Berron J. C., Silvestre Torner N., Alonso Riaño M, Pascual Martin A. IgA Vasculitis with Nephritis (Henoch-Schönlein Purpura) in a COVID-19 Patient. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5 (11): 2074-2078. doi.: 10.1016/j.ekir.2020.08.016.
22. Alabbas A., Kirpalani A., Morgan C., Mammen C., Licht C., Phan V., Wade A., Harvey E., Zappitelli M., Clark E. G., Hiremath S., Soroka S. D., Wald R., Weir M. A., Chanchlani R., Lemaire M. Canadian Association of Paediatric Nephrologists COVID-19 Rapid Response: Guidelines for Management of Acute Kidney Injury in Children. *Can J Kidney Health Dis.* 2021; 8: 1-17. doi: 10.1177/2054358121990135.
23. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y. Y., Qu J., Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R. M., Pinkerton K. E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G. W. K. SARS-CoV-2 infection in children. *The New England Journal of Medicine.* 2020; 382: 663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
24. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., Guo Q., Sun X., Zhao D., Shen J., Zhang H., Liu H., Xia H., Tang J., Zhang K., Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020; 26 (4): 502-505. doi:10.1038/s41591-020-0817-4.
25. Bjornstad E. C., Krallman K. A., Askenazi D., Zappitelli M., Goldstein S. L., Basu R. K. Preliminary Assessment of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Cross-Sectional Analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2021; 16 (3): 446-448. doi: 10.2215/CJN.11470720.
26. Raina R., Mawby I., Chakraborty R., Sethi S. K., Mathur K., Mahesh S., Forbes M. Acute kidney injury in COVID-19 pediatric patients in North America: Analysis of the virtual pediatric systems data. *PLOS ONE.* 2022; 17 (4): e0266737. doi: 10.1371/journal.pone.0266737.
27. Derespina K. R., Kaushik S., Plichta A., Conway E. E. Jr., Bercow A., Choi J., Eisenberg R., Gillen J., Sen A. I., Hennigan C. M., Zerihun L. M., Doymaz S., Keenaghan M. A., Jarrin S., Oulds F., Gupta M., Pierre L., Grageda M., Ushay H. M., Nadkarni V. M., Agus M. S. D., Medar S. S. Clinical manifestations and outcomes of critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 in New York City. *The Journal of Pediatrics.* 2020; 226: 55-63. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.039.
28. Grimaud M., Starck J., Levy M., Marais C., Chareyre J., Khraiche D., Leruez-Ville M., Quartier P., Léger P. L., Geslain G., Semaan N., Moulin F., Bendavid M., Jean S., Poncet G., Renolleau S., Oualha M. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 2020; 10: 6968. doi:10.1186/s13613-020-00690-8.
29. Kari J. A., Shalaby M. A., Albanna A. S., Alahmadi T. S., Alherbish A., Alhasan K. A. Acute kidney injury in children with COVID-19: a retrospective study. *BMC Nephrol.* 2021; 22 (1): P. 202 doi: 10.1186/s12882-021-02389-9.
30. Mamishi S., Movahedi Z., Mohammadi M., Ziaee V., Khodabandeh M., Abdolsalehi M. R., Navaeian A., Heydari H., Mahmoudi S., Pourakbari B. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e196. doi: 10.1017/S095026882000196X.
31. Stewart D. J., Hartley J. C., Johnson M., Marks S. D., du Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4 (8): e28-e29. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30178-4.
32. Livingston E., Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA.* 2020; 323 (14): 1335. doi: 10.1001/jama.2020.4344.

33. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaefemia F. J., Otheo E., Moraleda C., Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (10): 1009. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
34. Krishnasamy S., Mantan M., Mishra K., Kapoor K., Brijwal M., Kumar M., Sharma S., Swarnim S., Gaind R., Khandelwal P., Hari P., Sinha A., Bagga A. SARS-CoV-2 infection in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37 (4): 849-857. doi: 10.1007/s00467-021-05218-1.
35. Marlais M., Wlodkowski T., Al-Akash S., Ananin P., Bandi V. K., Baudouin V., Boyer O., Vásquez L., Govindan S., Hooman N., Ijaz I., Loza R., Melgosa M., Pande N., Pape L., Saha A., Samsonov D., Schreuder M. F., Sharma J., Siddiqui S., Sinha R., Stewart H., Tasic V., Tönshoff B., Twombly K., Upadhyay K., Vivarelli M., Weaver D. J., Woroniecki R., Schaefer F., Tullus K. COVID-19 in children treated with immunosuppressive medication for kidney diseases. *Arch Dis Child.* 2020; 106 (8): 798-801. doi: 10.1136/archdischild-2020-320616.
36. Blumfield E., Levin T. L., Kurian J., Lee E. Y., Liszewski M. C. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). *American Journal of Roentgenology.* 2021; 216 (2): 507-517. doi: 10.2214/AJR.20.24032.
37. Berteloot L., Berthaud R., Temmam S., Lozach C., Zanelli E., Blanc T., Heloury Y., Capito C., Chardot C., Sarnacki S., Garcelon N., Lacaille F., Charbit M., Pastural M., Rabant M., Boddaert N., Leruez-Ville M., Eloit M, Sermet-Gaudelus I., Dehoux L., Boyer O. Arterial abnormalities identified in kidneys transplanted into children during the COVID-19 pandemic. *American Journal of Transplantation.* 2021; 21 (5): 1937-1943. doi: 10.1111/ajt.16464.
38. Golberstein E., Wen H., Miller B. F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and mental health for children and adolescents. // *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (9): 819-820. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1456.
39. Harper L., Bagli D., Kaefer M., Kalfa N., Beckers G. M. A., Nieuwhof-Leppink A. J., Fossum M., Herbst K. W. COVID-19 and research in pediatric urology. *Journal of Pediatric Urology.* 2021; 17 (4): 569-570. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.04.004.
40. Hatoun J., Correa E. T., Donahue S. M. A., Vernacchio L. Social distancing for COVID-19 and diagnoses of other infectious diseases in children. *Pediatrics.* 2020; 146 (4): e2020006460. doi: 10.1542/peds.2020-006460.
41. Liguoro I., Pilotto C., Vergine M., Pusiolo A., Vidal E., Cogo P. The impact of COVID-19 on a tertiary care pediatric emergency department. *European Journal of Pediatrics.* 2021; 180: 1497-1504. doi: 10.1007/s00431-020-03909-9.
42. Flores-Mireles A., Walker J., Caparon M., Hultgren S. J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13: 269-284. doi: 10.1038/nrmicro3432.
43. Twaij M. Urinary tract infection in children: a review of its pathogenesis and risk factors. *The Journal of the Royal Society for the Promotion of Health.* 2000; 120 (4): 220-226. doi: 10.1177/146642400012000408.
44. Kuitunen I., Artama, M., Haapanen, M., Renko M. Urinary tract infections decreased in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *European Journal of Pediatrics.* 2022; 181: 1979-1984. doi: 10.1007/s00431-022-04389-9.
45. Urinary tract infections (2019) Current care guidelines. Working group set by the Finnish Society of Infectious Diseases, Finnish Society of Clinical Chemistry, Finnish Paediatric Society, Finnish Urology Association and The Finnish Association of General Practitioners. Helsinki: The Finnish Medical Society Duodecim. Accessed 10 Jun 2021. URL: www.kaypahoito.fi (In Finnish).
46. Sterky E., Olsson-Åkefeldt S., Hertting O., Herlenius E., Alfven T., Ryd Rinder M., Rhedin S., Hildenwall H. Persistent symptoms in Swedish children after hospitalisation due to COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021; 110 (9): 2578-2580. doi: 10.1111/apa.15999.

Информация об авторах

Д.В. Яровая, заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: podkovyurova_dary@list.ru.

О.А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Е.В. Красилова, кандидат медицинских наук, заведующая отделением аллергологии, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Россия, e-mail: el25kv@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.

Е.Б. Касимова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru.

Information about the authors

D.V. Yarovaya, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: podkovyrova_dary@list.ru.

O.A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bashkina1@mail.ru.

E.V. Krasilova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, Astrakhan, Russia, e-mail: el25kv@mail.ru.

M.A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru.

E.B. Kasymova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: katerina.kasymova@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 13.07.2022; одобрена после рецензирования 01.02.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 13.07.2022; approved after reviewing 01.02.2023; accepted for publication 27.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3-06-08: 618.11-006.2

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-50-58

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

**РАБОТА СЛУЖБЫ РОДОВСПОМОЖЕНИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН
С УЧЕТОМ ДИНАМИКИ ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ**

*Наиля Арифовна Курабекова¹, Николай Александрович Жаркин²

¹Дербентский медицинский колледж имени Г.А. Илизарова, Дербент, Россия

²Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Представлены результаты анализа динамики демографических показателей и репродуктивного потенциала жителей Республики Дагестан, в частности Дербента и Дербентского района. Выявлено, что различия между районами по демографическим показателям и состоянию репродуктивного здоровья женщин увеличиваются между городским и сельским населением, что оказывает влияние на условия работы службы родовспоможения.

Ключевые слова: Республика Дагестан, демография, репродуктивный потенциал, родовспоможение

Для цитирования: Курабекова Н. А., Жаркин Н. А. Работа службы родовспоможения в Республике Дагестан с учетом динамики демографических процессов // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 50–58. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-50-58.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**THE WORK OF THE OBSTETRIC SERVICE IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN
TAKING INTO ACCOUNT THE DYNAMICS OF DEMOGRAPHIC PROCESSES**

Nailya A. Kurabekova¹, Nikolay A. Zharkin²

¹Derbent Medical College named after G.A. Ilizarov, Derbent, Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. The article presents the results of the analysis of the dynamics of the demographic situation and the reproductive potential of residents by Derbent and Derbent district of Dagestan. It was revealed that the differentiation between the districts in terms of demographic findings and women reproductive health indicators increases, which affects the performance of birth care services.

Keywords: Dagestan, demographics, reproductive potential, birthcare.

For citation: Kurabekova N. A., Zharkin N. A. The work of the obstetric service in the Republic of Dagestan taking into account the dynamics of demographic processes. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 50–58. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-50-58. (In Russ.).

Введение. Глобальной проблемой всех развитых стран, включая Российскую Федерацию (РФ) является снижение численности населения. Причиной этого негативного социального явления послужили происходящие перемены антропогенного характера, кардинально изменившие социум, окружающую среду, экономику, образ жизни, социальные связи и репродуктивное поведение, повлияв тем самым на здоровье людей в целом. Попытки положительно изменить неблагоприятную демографическую ситуацию экономическими инструментами пока не приносят успеха [1, 2].

* © Курабекова Н.А., Жаркин Н.А., 2023

Цель исследования: провести анализ динамики демографических показателей в Республике Дагестан (РД) и их влияние на работу службы родовспоможения на примере города Дербента и Дербентского района.

Материалы и методы исследования. На основании данных Роспотребнадзора РФ, отдела статистики населения и здравоохранения по РД проведено исследование динамики демографических показателей за 10 лет. Помимо общих демографических показателей, изучались также показатели перинатальной и младенческой смертности.

Для изучения особенностей репродуктивного поведения и репродуктивных планов проведено анкетирование 272 родильниц ГБУ РД «Дербентская ЦГБ» на тему: «Мое репродуктивное здоровье». При этом 18 вопросов с вариантами ответов были направлены на оценку уровня грамотности опрошенных по проблеме репродуктивного здоровья. С целью оценки информированности молодого поколения РД о репродуктивном здоровье и мерах по его сохранению проведено анкетирование 130 учащихся Дербентского медицинского колледжа имени Г.А. Илизарова.

Статистическую обработку данных проводили с использованием определения частоты признака, среднего значения, стандартного отклонения, медианы, интерквартильного размаха 5 % и 95 % квантили распределения. При анализе динамики показателей использовали линейный регрессионный анализ. Для заключения о статистической значимости изменений или различий критический уровень p был принят равным 0,05. Размер эффекта оценивали по значению коэффициента детерминации R^2 .

Результаты исследования и их обсуждение. В РД проживают представители более 30 национальностей, 14 из которых являются коренными. На Северном Кавказе образ сельской женщины отличается от образа городской. Различия есть не только во внешности, но и в характере, на формирование которого существенно влияют традиции уклада жизни, культуры и религии. Национальный состав РД на начало третьей декады 21-го века представлен на рис. 1.

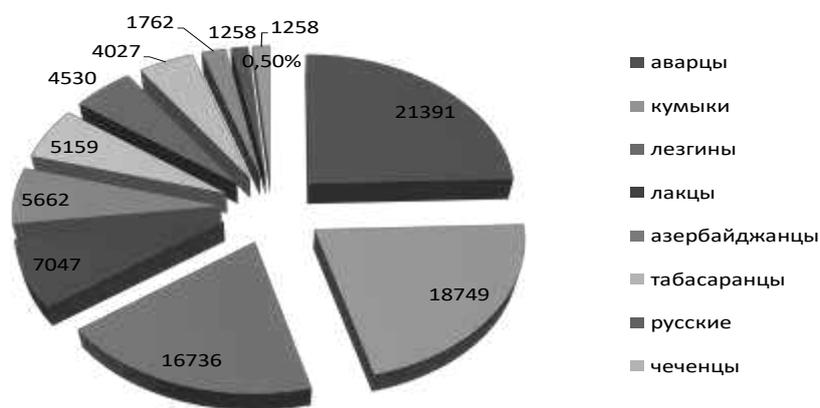


Рис. 1. Национальный состав населения РД
Fig. 1. The national composition of the population of Dagestan

Дагестан – одна из немногих территорий России, где сохраняется относительно высокий уровень рождаемости. По данным Федеральной службы государственной статистики по РД, по состоянию на 1 января 2022 г. численность населения составила 3 153,8 тыс. человек. За 10 лет (2012-2021) число родившихся в РД снизилось на 12,5 тыс. чел. (22,3 %). Вместе с тем, сохраняется прирост населения, который в 2020-2021 годах составил 20,6 тыс. человек или 0,7 % [3, 4]. За 2021 г. родилось 43,6 тыс. младенцев, что на 3 445 меньше, чем в 2020 г. (13,9 % против 15,1 %) (Рис. 2). Среди родившихся преобладали мальчики (51,7 %). Возможно, увеличение численности населения в противовес снижению рождаемости обусловлено миграцией сельского населения в город, большей продолжительностью жизни, увеличением числа женщин детородного возраста, некоторым снижением младенческой и материнской смертности.

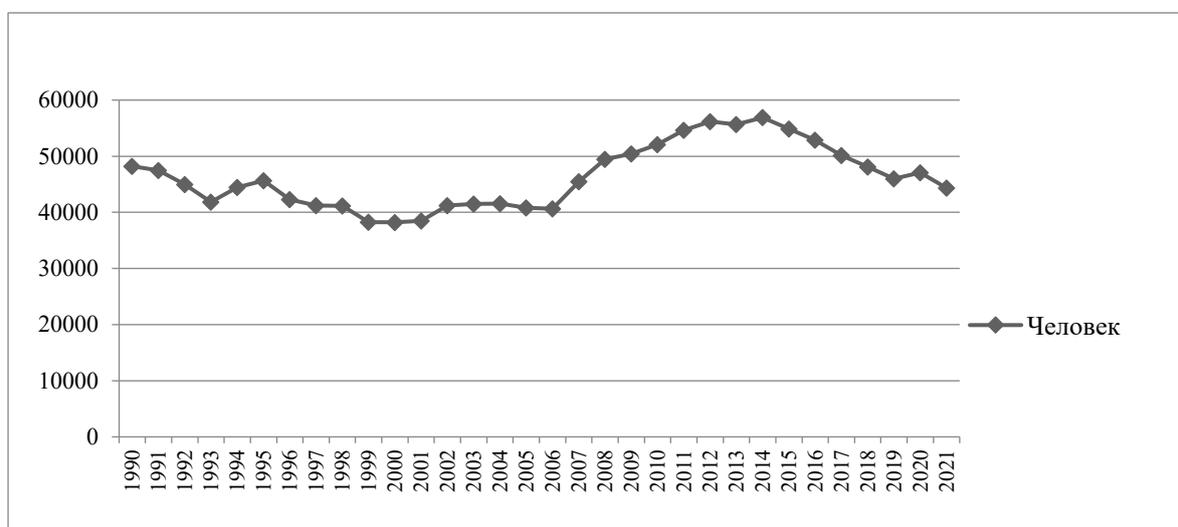


Рис. 2. Число родившихся в РД
(по данным Единого государственного реестра записей актов гражданского состояния)
Fig. 2. The number of those born in the Republic of Dagestan
(according to the Registry Office of the Unified State Register)

Несмотря на то, что в 2020 г. число родившихся превысило число умерших в 2,4 раза, а в 2021 г. – в 2,2 раза, в РД, как и по всей стране, отмечается снижение рождаемости.

В 2021 г. показатель младенческой смертности в пересчете на 1 000 родившихся по сравнению с 2020 г. (6,9 ‰) вырос на 12,6 ‰ и составил 351 младенца. Сравнительные данные показателей репродуктивных потерь по территориям свидетельствуют о том, что чаще младенческая смертность наблюдается среди сельского, нежели городского населения (12,6 ‰ против 10,9 ‰).

Изменение численности городского и сельского населения обусловлено местом и условиями проживания. Отмечается снижение численности населения в 8 горных районах и увеличение в городских поселениях. По РД коэффициент естественного прироста оказался выше и составил 12,5 ‰, в то время как в Северокавказском Федеральном Округе – 8,5 ‰ и РФ – 0,5 ‰ [5].

Численность детского населения в РД до января 2016 г. увеличивалась, в 2015 г. здесь появился трехмиллионный житель. Однако к 2021 г. намечилось снижение уровня рождаемости детей (743,4 тыс. чел.), что привело к снижению совокупного коэффициента рождаемости до 1,91.

В аварских (Тляратинский, Ахвахский и др.), табасаранских (Табасаранский и Хивский), рутульских, цахурских и агульских районах отмечается наибольшая рождаемость и естественный прирост численности населения. Эти показатели также значительны у азербайджанцев (Дербентский район) и чеченцев (г. Хасавюрт и округ) и в меньшей степени у кумыков (Карабудахкентский, Буйнакский и др.), даргинцев (Акушинский, Кайтагский и др.) и лезгинов (Докузпаринский, Ахтынский, Курахский и др.), ногайцев и лакцев. Естественная убыль населения характерна для русскоязычных групп, показатель смертности превышает показатель рождаемости [2].

Уменьшение прироста населения РД, в том числе и в Дербентском районе, обусловлено двумя социальными процессами: снижением рождаемости и миграцией людей в другие регионы России.

Как видно из графика, кривая естественного прироста повторяет кривую числа родившихся при почти неизменяющемся количестве смертей в период с 2006 по 2021 гг. (рис. 3).

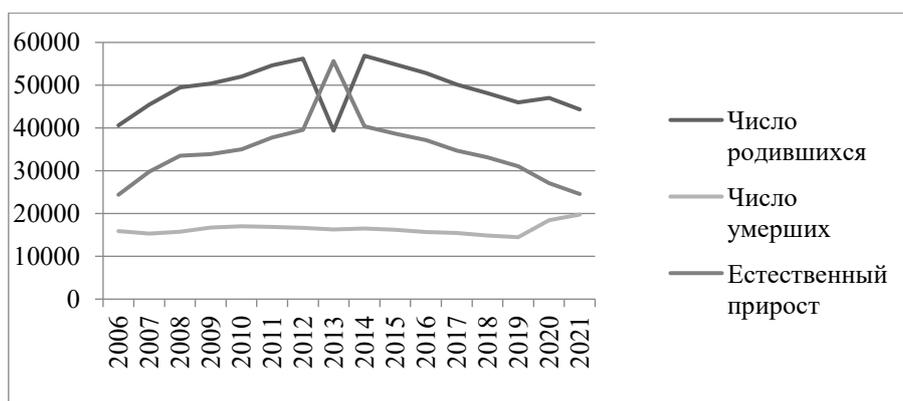


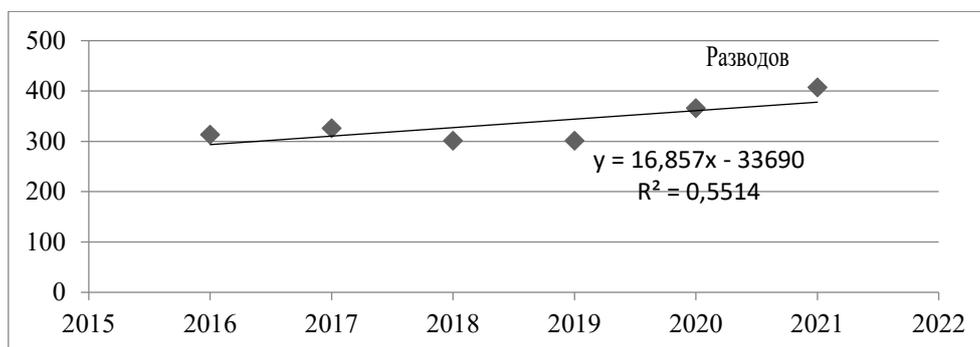
Рис. 3. Естественное изменение численности населения РД за 2006–2021 гг.
Fig. 3. Natural movement of the population of the Republic of Dagestan for 2006–2021

Миграция населения в количестве 12,7 тыс. человек характеризует сальдо миграции РД [3]. По данным социологических исследований, миграционная активность населения чаще всего обусловлена низким уровнем жизни, безработицей, ограниченностью возможностей для профессионального развития и получения качественного образования. Миграция меняет состав населения РД по полу и возрасту [6, 7].

На миграционную ситуацию в РД продолжает оказывать значительное воздействие социально-экономическая ситуация: высокая доля сельского населения, составляющая 55 %, и учебная миграция. Выпускники школ уезжают из РД поступать в вузы в другие города по причине более высокого качества предоставляемого образования и возможности последующего трудоустройства по специальности. В связи с миграционным оттоком населения в другие регионы РФ происходит значительное ослабление репродуктивного, трудового и интеллектуального потенциала региона [8].

На репродуктивное здоровье женщин негативное влияние оказывает и прерывание беременности, чаще в возрасте 20-34 лет (85 %). Сохраняется высокая частота искусственного прерывания беременности, хотя отмечается его снижение по сравнению с аналогичным периодом 2021 г. (с 2 716 до 2 614 случаев). Высок показатель прерывания беременности в первом триместре. Показатель частоты аборт в 2022 г. составил 3,1 на 1 000 женщин детородного возраста. Среднемноголетний интенсивный стандартизированный показатель частоты абортов в РД составил 14,67 случаев на 1 000 женщин детородного возраста. Чаще аборты совершают женщины, проживающие в городе (25,57 %), реже – в селе (6,25 %) ($p < 0,001$) [9].

Снижение брачности (процесса образования супружеских пар), коэффициент которой достиг 4,7 %, способствует уменьшению естественного прироста населения РД. Число разводов в среднем составляет 336 на 1 000 браков, что в 2 раза меньше по сравнению с данными по РФ (637 разводов) (рис. 4).



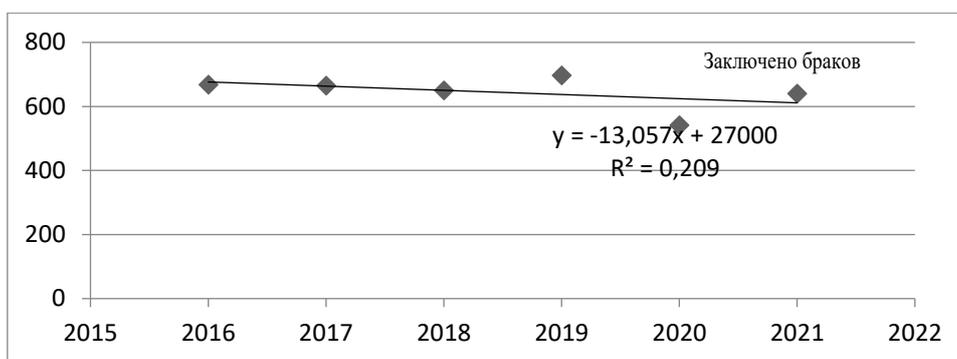


Рис. 4. Показатели заключения браков и разводов за 2016–2021 гг. по городскому округу г. Дербент (по данным отдела записей актов гражданского состояния г. Дербент)

Fig. 4. Indicators of marriages and divorces for 2016-2021 in the city district of Derbent (according to the Registry Office Department of the Administration of the city district of Derbent)

Количество браков за указанный период составляло 643,8 (21,8 %) случаев в год. Тенденция к снижению заключения браков статистически была незначимой и составляла 13,1 (12,7 %) случаев в год ($p > 0,5$), а к повышению количества разводов была более выраженной – 16,9 (7,6 %) случаев в год ($R^2 = 0,45$, $P = 0,09$). Браки в РД, особенно в сельской местности, имеют относительную прочность. Средний возраст вступления в брак женщин составляет 23–24 года и способствует короткому интервалу между рожденьями детей в связи со сдержанным отношением к контрацепции.

Акушерская помощь в РД централизована. Ежегодно растет число беременных, родоразрешающихся в перинатальных центрах, достигнув в 2022 г. 33,6 %, что на 3,7 % выше показателей предыдущего года. В связи с увеличением числа бесплодных пар, весомая роль в увеличении рождаемости принадлежит вспомогательным репродуктивным технологиям, результативность которых достигает среднероссийского показателя 37,8%.

Дагестан всегда отличался высокой долей лиц, ориентированных на многодетную семью – с тремя и большим числом детей [10]. Однако в последние годы ситуация изменилась. Средний размер семьи в РД, по результатам переписи населения 2020 г., оказался 3,5 человека (рис. 5).

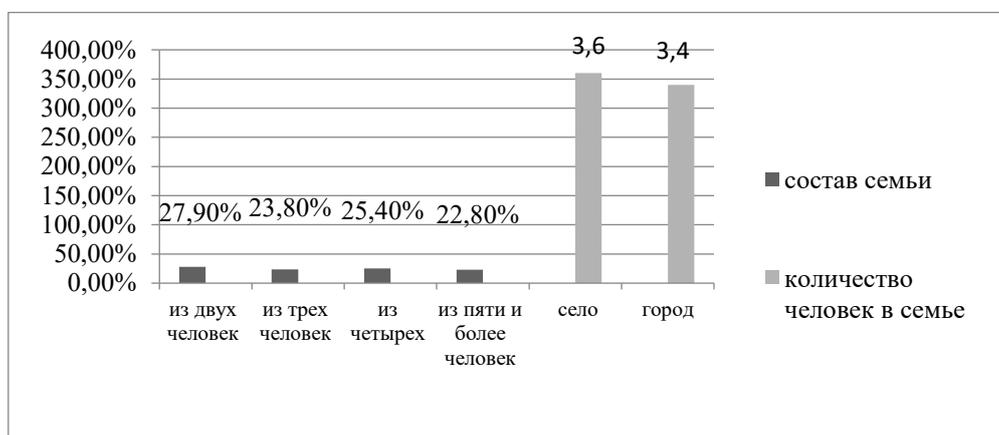


Рис. 5. Количество семей по числу детей

Fig. 5. The number of children in a family

Число многодетных семей в сельской местности составляет от 22,6 до 26,6 %, а в городе преобладают семьи, в состав которых входит 2 человека (29,6 %), очевиден низкий показатель семей из 5 и более человек (19,6 %) [2, 11]. Постепенное снижение уровня рождаемости привело к уменьшению числа детей до 15 лет. Отмечается увеличение трудоспособного населения (58,3 %) и старшего трудоспособного возраста (11,0 %). В РД заметно увеличивается средний возраст, который равен 25,2 лет (24,0 – мужское население, 26,3 – женское население), что приводит к старению населения. Возраст матерей при рождении детей продолжает повышаться [12].

Соотношение количества родов в родильном отделении ЦГБ г. Дербента и возраста матери представлено на рисунке 6.

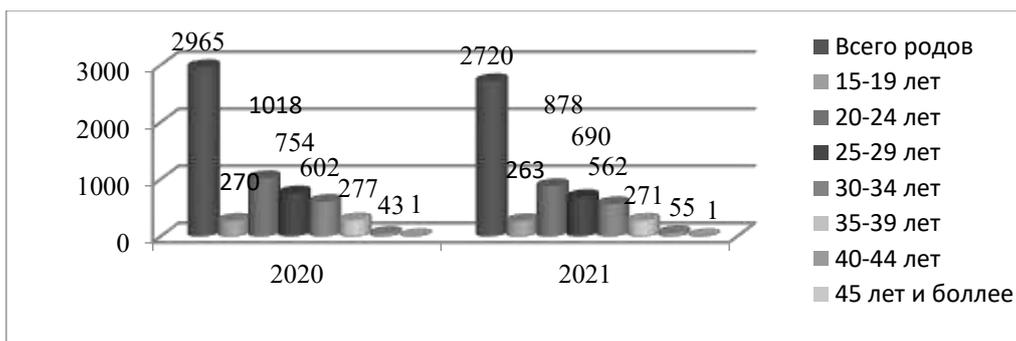


Рис. 6. Возрастной состав рожениц ЦГБ г. Дербента за 2020–2021 гг.
Fig. 6. The age of the mother in the Central Hospital of Derbent for 2020–2021

Город Дербент и Дербентский район являются местом проживания более 225 тыс. человек. В Дербенте проживает 52 854 женщин, из них детородного возраста – 36 496 человек. Увеличение числа жителей обусловлено естественным приростом, а миграционный приток был незначительным. Число родов в родильном отделении ЦГБ г. Дербента в 2016–2021 гг. представлено на рисунке 7.

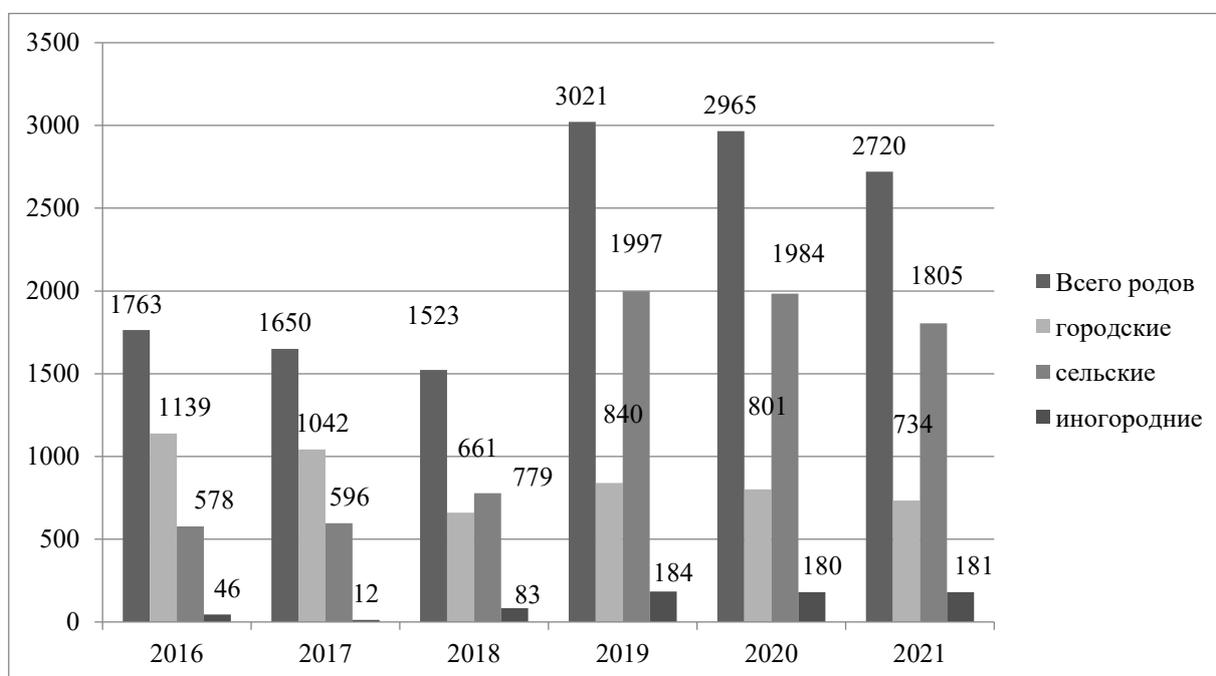


Рис. 7. Динамика числа родов (по месту жительства матери) в ЦГБ г. Дербента за 6 лет
Fig. 7. Dynamics of the number of births in the maternity ward of the Central Hospital of Derbent for 6 years

На диаграмме отражен рост рождаемости в сельских поселениях. На увеличение уровня рождаемости оказал влияние ряд причин. Важную роль сыграло введение родовых сертификатов, а также реализация программы «Материнский капитал», повлиявшей на увеличение числа повторных родов [13].

В то же время имеются факторы, способствующие усугублению демографической ситуации: рост экстрагенитальных заболеваний у беременных, интервала между родами, количества возрастных первородящих и числа необследованных женщин. Увеличилось количество женщин с отягощенным акушерским анамнезом и инфекцией урогенитального тракта с 6,7 % в 2020 г. до 10,4 % в 2021 г. Указанные факторы отразились на показателе заболеваемости детей по району, достигшей 25,1 %.

На репродуктивное здоровье женщин Дербента негативное влияние оказывает высокий показатель частоты абортов, который составил 401 (22,7 %) случай в 2016 г., 489 (29,6 %) эпизодов в 2017 г., 316 (20,7 %) абортов в 2018 г., 396 (10,8 %) случаев в 2019 г., 371 (10,1 %) эпизод в 2020 г. и 290 (7,9 %) абортов в 2021 г.

Анкетирование родильниц, характеризующее приверженность к деторождению, выявили факторы, прямо противоположно влияющие на рождаемость. К снижающим рождаемость относятся: заимствование культуры Запада и других народов; эмансипация женщин; рост безработицы и низкое материальное положение семьи, приводящие к миграции населения; изменение приоритетов образования и увеличение мотивации к обучению у молодежи; отсутствие желания вступать в брак; изменение возрастно-половых показателей населения; ориентация молодых семей на малодетность; рост цен на содержание семьи, миграция сельского населения в город.

Факторы, положительно влияющие на увеличение рождаемости, включают в себя: преобладание среди родильниц женщин сельского населения; традиционную ориентацию на многодетную семью; достаточно высокий уровень религиозности; материальные выплаты и льготы в связи с рождением детей.

По результатам анкетирования родильниц средний возраст обследованных составил 25,2 (16,42) лет, среди которых было 117 (43 %) первородящих и 155 (57 %) повторнородящих женщин. Большинство опрошенных были домохозяйками – 231 (84,9%) чел., 11 (4 %) родильниц работали в медицине, 14 (5,1 %) опрошенных трудились в сфере бизнеса и обслуживания, 16 (5,9 %) женщин были заняты в образовании. По уровню образования 106 (39 %) женщин были со средним общим или специальным образованием, 54 (19,9 %) родильницы – с высшим образованием а 6(0,3%) – с неполным средним.

Беременность являлась желанной для большинства опрошенных женщин. Получали лечение от выявленных заболеваний 12 (4,4 %) опрошенных, принимали фолиевую кислоту и йод с профилактической целью – только 18 (6,6 %) человек. На вопрос «Что такое прегравидарная подготовка?» никто из респондентов не дал полного ответа. На вопрос «В чем заключается подготовка к беременности?» 217 (79,8 %) респондентов считали, что нужно пройти медицинское обследование, а 55 (20,2 %) женщины указали на фактор налаживания отношений в семье.

Территориальной проблемой в РД долгие годы является наступление беременности на фоне анемии, которая, в свою очередь, сочетается с другими заболеваниями более чем у половины родильниц (54,7 %). Отсутствие прегравидарной подготовки обусловило высокие показатели патологии в течение беременности у 128 (47 %) женщин: ранний токсикоз отмечался у 71 (26,1 %) родильницы, угроза прерывания беременности у 21 (7,7 %) женщины, преэклампсия – у 36 (13,2 %) беременных.

Средний возраст опрошенных студентов колледжа составил $19,0 \pm 2,1$ лет. Среди респондентов были: 121 (93,07 %) девушка и 9 (6,92 %) юношей, состояли в браке – 32 (26,4 %) студента.

Анализ анкет показал, что подавляющее большинство студентов (109 (83,2 %) человек) понимают суть термина «репродуктивное здоровье», а 93 (71,5 %) респондента причинами его нарушения называют половую инфекцию. Раннее начало половой жизни и несоблюдение правил гигиены приводят к нарушению репродуктивного здоровья, считают 36 (27,7 %) опрошенных. Родители 28 (21,4 %) студентов обсуждали вопросы о репродуктивном здоровье, что указывает на ответственное их отношение к половому воспитанию своих детей. Регулярно обсуждают темы о репродуктивном здоровье, о беременностях, абортах, половых контактах со сверстниками только 19 (14,6 %) опрошенных молодых людей. Более четверти опрошенных (25,4 %) не информированы о репродуктивном здоровье. Лишь 40 (30,8 %) студентов сходятся во мнении, что «в настоящее время можно было бы лучше информировать молодежь по проблеме репродуктивного здоровья в средствах массовой информации, на телевидении, в учебных учреждениях». Риск заражения венерическими заболеваниями через сексуальные контакты указали 99,2 % респондентов. Категорически против ранних половых контактов высказались 89 (76,7 %) студентов, что объясняется этическими особенностями и реальной социокультурной ситуацией, сложившейся в окружающем молодого человека социальном пространстве. Оптимальным возрастом вступления в половые отношения практически все респонденты назвали 19–21 год. Именно этот возраст ассоциируется у молодежи с взрослением, а также с мнением о том, что сексуальные отношения должны ограничиваться рамками брака. Увеличение аборт в последнее время считают безвыходной ситуацией 44 (33,8 %) опрошенных, 76 (58,4 %) студентов связали с безответственностью, а 10 (7,7 %) респондентов считают, что проблемы нет. Это указывает на отсутствие представления о серьезности и глобальности данной проблемы. Значимость физической культуры понимает лишь небольшая часть студентов 23 (14,3 %). Сознательно отказываются от приема алкоголя, придерживаясь норм ислама 119 (91 %) респондентов.

Если по России число лиц, желающих родить первенца в возрасте до 25 лет в среднем достигает 65,1%, то на Северном Кавказе этот показатель увеличивается до 80,5 %, а создать семью с большим числом детей планируют более 75 % респондентов [14]. Вместе с тем, по результатам проведенных исследований, информированность женщин и подростков в вопросах репродуктивного здоровья и

прегравидарной подготовки оказалась низкой, что обусловлено отсутствием направленных на ее повышение специальных потоков информации.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что демографическая обстановка в Республике Дагестан изменилась в сторону сокращения численности населения, увеличения количества семейных разводов, роста смертности и миграции населения, а также увеличения пацентов с бесплодием. Определенное негативное влияние оказала пандемия новой коронавирусной инфекции. Кроме того, у молодых людей отмечено изменение репродуктивных планов с учетом роста заболеваемости и нестабильности социально-психологического климата в обществе и семье. Вышеперечисленное актуализирует разработку специальной программы для формирования у молодежи правильного представления о репродуктивном здоровье и путях его сохранения. Реализация такой программы в регионе будет способствовать улучшению репродуктивного здоровья населения, а также демографической ситуации в республике. У молодых жителей Дагестана следует сформировать понимание необходимости планирования и подготовки к беременности, что обеспечит благоприятное течение беременности и исход родов.

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. Казенин К. И., Козлов В. А. Особенности брачно-репродуктивного поведения в Республике Дагестан: их причины и социально-экономические последствия // Вестник Института экономики Российской академии наук. 2017. № 2. С. 65–81.
2. Алиев Ш. М., Гаджиева З. М., Кучаев Р. М. Численность и воспроизводство населения Дагестана // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2015. № 3 (32). С. 68–72.
3. Дагестан в цифрах – 2019 г.: краткий статистический сборник. Махачкала : Изд-во Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Дагестан, 2019. 426 с.
4. Официальный сайт Росстата. URL: <http://www.dagstat.gks.ru>.
5. Мингазова Э. Н., Гасайниева М. М. Особенности демографических тенденций и младенческая смертность в Республике Дагестан // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2020. Т. 28, № 5. С. 791–794.
6. Абдулманапов П. Г. Динамика и тенденции рождаемости в Республике Дагестан // Фундаментальные исследования. 2015. № 5–3. С. 577–582.
7. Римашевская Н. М. Гендерные стереотипы в меняющемся обществе : опыт комплексного социального исследования / ред.-сост. : Н. М. Римашевская (науч. ред.), Л. Г. Луныкова; Ин-т соц.-экон. проблем народонаселения РАН; Науч. совет по проблемам гендерных отношений РАН. М. : Наука, 2009. 273 с.
8. Абидов М. Х., Абдулманапов П. Г. Современная миграционная картина Республики Дагестан // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2. С. 259–268.
9. Гасангаджиева А. Г., Габибова П. И., Нахибашева Г. М., Меджидова Э. М., Абдуллаева З. Э., Нахибашев С. М., Меджидова М. М. Медико-социальные аспекты искусственного прерывания беременности в Республике Дагестан // Юг России : экология, развитие. 2018. Т. 13, № 2. С. 217–224.
10. Абулманапов П. Г. Особенности репродуктивного поведения населения Республики Дагестан // Региональные проблемы преобразования экономики. 2021. № 9. С. 78–84.
11. Итоги всероссийской переписи населения 2010 г. в 8 т. Махачкала, 2012. Т. 1: URL.: <https://dagstat.gks.ru/storage/mediabank/O%20некоторых%20итогах%20ВПП-2010.pdf>.
12. Лурье С. В. Этносоциология. М. : Инфра-М, 2002. 176 с.
13. Грек Н. В. Социальная поддержка материнства в России: гендерный анализ современных социальных реформ (на примере материнского капитала и родовых сертификатов) : дис. ... канд. соц. наук. Саратов, 2012. 112 с.

14. Сигарева Е. П., Сивоплясова С. Ю., Муртузалиев С. И. Особенности брачных, семейных и миграционных намерений современной молодежи российского Кавказа // Социодинамика. 2018. № 11. С. 33–44. doi: 10.25136/2409-7144.2018.11.27735.

References

1. Kazenin K. I., Kozlov V. A. Features of marriage and reproductive behavior in the Republic of Dagestan: their causes and socio-economic consequences. Vestnik Instituta ekonomiki Rossiyskoy akademii nauk = The Bulletin of the Institute of Economics of the Russian Academy of Sciences. 2017; (2): 65–81. (In Russ.).
2. Aliyev Sh. M., Gadzhieva Z. M., Kucchaev R. M. Population Size and Reproduction in Dagestan. Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki = Dagestan State Pedagogical University. Journal Natural and Exact Sciences, 2015; (3 (32)): 68–72. (In Russ.).
3. Dagestan in Figures – 2019: A brief statistical digest. Makhachkala; 2019. 426 p. (In Russ.).
4. Official site of Rosstat. URL: <http://www.gks.ru>. (In Russ.).
5. Mingazova E. N., Gasainieva M. M. Features of demographic trends and infant mortality in the Republic of Dagestan. Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny = Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. 2020; 28 (S): 791–794. (In Russ.).
6. Abdulmanapov P. G. Dynamics and trends of fertility in the Republic of Dagestan. Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research. 2015; (5–3): 577–582. (In Russ.).
7. Rimashevskaya N. M. Gender stereotypes in a changing society: the experience of complex social research /ed.-comp.: N.M. Rimashevskaya (scientific ed.), L.G. Lunyakova; In-t social-economic. Population Problems of the Russian Academy of Sciences; Sci. Council on Problems of Gender Relations of the Russian Academy of Sciences. Moscow: Nauka; 2009. 273 p. (In Russ.).
8. Abidov, M. Kh., Abdulmanapov, P. G. Modern Migration Picture of the Republic of Dagestan. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. 2015; (2): 259–268. (In Russ.).
9. Gasangadzhieva A. G., Gabibova P. I., Nakhibasheva G. M., Medzhidova E. M., Abdullaeva Z. E., Nakhibashev S. M., Medzhidova M. M. Medico-social aspects of artificial termination of pregnancy in the Republic of Dagestan. Yug Rossii: ekologiya, razvitie = South of Russia: Ecology, Development. 2018; 13 (2): 217–224. (In Russ.).
10. Abulmanapov P. G. Features of reproductive behavior of the population of the Republic of Dagestan. Regional'nye problemy preobrazovaniya ekonomiki = Regional Problems of Economic Transformation, 2021; (9): 78–84. (In Russ.).
11. Results of the All-Russian population census of 2010. In 8 volumes. Volume 1. The number and location of the population. Age composition and marital status. Makhachkala; 2012. URL.: <https://dagstat.gks.ru/storage/media-bank/O%20некоторых%20итогах%20ВПН-2010.pdf>. (In Russ.).
12. Lurie S. V. Ethnosociology. Moscow: Infra-M; 2002. 176 p. (In Russ.).
13. Grek N. V. Social support of motherhood in Russia: gender analysis of modern social reforms (on the example of maternity capital and birth certificates). Thesis of candidate of sociological sciences. Saratov; 2012. 112 p. (In Russ.).
14. Sigareva E. P., Sivoplyasova S. Yu., Murtuzaliev S. I. Features of marriage, family and migration intentions of modern youth of the Russian Caucasus. Sociodynamics. 2018; (11): 33–44. (In Russ.). doi: 10.25136/2409-7144.2018.11.27735.

Информация об авторах

Н.А. Курабекова, кандидат медицинских наук, старший преподаватель, Дербентский медицинский колледж имени Г.А. Илизарова, Дербент, Россия, e-mail: nailya.k2016@yandex.ru.

Н.А. Жаркин, доктор медицинских наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия, e-mail: zharkin55@mail.ru.

Information about the authors

N.A. Kurabekova, Cand. Sci. (Med.), senior lecturer, Derbent Medical College named after G.A. Ilizarov, Derbent, Russia, e-mail: nailya.k2016@yandex.ru.

N.A. Zharkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, e-mail: zharkin55@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 05.10.2022; одобрена после рецензирования 27.03.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 05.10.2022; approved after reviewing 27.03.2023; accepted for publication 27.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 618.3-06-071.1:616.988

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-59-65

3.1.4. Акушерство и гинекология
(медицинские науки)

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ БЕРЕМЕННЫХ
С РАЗНЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

*Онси Насри¹, Мария Анатольевна Кузьмина¹, Сергей Петрович Синчихин¹,
Ольга Евгеньевна Нагаева², Георгий Георгиевич Гвиниашвили¹,
Анаханум Фармановна Муратова¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Городская поликлиника № 10, Женская консультация, Астрахань, Россия

Аннотация. Беременные, инфицированные SARS-CoV-2, рассматриваются как группа риска по развитию тяжелых осложнений и неблагоприятному исходу новой коронавирусной инфекции. При этом различные негестационные факторы могут являться дополнительным неблагоприятным фоном, определяющим течение указанного заболевания у беременных. **Цель исследования:** оценить клинико-анамнестические данные беременных с разным течением новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных анамнеза и сопутствующей патологии 360 беременных, инфицированных SARS-CoV-2. Выявлены особенности репродуктивного анамнеза и экстрагенитальной патологии беременных с разным течением Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Осуществлен стандартный сбор анамнеза и клинического обследования, требуемый для заполнения медицинских карт амбулаторного и стационарного больного. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel и Statistica. **Результаты исследования.** Установлено, что среди беременных с тяжелым течением указанного заболевания достоверно чаще встречаются пациентки, употребляющие никотинсодержащую продукцию, имеющие такую сопутствующую соматическую патологию (сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, железодефицитная анемия, хроническая артериальная гипертензия и варикозное расширение вен). К неблагоприятным факторам репродуктивного анамнеза относятся: аборт, неразвивающаяся беременность и преэклампсия. **Заключение.** Для прогнозирования течения нового коронавирусного заболевания в гестационном периоде необходимо учитывать перечисленные клинико-анамнестические данные пациентки.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, беременность, клинико-анамнестические данные

Для цитирования: Насри Онси, Кузьмина М. А., Синчихин С. П., Нагаева О. Е., Гвиниашвили Г. Г., Муратова А. Ф. Клинико-анамнестические данные беременных с разным течением новой коронавирусной инфекции // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 59–65. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-59-65.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

**CLINICAL AND ANAMNESTIC FACTORS OF PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT
COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION**

Onsi Nasri¹, Mariya A. Kuzmina¹, Sergey P. Sinchikhin¹,
Olga E. Nagaeva², Georgiy G. Gviniashvili¹, Anakhanum F. Muratova¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²City Polyclinic No. 10, Antenatal clinic, Astrakhan, Russia

* © Насри Онси, Кузьмина М.А., Синчихин С.П.,
Нагаева О.Е., Гвиниашвили Г.Г., Муратова А.Ф., 2023

Abstract. Pregnant women infected with SARS-CoV-2 are considered as a risk group for the development of severe complications and an unfavorable outcome of a new coronavirus infection. At the same time, various non-gestational factors may be an additional unfavorable background that determines the course of this disease in pregnant women. The **purpose** of the study was to evaluate the clinical and anamnestic data of pregnant women with different course of a new coronavirus infection. **Material and research methods.** A retrospective analysis of the history and comorbidity data of 360 pregnant women infected with SARS-CoV-2 was carried out. The features of the reproductive history and extragenital pathology of pregnant women with different course of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) were revealed. The standard collection of anamnesis and clinical examination was carried out, which is required to fill in the medical records of an outpatient and inpatient patient. Statistical processing of the obtained results was carried out using Microsoft Excel 2010 and Statistica (version 6.0). **Research results.** It has been established that among pregnant women with a severe course of this disease, patients who use nicotine-containing products and have such concomitant somatic pathologies as diabetes mellitus, obesity, hypothyroidism, iron deficiency anemia, chronic arterial hypertension and varicose veins are significantly more common. Unfavorable factors of the reproductive history include: abortion, non-developing pregnancy, preeclampsia. **Conclusion.** To predict the course of a new coronavirus disease in the gestational period, it is necessary to take into account the listed clinical and anamnestic data of the patient.

Keywords: new coronavirus infection, pregnancy, clinical and anamnestic factors

For citation: Nasri Onsi, Kuzmina M. A., Sinchikhin S. P., Nagaeva O. E., Gviniashvili G. G., Muratova A. F. Clinical and anamnestic factors of pregnant women with different course of new coronavirus infection. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 59–65. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-59-65. (In Russ.)

Введение. Не теряет своей актуальности проблема новой коронавирусной инфекции, которая может протекать с мало прогнозируемым исходом. Наблюдения показывают, что заболевание COVID-19 у беременных чаще протекает в более тяжелой форме, чем у небеременных [1]. Это связано с особенностями функций иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма в гестационном периоде [1, 2]. Именно поэтому беременные, инфицированные SARS-CoV-2, рассматриваются как группа риска по развитию тяжелых осложнений и неблагоприятному исходу заболевания [3]. При этом можно предположить, что и различные негестационные факторы могут являться дополнительным неблагоприятным фоном, определяющим течение COVID-19 у беременных.

В настоящем исследовании была поставлена **цель:** оценить клинико-анамнестические данные беременных с разным течением новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования. Ретроспективно проведен анализ медицинской документации 360 беременных, инфицированных SARS-CoV-2, которые были разделены в зависимости от степени тяжести COVID-19 на три группы. 1 группу составили 182 пациентки с легким течением заболевания, 2 группу – 106 женщин со средней степенью тяжести течения болезни, а 3 группу сформировали 72 пациентки, у которых заболевание протекало в тяжелой форме. Проведен стандартный сбор анамнеза и клинического обследования, требуемый для заполнения медицинских карт амбулаторного и стационарного больного.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлена с помощью программы Microsoft Excel 2010 и Statistica 6,0 с расчетом среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$), 95 % доверительного интервала (ДИ). Сравнивали значения различных показателей с применением непараметрических статистических критериев. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст пациенток 1, 2 и 3 групп составил $28,2 \pm 3,51$; $31,8 \pm 3,2$ и $35,4 \pm 2,51$ лет, соответственно (табл. 1). При этом 50 % пациенток 1 группы находилось в возрастном диапазоне 24–29 лет, 2 группы – 28–33 лет, а 3 группы – 33–36 лет (рис. 1).

Таблица 1. Возрастная характеристика обследуемых пациенток

Table 1. Age characteristics of the examined patients

Пациентки	Возраст обследуемых, лет	
	Средний возраст, $M \pm m$	95 % ДИ
1 группа (n = 182)	$28,2 \pm 3,51$	24,4 – 41,2
2 группа (n = 106)	$31,8 \pm 3,2$	25,8 – 40,1
3 группа (n = 72)	$35,4 \pm 2,51$	28,3 – 41,4

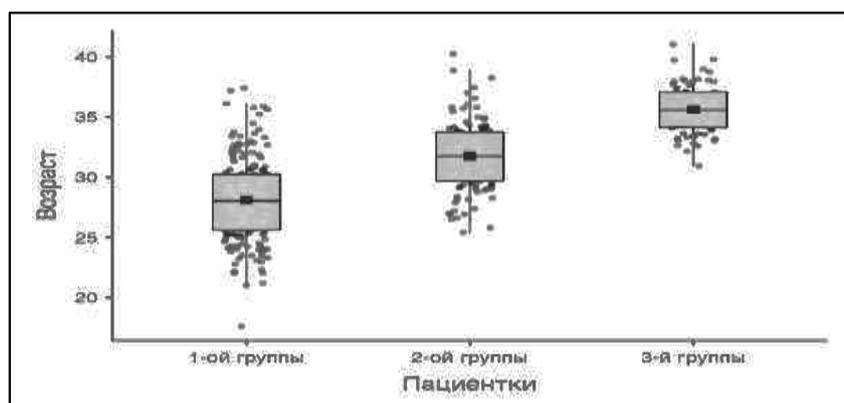


Рис. 1. Возрастной диапазон обследуемых больных
Fig. 1. Age range of examined patients

В группе со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания чаще встречались учащиеся и работающие, что, возможно, было обусловлено высокой вероятностью социального контакта с инфицированными больными (табл. 2). При этом среди пациенток с высшим и средне-профессиональным образованием несколько реже встречались тяжелые формы течения новой коронавирусной инфекции, что возможно было связано со своевременным обращением за медицинской помощью и ранним началом терапии. Во всех группах пациентки, проживающие в городе, преобладали над жительницами сельской местности, что, возможно, было связано с большим числом инфицированных в общей массе представителей городского населения. Аналогичные сведения приводят и другие исследователи [4].

Таблица 2. Социальные факторы у наблюдаемых пациенток
Table 2. Social factors in observed patients

Оцениваемый параметр	Пациентки, абс. (%)			Достоверность
	1 группа (n = 182)	2 группа (n = 106)	3 группа (n = 72)	
Образование				
Среднее	5 (2,7)	4 (3,7)	7 (9,7)	$P_{1,3} < 0,05$
Средне-профессиональное	91 (50)	59 (55,6)	48 (66,6)	$P_{1,3} < 0,05$
Высшее	86 (47,2)	43 (40,6)	17 (23,6)	$P_{1,3} < 0,01$ $P_{2,3} < 0,05$
Социальный статус				
Служащие	64 (35,1)	50 (47,2)	35 (19,2)	$P_{1,3} < 0,05$
Рабочая специальность	75 (41,2)	45 (42,5)	15 (20,8)	$P_{1,3} < 0,01$ $P_{2,3} < 0,01$
Учащиеся	12 (6,6)	6 (5,7)	13 (18,1)	$P_{1,3} < 0,01$ $P_{2,3} < 0,01$
Домохозяйки	31 (17,1)	5 (4,7)	9 (12,5)	$P_{1,3} > 0,05$ $P_{2,3} > 0,05$ $P_{1-2} > 0,05$
Место проживания				
Город	162 (89)	84 (79,2)	54 (75)	$P_{1,3} < 0,01$
Населенные пункты сельской местности	20 (11)	22 (20,8)	18 (25)	$P_{1,3} < 0,01$
Вес пациентки до настоящей беременности				
Физиологически нормальный вес	135 (74,2)	54 (50,9)	30 (41,7)	$P_{1,3} < 0,01$
Дефицит массы тела	23 (12,6)	24 (22,6)	18 (25)	$P_{1,3} < 0,05$
Избыток массы тела	24 (13,2)	28 (15,4)	24 (33,3)	$P_{1,3} < 0,01$
Вредные привычки				
Курение никотинсодержащей продукции	15 (8,2)	11 (10,3)	16 (22,2)	$P_{1,3} < 0,01$ $P_{2,3} < 0,05$

Примечание: $P_{1,3}$; $P_{2,3}$ – достоверность различий встречаемости оцениваемого фактора между пациентками 1 и 3 групп, 2 и 3 групп, соответственно

Note: $P_{1,3}$; $P_{2,3}$ – reliability of differences in the occurrence of the estimated factor between patients of the 1 and 3 groups, 2 and 3 groups, respectively

В целом, дефицит и избыточная масса тела до беременности, свидетельствующие о нерациональном питании, в 7 раз чаще встречались у пациенток с тяжелым течением COVID-19 в сравнении с пациентками с легким и среднетяжелым течением. Следует отметить, что зарубежные авторы отмечают, что изначально низкая догестационная масса тела увеличивает в 4 раза риск неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции у беременных [5]. При этом отечественные ученые указывают на неблагоприятное влияние ожирения на тяжесть течения COVID-19 у беременных [6].

Во всех группах были пациентки, которые указывали на наличие такой вредной привычки как табакокурение или курение электронных сигарет. Однако, наиболее часто таковые встречались в 3 группе (22,2 %). При этом, многие (10 %) из них продолжали курение никотинсодержащей продукции и в период беременности, что безусловно, как следует из исследований многих авторов [6], оказывает неблагоприятное влияние не только на гестационный процесс, но и на функции организма пациентки в целом.

Оценивая соматический статус беременных (табл. 3), следует отметить, что частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний была выше у пациенток 3 группы в сравнении с женщинами 1 и 2 групп. При этом, достоверные различия наблюдались по частоте встречаемости у беременных пациенток с тяжелым течением COVID-19 при таких заболеваниях как: сахарный диабет, ожирение, гипотиреоз, железодефицитная анемия и хроническая артериальная гипертензия. Следует отметить, что на отягощающий фактор развития осложнений при новой коронавирусной инфекции в виде метаболических нарушений указывают и другие исследователи [7, 8, 9]. При этом данные о наличии прямой корреляционной связи между снижением уровня гемоглобина и тяжестью течения любых респираторно-вирусных заболеваний нами были представлены и в других ранее опубликованных работах [10, 11].

Таблица 3. Сопутствующая соматическая патология
Table 3. Concomitant somatic pathology

Экстрагенитальные заболевания	Пациентки, абс. (%)			Достоверность
	1 группа (n = 182)	2 группа (n = 106)	3 группа (n = 72)	
Органов дыхания (всего): из них	35 (19,2)	29 (27,4)	22 (30,6)	
хронический бронхит	24 (13,2)	16 (15)	14 (19,4)	$P_{1,3} > 0,05$
хронический тонзилит	11 (6,04)	13 (12,3)	8 (11,1)	$P_{2,3} > 0,05$
Органов сердечно-сосудистой и кроветворной системы (всего): из них	51 (28,02)	46 (43,4)	47 (65,2)	$P_{1,3} < 0,01$
патология сердца	10 (5,5)	8 (7,5)	9 (12,5)	$P_{2,3} < 0,01$
варикозная болезнь вен	8 (4,4)	12 (11,3)	8 (11,1)	$P_{1,3} < 0,05$
хроническая артериальная гипертензия	12 (6,6)	11 (10,4)	14 (19,4)	$P_{1,3} < 0,01$
железодефицитная анемия	21 (11,5)	15 (14,2)	16 (22,2)	$P_{1,3} < 0,05$
Органов мочевыделительной системы (всего) из них:	40 (21,9)	33 (31,1)	23 (31,9)	
хронический пиелонефрит	12 (6,6)	15 (14,2)	8 (11,1)	$P_{1,3} > 0,05$
хронический цистит	13 (7,1)	8 (7,5)	9 (12,5)	$P_{2,3} > 0,05$
мочекаменная болезнь	15 (8,2)	10 (9,4)	6 (8,3)	$P_{1,2} > 0,05$
Органов эндокринной системы (всего) из них:	41 (22,5)	40 (37,7)	45 (62,5)	$P_{1,3} < 0,01$
патология щитовидной железы: гипотиреоз	11 (6,04)	10 (9,4)	12 (16,7)	$P_{2,3} < 0,01$
патология щитовидной железы: гипертиреоз	4 (2,2)	4 (3,8)	4 (5,6)	$P_{1,3} < 0,01$
сахарный диабет	12 (6,6)	14 (13,2)	13 (18,1)	$P_{1,3} < 0,01$
ожирение	14 (7,7)	12 (11,3)	16 (22,2)	$P_{1,3} < 0,01$

Примечание: $P_{1,3}$; $P_{2,3}$ – достоверность различий встречаемости оцениваемого фактора между пациентками 1 и 3 групп, 2 и 3 групп, соответственно

Note: $P_{1,3}$; $P_{2,3}$ – reliability of differences in the occurrence of the estimated factor between patients of the 1st and 3rd groups, 2nd and 3rd groups, respectively

Количество первобеременных в исследуемых группах не имело статистически значимых различий (табл. 4). У пациенток с тяжелым течением (3 группа) по сравнению с пациентками с легким

течением рассматриваемого заболевания (1 группа) в исходах предыдущих беременностей преобладали аборт, неразвивающиеся беременности, а также двое и более родов.

Таблица 4. Данные репродуктивного анамнеза беременных пациенток
Table 4. Data of the reproductive history of pregnant patients

Анамнестическое событие	Пациентки, абс. (%)		
	1 группа (n = 182)	2 группа (n = 106)	3 группа (n = 72)
Паритет			
Ранее не было беременности (первобеременные пациентки)	74 (40,7)	47 (44,3)	21 (29,1)
Ранее были беременности (повторнобеременные пациентки)	108 (59,3)	59 (55,7)	51 (70,8)
Исходы предыдущей беременности			
Артифициальный аборт	26 (14,3)*	24 (22,6)	18 (25)*
Самопроизвольный аборт	24 (13,2)	20 (18,9)	13 (18,1)
Неразвивающаяся беременность	17 (9,3)*	12 (11,3)	14 (19,4)*
Число родов			
1 роды	20 (18,5)*	16 (27,1)	2 (3,9)
2 родов	21 (19,4)	21 (35,6)	9 (17,6)
3 и более	67 (62,1)*	22 (37,3)	40 (78,4)*

Примечание: * – достоверность ($p < 0,05$) различий встречаемости анamnестического события между пациентками из 1 и 3 групп

Note: * – significance ($p < 0,05$) of differences in the occurrence of an anamnestic event between patients from the 1st and 3rd groups

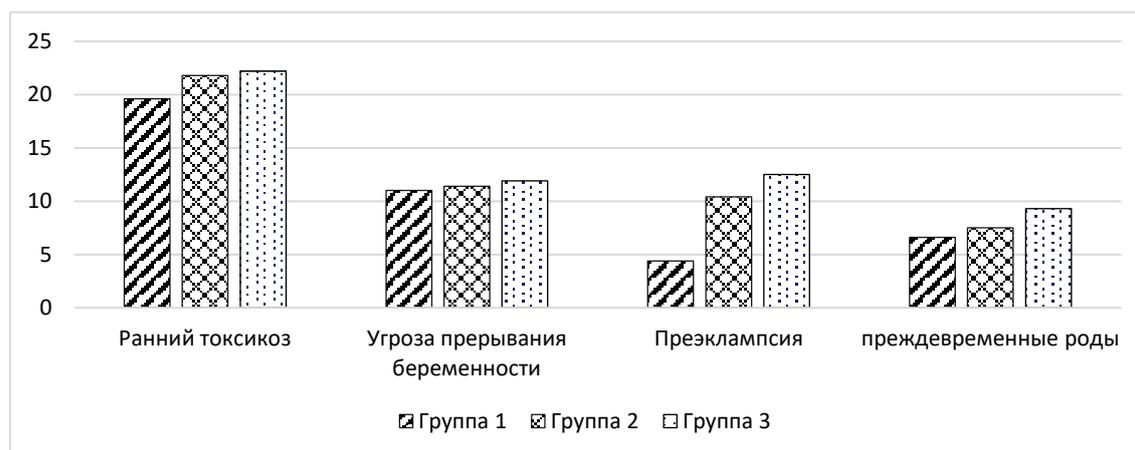


Рис. 2. Гестационные осложнения предыдущих беременностей у обследованных

Fig. 2. Gestational complications of previous pregnancies in the examined

Примечание: достоверность ($p < 0,01$) различий встречаемости преэклампсии в предыдущей беременности между повторнобеременными пациентками из 1 и 3 групп

Note: Significance ($p < 0,01$) of differences in the incidence of preeclampsia in a previous pregnancy between multiparous patients from the 1st and 3rd groups

Осложненное течение предыдущих беременностей наблюдалось у 39,6; 49,1 и 55,5 % пациенток из 1, 2 и 3 групп, соответственно (рис. 2). При этом почти с одинаковой частотой у пациенток во всех группах встречались такие осложнения, как угроза прерывания беременности и ранний токсикоз. Преэклампсия и преждевременные роды в анамнезе чаще встречались у пациенток 2 и 3 групп по сравнению с беременными 1 группы. Следует отметить, что до настоящего времени в литературе отсутствовали сведения об анализе осложнений предыдущего гестационного периода у беременных пациенток, инфицированных возбудителем новой коронавирусной инфекции.

Заключение. Представленный анализ показал, что при постановке на учет по беременности следует учитывать определенные клиничко-анamnестические данные, влияющие на различное течение коронавирусной инфекции в гестационном периоде. Среди беременных с легким течением заболевания чаще встречаются пациентки с высшим и средне-специальным образованием, не употребляющие

никотинсодержащую продукцию, имеющие физиологически нормальный догестационный вес. Вместе с тем неблагоприятными факторами соматического анамнеза у беременных с тяжелым течением COVID-19 являются: дефицит или избыточная масса тела до гестационного периода, сахарный диабет, гипотериоз, ожирение, железодефицитная анемия, хроническая артериальная гипертензия и варикозное расширение вен. К отрицательным факторам репродуктивного анамнеза по развитию осложненного течения нового коронавирусного заболевания будут относиться: аборт, неразвивающаяся беременность и преэклампсия. Все перечисленное подчеркивает важность персонализированного подхода к ведению каждой беременности.

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. Czeresnia R. M., Trad A. T. A., Britto I. S. W., Negrini R., Nomura M. L., Pires P., Costa F. D. S., Nomura R. M. Y., Ruano R. SARS-CoV-2 and Pregnancy : A Review of the Facts // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020. Vol. 42, no. 9. P. 562–568.
2. Артымук Н. В., Белокриницкая Т. Е., Филиппов О. С., Марочко К. В. Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных // *Акушерство и гинекология.* 2020. № 12. С. 6–13.
3. Вуколова В. А., Енькова Е. В., Рыжиков Ю. С., Сокол Е. Б., Ипполитова Л. И., Киселева Е. В., Корж Е. В. Оценка течения беременности, родов и состояния плода у женщин с COVID-19 // *Вестник новых медицинских технологий : электронное периодическое издание.* 2020. № 6. С. 56–62.
4. Alfaraj S. H., Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Middle East respiratory syndrome coronavirus during pregnancy // *Microbiol. Immunol. Infect.* 2019. Vol. 2, no. 3. P. 501–503.
5. Kang I. S., Kong K. A. Body mass index and severity/fatality from coronavirus disease 2019 : A nationwide epidemiological study in Korea // *PLOS One.* 2021. Vol. 16, no. 6. P. 1–13.
6. Озолия Л. А., Бахарева И. В., Тягунова А. В. Влияние различных факторов на плод. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 219 с.
7. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies a United States cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020. Vol. 2, no. 3. 100134.
8. Rabaan A. A., Al-Ahmed S. H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y. S., Dhama K., Yattoo M. I., Bonilla-Aldana D. K., Rodriguez-Morales A. J. SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-COV : A Comparative Overview // *Infez. Med.* 2020. Vol. 28, no. 2. P. 174–184.
9. Карасева А. А., Худякова А. Д., Рагино Ю. И. Нарушения метаболизма и риск заболевания COVID-19 // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2022. Т. 42, № 1. С. 4–12.
10. Синчихин С. П., Степанян Л. В., Атуева Л. М., Насри О., Синчихина Е. С. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных // *Гинекология.* 2021. Т. 23, № 6. С. 592–596.
11. Синчихин С. П., Степанян Л. В., Мамиев О. Б. Новая коронавирусная инфекция и другие респираторные вирусные заболевания у беременных : клиническая лекция // *Гинекология.* 2020. Т. 22, № 2. С. 6–16.

References

1. Czeresnia R. M., Trad A. T. A., Britto I. S. W., Negrini R., Nomura M. L., Pires P., Costa F. D. S., Nomura R. M. Y., Ruano R. SARS-CoV-2 and Pregnancy: A Review of the Facts. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42 (9): 562–568. doi: 10.1055/s-0040-1715137.
2. Artyuk N. V., Belokrinitskaya T. E., Filippov O. S., Marochko K. V. Features of the course of pregnancy, obstetric and therapeutic tactics in pregnant women with a new coronavirus infection COVID-19. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology.* 2020; (12): 6–13. doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13. (In Russ.).

3. Vukolova V. A., Enkova E. V., Ryzhikov Yu. S., Sokol E. B., Ippolitova L. I., Kiseleva E. V., Korzh E. V. Assessment of the course of pregnancy, childbirth and fetal status in women with COVID-19. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe periodicheskoe izdanie = Bulletin of new medical technologies. Electronic Periolic Edition. 2020; (6): 56–62. (In Russ.).
4. Alfaraj S. H., Al-Tawfiq J. A., Memish Z. A. Middle East respiratory syndrome coronavirus during pregnancy. Microbiol Immunol Infect. 2019 Jun;52(3):501-503. doi: 10.1016/j.jmii.2018.04.005.
5. Kang I. S., Kong K. A. Body mass index and severity/fatality from coronavirus disease 2019: A nationwide epidemiological study in Korea. PLOS One. 2021; 16 (6): 1–13. doi.org/10.1371/journal.pone.0253640.
6. Ozolina L. A., Bakhareva I. V., Tyagunova A. V. The influence of various factors on the fetus. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 219 p. (In Russ.).
7. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies a United States cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020; 2 (3): 100134. doi: 10.1016/j.aiogmf.2020.100134.
8. Rabaan A. A., Al-Ahmed S. H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y. S., Dhama K., Yattoo M. I., Bonilla-Aldana D. K., Rodriguez-Morales A. J. SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-COV: A Comparative Overview. Infez. Med. 2020; 28 (2): 174–184.
9. Karaseva A. A., Khudyakova A. D., Ragino Yu. I. Metabolic disorders and the risk of COVID-19 disease. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian scientific medical journal. 2022; 42 (1): 4-12. (In Russ.).
10. Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V., Atueva L. M., Nasri O., Sinchikhina E. S. Relationship between COVID-19 and iron deficiency anemia in pregnant women. Ginekologiya = Gynecology. 2021; 23 (6): 592–596. (In Russ.). doi: 10.26442/20795696.2021.6.201340.
11. Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V., Mamiev O. B. New coronaviral infection and other respiratory-viral diseases in pregnant women: clinical lecture. Ginekologiya = Gynecology. 2020; 22 (2): 6–16 (In Russ.). doi: 10.26442/20795696.2020.2.200129.

Информация об авторах

Онси Насри, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: nasri.onsi@yandex.ru.

М.А. Кузьмина, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kuz188@yandex.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.

О.Е. Нагаева, акушер-гинеколог, заведующая женской консультацией, Городская поликлиника № 10, Астрахань, Россия, e-mail: arbuz81@yandex.ru.

Г.Г. Гвиниашвили, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: gvin-07@mail.ru.

А.Ф. Муратова, студентка лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: anakhanum2000@gmail.com.

Information about the authors

Onsi Nasri, postgraduate student of the department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: nasri.onsi@yandex.ru.

M.A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kuz188@yandex.ru.

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

O.E. Nagaeva, Obstetrician-gynecologist. Head of the antenatal clinic. City Polyclinic No. 10, Astrakhan, Russia, e-mail: arbuz81@yandex.ru.

G.G. Gviniashvili, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: gvin-07@mail.ru.

A.F. Muratova, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: anakhanum2000@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 07.02.2023; одобрена после рецензирования 08.02.2023; принята к публикации 24.03.2023.

The article was submitted 07.02.2023; approved after reviewing 08.02.2023; accepted for publication 24.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616-053.32:546.618.177-089

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-66-71

**ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЖЕЛЕЗА В КРОВИ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ,
ЗАЧАТЫХ ЕСТЕСТВЕННЫМ ПУТЕМ И ПО ТЕХНОЛОГИИ ЭКО**

*Наталья Петровна Проватар, Елена Игоревна Каширская,
Александр Аркадьевич Николаев, Алексей Владимирович Каширский
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация: Представлены результаты исследования показателей обмена железа у доношенных детей, зачатых естественным путем и по технологии экстракорпорального оплодотворения. Полученные данные позволили сделать вывод об отсутствии статистически значимых различий изучаемых показателей в группах и не выявили влияния технологии экстракорпорального оплодотворения на метаболизм железа доношенных новорожденных детей. **Цель:** изучить показатели метаболизма железа у доношенных детей, зачатых по технологии экстракорпорального оплодотворения, и детей, рожденных после естественного зачатия. **Материалы и методы исследования:** в работе использовались клинический, биохимический и статистический методы. Определены показатели гемограммы и феррокинетики у 20 доношенных детей, зачатых естественным способом, и у 18 детей, рожденных по технологии экстракорпорального оплодотворения. **Результаты исследования.** У доношенных детей, рожденных в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения, уровень Hb составил $17,03 \pm 0,82$ г/дл. Уровень сывороточного железа был сопоставим в исследуемых группах (у доношенных детей, зачатых естественным путем, составляет $26,09 \pm 0,68$ мкмоль/л, у детей, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения – $25,24 \pm 0,5$ мкмоль/л). Исследования уровня ферритина у доношенных детей, зачатых естественным способом, показали значения $175,73 \pm 11,63$ мкг/л, у детей после процедуры экстракорпорального оплодотворения – $177,04 \pm 11,21$ мкг/л. При расчете ферритинового индекса (sTfR / log10 Ферритин) получены данные – у доношенных детей ферритиновый индекс равен $3,72 \pm 0,28$ и $4,03 \pm 0,36$ мг/л в зависимости от способа зачатия, различия статистически не достоверны. У доношенных детей, зачатых естественным путем, уровень TS определен $61,18 \pm 4,11$ %, а у доношенных детей, рожденных в результате вспомогательных технологий – $61,77 \pm 5,3$ %. **Заключение.** Исследование позволило сделать вывод об отсутствии статистически значимого влияния метода экстракорпорального оплодотворения на метаболизм железа и факторы феррокинетики у доношенных новорожденных детей, зачатых данным методом.

Ключевые слова: дети, экстракорпоральное оплодотворение, показатели железа крови

Для цитирования: Проватар Н. П., Каширская Е. И., Николаев А. А., Каширский А. В. Показатели состояния железа в крови доношенных детей, зачатых естественным путем и по технологии ЭКО // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 66–71. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-66-71.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**IRON INDICATORS IN THE UMBILICAL BLOOD OF PREMATURE CHILDREN BORN
USING IVF TECHNOLOGY**

Natalia P. Provatar, Elena I. Kashirskaya, Aleksandr A. Nikolaev, Aleksey V. Kashirskiy
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

* © Проватар Н.П., Каширская Е.И., Николаев А.А., Каширский А.В., 2023

Abstract. The paper presents the results of a study of iron metabolism in full-term infants conceived naturally and using in vitro fertilization (IVF) technology. The data obtained allowed us to conclude that there were no statistically significant differences in the studied indicators in the groups and did not reveal the effect of IVF technology on the iron metabolism of full-term newborns. **The purpose of the study.** To study and compare the data of iron metabolism - hemoglobin, serum iron, serum transferrin receptor (sTfR), ferritin, ferritin index (sTfR/logFer), transferrin saturation, zinc protoporphyrin/ heme ratio in full-term infants conceived using IVF technology and children born by natural conception. **Materials and methods.** Clinical, biochemical and statistical methods were used in the work. The indicators of hemogram and ferrokinetics were determined in 20 full-term children conceived by observation, and in 18 children born using the technology of in vitro fertilization. **Research results.** In full-term children born as a result of IVF procedure, the level of Hb it was $17,03 \pm 0,82$ g/dl. The level of serum iron was comparable in the study groups (in full-term children conceived naturally, it is $26,09 \pm 0,68$ $\mu\text{mol/l}$, in children conceived by IVF – $25,24 \pm 0,5$ $\mu\text{mol/l}$). Studies of the ferritin level in full-term children conceived in the traditional way showed values of $175,73 \pm 11,63$ $\mu\text{g/l}$, in children after IVF procedure – $177,04 \pm 11,21$ $\mu\text{g/l}$. When calculating the ferritin index (sTfR / log10 Ferritin), data were obtained - in full-term children, the ferritin index is $3,72 \pm 0,28$ and $4,03 \pm 0,36$ mg/l depending on the method of conception, the differences are not statistically significant. In full-term children conceived naturally, the TS level was determined to be $61,18 \pm 4,11$ %, and in full-term children born as a result of traditional conception – $61,77 \pm 5,3$ %. **Conclusion.** The study allowed us to conclude that there is no statistically significant effect of the IVF method on iron metabolism and ferrokinetic factors in full-term newborns conceived by this method.

Keywords: children, in vitro fertilization, blood iron indicators

For citation: Provatar N. P., Kashirskaya E. I., Nikolaev A. A., Kashirsky A. V. Iron indicators in the umbilical blood of premature children born using IVF technology. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 66–71. doi: 10.48612/agmu/2023.18.1. 66-71. (In Russ.).

Введение. Как известно, железу в организме отводится одна из ключевых ролей в обмене веществ, поддержании роста и развития человека. В связи с этим столь важному микроэлементу всегда уделялось и продолжает уделяться внимание исследователей и врачей. Мониторинг уровня железа, в частности сывороточного железа в крови и показателей гемограммы, является жизненно необходимым, а поддержание обмена этого металла в рамках референтных значений приоритетным для организма.

Дефицит железа может проявляться по-разному, начиная от микросимптомов и заканчиваясь патологией. Вместе с тем перенасыщение организма железом также приводит к ряду негативных последствий. Следовательно, поддержание гомеостаза железа в рамках физиологических норм является основополагающим элементом при терапии многих заболеваний [1].

Поступление железа к плоду от матери в большей степени происходит в третьем триместре беременности. Соответственно, доношенный ребенок должен получить в полном объеме запасенный для него запас данного металла. Однако недоношенный ребенок в этом смысле обделен, поскольку преждевременные роды прерывают данный процесс. Как результат – запасы железа ребенка напрямую зависят от его гестационного возраста и массы тела при рождении [2].

Использование современных методов искусственного оплодотворения поставило перед исследователями новые задачи. Выявление особенностей в развитии детей, зачатых методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), способствует поиску научных решений и объяснений, дополнительных исследований и анализа результатов [3]. В этом плане метаболизм железа представляет особый интерес, поскольку сравнительный анализ факторов, участвующих в обмене этого металла у доношенных детей, рожденных по технологии ЭКО и после естественного зачатия, может различаться, а исследования такого рода способствовать повышению качества оказания помощи детям.

Цель: изучить показатели метаболизма железа у доношенных детей, зачатых по технологии ЭКО, и детей, рожденных после естественного зачатия.

Материалы и методы исследования. В работе использованы клинический, биохимический и статистический методы. Определены основные показатели гемограммы и феррокинетики у 20 детей, зачатых естественным способом, и у 18 детей, рожденных по технологии ЭКО. Гестационный возраст детей колебался от 37 до 42 недель беременности.

Уровень сывороточного железа в крови был изучен следующим образом. Белки сыворотки осаждали с помощью 20 % трихлоруксусной кислоты и отделяли методом центрифугирования. Железо в

надосадочной жидкости оценивали колориметрически с использованием 2,2'-дипиридила; считывание оптической плотности при 525 нм производили на спектрофотометре UV-V (UV-VIS PB 2201). Количество присутствующего железа считывалось по ранее построенной стандартной кривой.

Общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС) определяли в лабораторных условиях биохимическим методом. К 1,0 мл сыворотки добавляли 0,1 мл цитрата железа(III)-аммония, содержащего 5 мкг железа. Через 10 мин добавляли 0,5 г ионообменной смолы Amberlite I.R.A. 410. Далее добавляли веронал-мединаловый буфер (pH = 7,5) и центрифугировали. В 4,0 мл супернатанта добавляли 2,2'-дипиридил и считывали оптическую плотность при 525 нм.

Концентрацию ферритина и растворимого рецептора трансферрина изучали с помощью набора реактивов фирмы «Monobind Inc.» (США), предназначенных для проведения количественного иммуноферментного анализа [4].

При расчете ферритинового индекса использовали формулу $sTfR/\log_{10}FeR$, где sTfR – растворимый рецептор трансферрина (мг/л), FeR – ферритин (нг/мл) [4].

Процент насыщения трансферрина (TS%) или процентное содержание трансферрина, связанного с ионами железа, определяли путем деления концентрации сывороточного железа на ОЖСС и умножения результата на 100 [4].

Соотношение протопорфирина цинка/гем (ZnPP/H) исследовали в цельной крови после промывки фосфатно-солевым буфером с использованием гематофлуориметра AVIV ZPP, модель 206D («AVIV Biomedical», США) [5]. Кровь немедленно тестировали на гемоглобин с помощью автоматического счетчика Культера и на ZnPP с помощью гематофлуориметра AVIV ZPP (модель 206 D, «AVIV Biomedical», США). Значения ZPP были измерены в мкг/дл и преобразованы в мкмоль/моль гема (отношение ZnPP/H) путем расчета по следующему уравнению [5] $ZnPP/H \text{ ratio} = \mu\text{mol of ZnPP} = \mu\text{g of ZnPP mol of heme g of Hgb} \times 25,8$.

Статистические расчеты результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение. По итогам проведенного исследования получены данные, представленные в таблице.

Таблица. Показатели обмена железа у доношенных детей
Table. Indicators of iron metabolism in full-term infants

Показатели обмена железа	Доношенные дети, зачатые естественным путем	Доношенные дети, зачатые путем ЭКО	p
Гемоглобин (г/дл)	16,33 ± 0,71	17,03 ± 0,82	p ≥ 0,05
Железо (мкмоль/л)	26,09 ± 0,68	25,24 ± 0,50	p ≥ 0,05
ОЖСС (мкмоль/л)	42,00 ± 0,26	41,20 ± 0,34	p ≥ 0,05
Ферритин (мкг/л)	175,73 ± 11,63	177,04 ± 11,21	p ≥ 0,05
Растворимый рецептор трансферрина (мг/л)	7,91 ± 0,28	7,82 ± 0,31	p ≥ 0,05
Индекс ферритина	3,72 ± 0,28	4,03 ± 0,36	p ≥ 0,05
Насыщение трансферрина (%)	61,18 ± 4,11	61,77 ± 5,3	p ≥ 0,05
Соотношение протопорфирина цинка / гем (мкмоль/моль)	79,99 ± 2,77	81,23 ± 6,1	p ≥ 0,05

Примечание: p – достоверность различий показателей доношенных детей, рожденных в результате процедуры ЭКО, и доношенных детей, зачатых естественным путем

Note: p – significance of differences between the indicators of full-term children born as a result of the IVF procedure and full-term children conceived naturally

Как видно из таблицы, выявлено отсутствие достоверных различий между показателями гемоглобина (Hb) в двух исследуемых группах. У доношенных детей, рожденных после естественного зачатия, уровень Hb был равен 16,33 ± 0,71 г/дл, что было сопоставимо с группой доношенных детей, рожденных в результате процедуры ЭКО, где уровень Hb составил 17,03 ± 0,82 г/дл.

Результаты изучения ОЖСС также значимо не отличались в двух группах и составили 42,00 ± 0,26 мкмоль/л и 41,20 ± 0,34 мкмоль/л, соответственно, у детей, зачатых естественным путем и в результате ЭКО.

Уровень сывороточного железа был сопоставим в исследуемых группах (у доношенных детей, зачатых естественным путем, – 26,09 ± 0,68 мкмоль/л, у детей, зачатых путем ЭКО – 25,24 ± 0,50 мкмоль/л). Статистические расчеты достоверности различий в двух группах детей выявляют отсутствие значимой

разницы у доношенных детей, рожденных в результате естественного зачатия, и у доношенных детей, рожденных в результате процедуры ЭКО, в отношении изученного показателя крови. Необходимо отметить, что полученные данные по литературным источникам соотносятся с результатами других исследователей, по отношению к детям, зачатым естественным путем, и, кроме того, напрямую коррелируют с гестационным возрастом [6].

Исследования уровня ферритина у доношенных детей, зачатых естественным способом, показали значения $175,73 \pm 11,63$ мкг/л, у детей, прошедших процедуру ЭКО, – $177,04 \pm 11,21$ мкг/л. Оценка полученных данных не выявила статистически значимых различий и совпала с результатами, полученными другими исследователями [6]. Кроме того, выявлено, что концентрация ферритина в сыворотке крови увеличивалась с гестационным возрастом.

Показатели растворимого рецептора трансферрина (sTfR) в зависимости от вида зачатия также представлены в таблице (уровень sTfR у доношенных детей, зачатых естественным путем и в результате процедуры ЭКО, составил, соответственно, $7,91 \pm 0,28$ и $7,82 \pm 0,31$ мг/л. Следует заметить, что у взрослого контингента значения sTfR находятся в рамках 1,0–2,7 мг/л [7], что несоизмеримо ниже полученных данных. В доступной литературе последних лет приведены сведения об уровне sTfR у детей, которые не отражают единой концепции. Так, например, S. Mesman с соавторами [8] не выявили корреляции между гестацией и уровнем sTfR. S. Banerjee [9] и G. Nay [10] определили более высокие значения sTfR в пуповинной крови нежели у взрослых.

При расчете ферритинового индекса (sTfR/log₁₀ Ферритин) получены данные, показывающие, что у доношенных детей ферритиновый индекс равен $3,72 \pm 0,28$ и $4,03 \pm 0,36$ мг/л в зависимости от способа зачатия, а различия статистически не достоверны. Другими словами, проведенные исследования не выявили различия в данном показателе в исследуемых группах.

Что касается коэффициента насыщения трансферрина железа, то его уровень увеличивался с гестационным возрастом и статистически значимо превышал значения у взрослых. Однако не отмечалось взаимосвязи между способом зачатия ребенка и уровнем насыщения трансферрина. У доношенных детей, зачатых естественным путем, данный показатель определен на значении $61,18 \pm 4,11\%$, а у доношенных детей, рожденных в результате вспомогательных технологий, – $61,77 \pm 5,30\%$.

Показатель соотношения протопорфирин цинка/гемм (ZnPP/H) недостаточно часто используется в исследованиях метаболизма железа, хотя данный коэффициент является весьма чувствительным показателем железодефицитного эритропоэза. Цинк способен замещать железо при его дефиците. В связи с этим показатель протопорфирин цинка демонстрирует неполное включение железа в протопорфирин. Отношение ZnPP/H является более чувствительным показателем, нежели уровень гемоглобина или ферритина плазмы. Кроме того, отношение ZnPP/H может применяться для контроля терапии железом. По результатам проведенного исследования у доношенных детей уровень ZnPP /H составляет $79,99 \pm 2,77$ мкмоль/моль в группе детей, зачатых естественным путем, и $81,23 \pm 6,10$ мкмоль/моль у детей, рожденных с помощью метода ЭКО. Однако статистически значимых различий выявлено не было.

Закключение. Перед оценкой полученных показателей представленного исследования было проведено их сравнение с литературными данными у детей, рожденных после естественного зачатия. Выяснилось, что полученные результаты соответствуют референтным значениям, используемым в других исследованиях [6]. Таким образом, применяемые в работе методы изучения метаболизма железа вполне приемлемы и отражают современные биохимические подходы. Следовательно, можно достоверно оценивать различия в обмене железа у доношенных детей, рожденных по процедуре экстракорпорального оплодотворения, и у доношенных детей, рожденных в результате естественного зачатия. Однако в результате статистической обработки данных статистически достоверных различий выявлено не было.

Вышеизложенное позволило сделать вывод об отсутствии статистически значимого влияния метода экстракорпорального оплодотворения на метаболизм железа и факторы феррокинетики у доношенных новорожденных детей, зачатых данным методом.

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. Wang Y., Yu L., Ding J., Chen Y. Iron Metabolism in Cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 27, no. 20. P. 95–107.
2. Haga P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity // *Acta Paediatrica*. 1980. Vol. 69. P. 637.
3. Bergh C., Wennerholm U.-B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology // *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2020. Vol. 125, no. 2. P. 152–157.
4. Chen C. M., Mu S. C., Shih C. K., Chen Y. L., Tsai L. Y., Kuo Y. T., Cheong I. M., Chang M. L., Chen Y. C., Li S.-C. Iron Status of Infants in the First Year of Life in Northern Taiwan // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, no. 1. P. 139–151.
5. Shao J., Richards B., Kaciroti N., Zhu B., Clark K. M., Lozoff B. Contribution of iron status at birth to infant iron status at 9 months : data from a prospective maternal-infant birth cohort in China // *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021. Vol. 75, no. 2. P. 364–372.
6. Qian Y., Ying X., Wang P., Lu Z., Hua Y. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes // *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019. Vol. 300, no. 3. P. 531–543.
7. Ratnaningsih T., Sukirto N. W., Wahyuningsih A. T. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) Identifies Iron Deficiency Anemia (IDA) in Pulmonary Tuberculosis Patients // *Acta Medica Indonesiana*. 2020. Vol. 52, no. 4. P. 334–343.
8. Mesman S., Bakker R., Smidt M. Tcf4 is required for correct brain development during embryogenesis // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2020. Vol. 106, no. 3. P. 103502–103517.
9. Banerjee S., Fernandez R., Fox G., Goss K., Mactier H., Reynolds P. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm infants : United Kingdom national consensus // *Pediatric Research*. 2019. Vol. 86, no. 1. P. 12–14.
10. Hay G., Refsum H., Whitelaw A., Melbye E. L., Haug E., Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 y of life // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007. Vol. 86, no. 1. P. 64–73.

References

1. Wang Y., Yu L., Ding J., Chen Y. Iron Metabolism in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 27 (20): 95–107.
2. Haga P. Plasma ferritin concentrations in preterm infants in cord blood and during the early anaemia of prematurity. *Acta Paediatrica*. 1980; 69 (3): 637–641.
3. Bergh C., Wennerholm U.-B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2020; 125 (2): 152–157.
4. Chen C. M., Mu S. C., Shih C. K., Chen Y. L., Tsai L. Y., Kuo Y. T., Cheong I. M., Chang M. L., Chen Y. C. Iron Status of Infants in the First Year of Life in Northern Taiwan. *Nutrients*. 2020; 12 (1): 139–151.
5. Shao J., Richards B., Kaciroti N., Zhu B., Clark K. M., Lozoff B. Contribution of iron status at birth to infant iron status at 9 months: data from a prospective maternal-infant birth cohort in China. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2021; 75 (2): 364–372.
6. Qian Y., Ying X., Wang P., Lu Z., Hua Y. Early versus delayed umbilical cord clamping on maternal and neonatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300 (3): 531–543.
7. Ratnaningsih T., Sukirto N. W., Wahyuningsih A. T. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) Identifies Iron Deficiency Anemia (IDA) in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Acta Medica Indonesiana*. 2020; 52 (4): 334–343.
8. Mesman S., Bakker R., Smidt M. Tf4 is required for correct brain development during embryogenesis. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2020; 106 (3): 103502–103517.
9. Banerjee S., Fernandez R., Fox G., Goss K., Mactier H., Reynolds P. Surfactant replacement therapy for respiratory distress syndrome in preterm infants: United Kingdom national consensus. *Pediatric Research*. 2019; 86 (1): 12–14.
10. Hay G., Refsum H., Whitelaw A., Melbye E. L., Haug E., Borch-Johnsen B. Predictors of serum ferritin and serum soluble transferrin receptor in newborns and their associations with iron status during the first 2 years of life. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86 (1): 64–73.

Информация об авторах

Н.П. Проватар, аспирант кафедры педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

Е.И. Каширская, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kmn2001@mail.ru.

А.А. Николаев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: chimnik@mail.ru.

А.В. Каширский, студент, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: alekseikashirski@mail.ru.

Information about the authors

N.P. Provatar, Postgraduate Student of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: provatarnatalia@gmail.com.

E.I. Kashirskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kmn2001@mail.ru.

A.A. Nikolaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: chimnik@mail.ru.

A.V. Kashirsky, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: stalker2010_99mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 20.12.2022; одобрена после рецензирования 29.12.2022; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 20.12.2022; approved after reviewing 29.12.2022; accepted for publication 27.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 519.22 (572.087 +572.512)

3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-72-80

**КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ
КАК ИНТЕГРАТОР РАЗНЫХ МЕТОДИК ОЦЕНКИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ
ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА**

*Алексей Анатольевич Семенов^{1,2}, Иван Васильевич Гайворонский^{1,2},
Владимир Владимирович Криштоп²

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

Аннотация. Воздействие внешних факторов может значительно отклонять распределение соматотипов от показателей генеральной совокупности, что принуждает исследователей подбирать наиболее подходящую схему соматотипирования из числа уже известных или конструировать свою. Абитуриенты военных вузов представляют собой частный случай таких выборок, формирующихся в результате реализации комплекса факторов, в том числе работы военно-врачебных комиссий. **Цель исследования:** с помощью кластерного анализа разработать интегративную классификацию для оценки физического развития практически здоровых лиц юношеского возраста. **Материалы и методы исследования.** Объектом исследования послужили 280 абитуриентов (234 юноши и 46 девушек), прошедших обследование специалистов в составе медицинских комиссий военных комиссариатов и признанных практически здоровыми. Проанализированы антропометрические данные: длина тела, масса тела, длина туловища, конечностей, обхватные размеры туловища и конечностей, а также компонентный состав тела. В работе использованы иерархический кластерный анализ методом Варда и коэффициент корреляции Кендала. **Результаты исследования.** С помощью кластерного анализа показателей физического развития практически здоровых лиц был выявлен значительный вклад индекса массы тела, массы, длины тела в формирование трех крупных групп, охарактеризованных как «мужской макросоматический фенотип», «мужской мезосоматический фенотип» и «женский фенотип». На основании, доли мышечной и жировой ткани, висцерального жира, дистального диаметра предплечья как показателя развития костной ткани, индекса массы тела и толщины кожно-жировой складки передней стенки живота выделены следующие подгруппы: мужской макросоматический фенотип с гиперстеническими чертами, мужской макросоматический фенотип с нормостеническими чертами, мужской мезосоматический фенотип с дигестивными чертами, мужской мезосоматический фенотип с мезотоническими чертами, мужской мезосоматический мускульный фенотип, женский мегалосомный атлетический и субатлетический фенотип, женский стенопластический фенотип. **Заключение.** Использованный статистический подход позволяет сменить классическую парадигму поиска универсальной методики соматотипирования на создание алгоритмов компиляции хорошо известных схем оценки физического развития в выделенных группах населения.

Ключевые слова: физическое развитие, соматотипирование, кластерный анализ, курсанты военных вузов

Для цитирования: Семенов А. А., Гайворонский И. В., Криштоп В. В. Кластерный анализ как интегратор разных методик оценки физического развития практически здоровых лиц юношеского возраста // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 72–80. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-72-80.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**CLUSTER ANALYSIS AS AN INTEGRATOR OF DIFFERENT TECHNIQUES FOR
ASSESSING THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF HEALTHY ADOLESCENTS**

* © Семенов А.А., Гайворонский И.В., Криштоп В.В., 2023

Abstract. The influence of external factors can significantly deviate the distribution of somatotypes from the indicators of the general population, which makes researchers select the most suitable scheme of somatotyping from the already known ones or construct their own. Applicants of military universities are a particular case of such samples, formed as a result of a complex of factors, including the work of military medical commissions. **The aim** was to use cluster analysis to develop an integrative classification for assessing the physical development of practically healthy adolescents. **Materials and methods.** The object of the study was 280 applicants (234 boys and 46 girls), who were examined by specialists in the medical commissions of military commissariats and were considered to be practically healthy. Anthropometric data were analyzed: body length, body weight, length of the torso, limbs, girth dimensions of the torso and limbs, as well as body component composition. Hierarchical cluster analysis by the Ward method and Kendall's correlation coefficient were used in the study. **Results.** By means of cluster analysis of the physical development indicators of the virtually healthy individuals, we identified a significant contribution of body mass index, weight, body length in the formation of three major groups, which we characterized as: the male macrosomatic phenotype, the male mesosomatic phenotype, and the female phenotype. Based on the proportion of muscle and fat tissue, visceral fat, distal diameter of the forearm as an indicator of bone development, body mass index and thickness of the skin-fat fold of the anterior abdominal wall, the following subgroups were identified: male macrosomatic phenotype, with hypersthenic features, male macrosomatic phenotype, with normosthenic features, male mesosomatic phenotype with digestive features, male mesosomatic phenotype with mesotonic features, male mesosomatic muscle phenotype, female megalosomic athletic and subathletic phenotype, female stenoplastic phenotype. **Conclusion.** The used statistical approach allows to change the classical paradigm of searching for a universal methodology of somatotyping, to the creation of algorithms of compilation of well-known schemes of physical development evaluation in the selected population groups.

Keywords: physical development, somatotyping, cluster analysis, military cadets

For citation: Semenov A. A., Gayvoronskiy I. V., Krishtop V. V. Cluster analysis as an integrator of different techniques for assessing the physical development of healthy adolescents. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 72–80. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-72-80. (In Russ.).

Введение. Соматотипирование абитуриентов и курсантов военного вуза является нетривиальной задачей, поскольку работа призывных комиссий приводит к исключению из выборки лиц с недостаточностью питания, ожирением II–III степени, согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 04.07.2013 г. № 565 (ред. от 29.06.2022 г.) «Положения о военно-врачебной экспертизе». Это оказывает существенное влияние на распределение антропометрических характеристик в исследуемой выборке, ставя вопрос о выборе релевантной техники соматотипирования [1]. Несмотря на обилие методик, характеризующих физическое развитие, удовлетворяющего всем требованиям исследователей универсального решения не существует. Однако парадигма поиска универсальной методики сохраняется, создается большое количество схем, многие из которых не используются на практике, представляя лишь историческую и теоретическую ценность [2]. В то же время существует математически обоснованное решение для выявления классификаций, обусловленных свойствами выборки – кластерный анализ, который успешно применяется морфологами для решения широкого спектра задач [3], включая современные антропометрические исследования [4].

Цель: с помощью кластерного анализа разработать интегративную классификацию для оценки физического развития практически здоровых лиц юношеского возраста.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 280 абитуриентов, 234 юноши и 46 девушек, поступающих в военную образовательную организацию, в возрасте 17 лет, рожденных и постоянно проживающих в центральной части России. Все абитуриенты по данным военно-врачебных комиссий были признаны годными к поступлению в военный вуз. Исследование проводили в первые дни после прибытия в учебный центр, в утренние часы, до завтрака. Изучение антропометрических параметров абитуриентов проводили по единой методике и техническому исполнению. Выбор методов исследования определялся их адекватностью, безопасностью, достаточной информативностью и безвредностью в соответствии с поставленными задачами выполняемой работы. Исследование проводили с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности, гарантированных ст. 21 и 22 Конституции Российской Федерации. Антропометрические измерения осуществляли по

получившей широкое распространение в антропологии методике В.В. Бунака, которая включает в себя определение следующих параметров: масса тела (с точностью измерения до 50 г), – при помощи медицинских электронных весов (с ростомером) Soehnle 7831 («Soehnle Professional», Германия); длина тела стоя и сидя (с точностью измерения до 0,5 см), обхватные размеры (грудной клетки, талии, конечностей) с точностью измерения до 0,5 см – при помощи прорезиненной сантиметровой ленты, а также толщину кожно-жировой складки различных участков тела. Всего 45 параметров.

Все 45 исследуемых параметров, не включая пол и возраст, сформировали базу данных для кластерного анализа. Первичные данные подвергли нормализации средним (Z-нормализация): $Z = (x - x_{\text{среднее}}) / \sigma_x$, где σ_x – среднее квадратичное отклонение, x – исходное значение параметра, $x_{\text{среднее}}$ – среднее значение очередного параметра, Z – нормированное значение. Для расчета расстояния между объектами в иерархическом кластерном анализе использовали Евклидово пространство как наиболее распространенное и интуитивно понятное. Метод Варда был использован в качестве метода объединения точек-объектов в группы-кластеры на основе матрицы расстояний. Этот метод минимизирует сумму квадратов для любых двух (гипотетических) кластеров, которые могут быть сформированы на каждом шаге. На основании дендрограммы выделяли кластеры (последний уровень объединения групп) и субкластеры (предпоследний уровень). Взаимосвязанность изменений первичных данных оценивали при помощи коэффициента корреляции Кендала (τ) [5], последний считали достоверным при $p < 0,05$. Для статистических исследований применяли программу Statistica 12 («StatSoft», США). Кластеры и субкластеры характеризовали при помощи медианы, значений первого и третьего квартилей (Q1–Q3). Достоверность, межгрупповых различий определяли при помощи t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты исследования и обсуждение. В результате кластеризации сформировались три основные группы (кластера) обследованных лиц, условно обозначенные как: кластер 1, вместивший в себя 28 % выборки; кластер 2, включавший в себя 54 % выборки; кластер 3, вместивший в себя 18 % выборки (табл. 1). Несмотря на то, что в процедуре кластеризации принадлежность к женскому или мужскому полу не участвовала, первые два кластера оказались представленными исключительно юношами, в то время как кластер 3 на 92 % был представлен девушками. Выявленная закономерность подтверждает эффективность проведенного кластерного анализа и позволяет интерпретировать кластер 3 как кластер со специфическим женским фенотипом. Кластер 3 характеризовался такими типичными особенностями женского фенотипа, как большая доля жировой ткани, меньшая доля мышечной массы и меньший диаметр предплечья, свидетельствующий о меньшей костной массе.

Таблица 1. Основные антропометрические показатели и компонентный состав тела трех основных групп, выделенных при помощи кластерного анализа из массива абитуриентов военного вуза

Table 1. Main anthropometric indicators and body composition of the three main groups identified using cluster analysis from the array of military university entrants

Исследуемые параметры	Кластеры		
	1	2	3
Рост, см	182* (179–186)	177* (171–182)	167* (164–168)
Масса тела, кг	76,8* (73,4–84,9)	63,0* (59,6–69,9)	54,8* (50,2–62,4)
Мышечная масса, %	85,5 (81,5–86,9)	86,2 (84,8–87,8)	79,5* (75,3–84,4)
Жировая масса, %	10,0 (8,5–14,3)	9,3 (7,5–10,8)	16,2* (11,1–20,7)
Висцеральный жир, кг	1,2* (0,9–1,5)	0,3 (0,1–0,5)	0,7 (0,6–0,8)
Дистальный диаметр предплечья, см	8,0 (8,5–7,0)	7,0 (8,0–6,5)	6,5 (7,5–6,0)
Вода, л	66,0 (63,8–70,1)	66,5 (65,4–72,1)	61,4 (57,9–66,9)
Основной обмен, кДж	8498* (8229–9243)	7489* (6929–7987)	5893* (5503–6476)
Индекс массы тела (ИМТ)	23,5* (22,9–25,7)	21,0 (19,6–21,8)	20,8 (18,4–21,8)
Окружность грудной клетки, см	94,0* (91,0–96,5)	86,5 (83,0–89,0)	80,5 (78,0–85,0)
Толщина кожно-жировой складки передней стенки живота, см	11,0 (6,0–19,0)	6,0* (5,0–7,5)	11,5 (10,0–14,0)
Юношей в кластере, %	100	100	8
Доля человек от выборки, % (n)	28 (78)	54 (152)	18 (50)
Интерпретация	Мужской фенотип		Женский фенотип
	Признаки макросоматического типа	Признаки мезосоматического типа	
	Схема Р.К. Дорохова и В.П. Чтецова		

Примечание: * – различия с другими кластерами достоверны ($p < 0,05$)

Note: * – differences with other clusters are significant ($p < 0,05$)

Кластеры различались, прежде всего, по ИМТ, а также по медианной массе тела и росту, которые убывали согласно росту порядкового номера кластера. Первый кластер характеризовался как большей долей мышечной ткани, так и большей долей жировой ткани, висцерального жира и ИМТ. Это позволило, согласно схеме Р.К. Дорохова и В.П. Чтецова, интерпретировать кластер 1 как группу лиц с признаками макросоматического типа конституции. Соматипирование по Р.К. Дорохову проводится путем оценки трех уровней варьирования морфологических признаков. С этой целью оцениваются: габариты обследуемого и, прежде всего, длина и масса тела, компоненты тела, их выраженность и соотношение и их пропорционные особенности [6]. Согласно логике классификации Р.К. Дорохова, кластер 2, соответственно, обладал признаками мезосоматического типа. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что в исследуемой выборке абитуриентов военного вуза значительно снижено количество юношей с признаками микросоматического типа, в то время как их количество в обычной популяции составляет 34 % [7]. Значительное снижение доли лиц микросомного типа среди исследуемой выборки может быть связано со склонностью к нарушениям со стороны опорно-двигательного аппарата [8], развитию аритмий и малых аномалий развития сердца [9].

Поскольку представленное выше деление выборки на группы не позволило выявить варианты женского фенотипа и недостаточно характеризовало мужской фенотип, была использована более глубокая ступень кластеризации, включающей в себя составные элементы кластеров – субкластеры (табл. 2). Субкластеры маркировали буквами латинского алфавита.

Таблица 2. Основные антропометрические показатели и компонентный состав тела для подгрупп, выделенных при помощи кластерного анализа из массива абитуриентов военного вуза
Table 2. Main anthropometric indicators and body composition for subgroups identified using cluster analysis from the array of military university entrants

Исследуемые параметры	Кластерная структура (кластеры и субкластеры)						
	1		2			3	
	A	B	A	B	C	A	B
1	2	3	4	5	6	7	8
Рост, см	186 (180–189)	182 (179–185)	184* (182–186)	174 (170–177)	174 (170–180)	167 (166–171)	164 (164–168)
Масса, кг	91,9* (91,8–92,8)	74,6 (71,3–79,9)	71,8* (70–76,95)	61,9 (59,1–63,8)	61,2 (57,6–67,1)	62,5* (62,3–63,1)	51,4 (46,1–54,0)
Мышечная масса, %	77,6* (77,3–79,8)	85,5 (83,0–87,5)	84 (83,0–84,8)	85,9 (85,3–86,9)	89,7 (86,9–90,1)	82,0 (75,1–82,6)	77,0 (75,4–84,5)
Жировая масса, %	18,4* (16,0–18,7)	10,0 (7,9–12,6)	11,7 (10,8–12,6)	9,6 (8,4–10,1)	5,7 (5,1–8,6)	13,5 (13,0–20,8)	18,9 (11,0–20,5)
Висцеральный жир, кг	1,4 (0,6–2,2)	1,1 (0,9–1,3)	0,2 (0–0,4)	0,2 (0–0,4)	1,0* (0,8–1,2)	0,8 (0,6–1,0)	0,6 (0,4–0,8)
Дистальный диаметр предплечья, см	8,0 (7,5–8,5)	7,5 (7,0–8,0)	7,5 (7,0–8,0)	6,5 (6,0–7,0)	7,0 (6,5–7,5)	7,0 (6,5–7,5)	6,5 (6,0–7,0)
Вода, л	60,2* (59,7–61,4)	68,5 (65,6–70,4)	64,7 (64,05–65,3)	66,3 (65,8–67,0)	73,3* (70,9–74,7)	63,3 (58,3–66,2)	59,4 (57,8–66,5)
Основной обмен, кДж	9816* (9552–10050)	8422 (8196–8803)	8213* (8063–8833)	7305 (6983–7536)	7078 (6729–7776)	6849* (6351–6996)	5561 (5301–5818)
ИМТ	26,9* (25,7–28,4)	23,3 (22,1–23,5)	22,1 (20,9–22,6)	21,25 (19,2–21,6)	20,25 (19,7–21,5)	22,3* (21,6–22,7)	18,5 (18,1–19,6)
Окружность грудной клетки, см	104,5* (96,0–104,5)	92,0 (91,0–94,5)	90,0* (88,0–92,5)	84,0 (82,0–87,5)	85,5 (84,0–89,0)	85,0* (85,0–87,0)	78,5 (76,0–80,0)

1	2	3	4	5	6	7	8
Толщина кожно-жировой складки передней стенки живота, см	27,0* (23,0–37,0)	6,0 (5,0–13,0)	8,0* (6,5–9,5)	5,0 (4,5–6,0)	6,0 (5,5–7,0)	13,0 (12,0–16,0)	10,0 (9,5–12,5)
Юношей в субкластере, %	100	100	100	100	100	100	14
Доля чловек от кластера, % (n)	28 (22)	72 (56)	30 (46)	38 (57)	32 (49)	42 (21)	58 (29)
Интерпретация	Признаки гиперстенического типа	Признаки нормостенического типа	Признаки дигестивного типа	Признаки мезотонического (грудно-мышечного) типа	Признаки мускульного типа	Признаки мегалосомного, атлетического и субатлетического типов	Признаки стенопластического типа
	Классификация Чернолучского		Схема конституциональных типов Бунака		Женские конституции И.Б. Галанта		

Примечание: * – различия с другими субкластерами одного кластера достоверны ($p < 0,05$)

Note: * – differences with other subclusters of the same cluster are significant ($p < 0,05$)

Кластер 1 был сформирован двумя субкластерами. Субкластер 1А включал в себя 28 % представителей кластера 1, а субкластер В – 72 %. Эти субкластеры характеризовались одинаковым ростом, но значительно различались по другим параметрам. Окружность грудной клетки, ИМТ, доля жира и висцерального жира, толщина кожно-жировой складки передней стенки живота, как и масса тела, была выше в субкластере 1А. Субкластер 1В характеризовался более высокими значениями доли мышечной ткани и воды. Согласно литературным данным, гиперстеники обладают длинным и плотным туловищем, плечи широкие, короткой и широкой грудной клеткой, скелетные мышцы хорошо развиты [6]. Это позволило использовать классификацию Чернолучского для характеристики этих субкластеров: гиперстенический – 1А и нормостенический – 1В.

Исследуемые параметры коррелировали между собой, формируя две группы корреляций. В-первых, группа корреллопар с достоверной сильной корреляционной связью, наблюдаемой во всех исследуемых субкластерах. Это такие корреллопары, как вода (%) – доля мышечной массы ($\tau = 0,6-1,0$); вода (%) – доля жировой массы ($\tau = -0,6-1,0$); основной обмен – масса тела ($\tau = 0,8-1,0$). Второй тип корреляций специфичен для каждого субкластера.

Для субкластера 1А (гиперстенический) специфическими корреляциями стала связь между основным обменом и долей мышечной массы ($\tau = 1$, $p < 0,05$), жировой массы ($\tau = -1$, $p < 0,05$) и массой висцерального жира ($\tau = -0,8$, $p < 0,05$). Для субкластера 1А (нормостенический) специфическими корреляциями стала связь между массой и длиной тела ($\tau = 0,6$, $p < 0,05$), что указывает на пропорциональное телосложение, а также корреляция между окружностью грудной клетки и долей мышечного ($\tau = -0,6$, $p < 0,05$) и жирового компонентов ($\tau = 0,6$, $p < 0,05$).

Кластер 2 был сформирован тремя субкластерами. Субкластер 2А включал в себя 30 % представителей кластера 2, субкластер В – 38 %, а субкластер С – 32 %. Отличительной особенностью субкластера 2А стал высокий медианный рост – 184 см, к примеру медианный рост представителей субкластера 1В – 182 см. Это делает разграничение между первым и вторым кластером по росту неэффективным. С другой стороны, медианная масса тела в субкластерах 2А, 2В и 2С составляет 71,8; 61,9 и 61,2 кг. В то время как представители субкластеров 1А и 1В имеют медианную массу 91,9 и 74,6, соответственно, то есть элементы разных кластеров по массе тела не пересекаются, чего нельзя сказать про средний рост. Последнее делает межкластерную классификацию по массе тела более эффективной.

Самый высокий процент мышечной массы среди элементов кластера 2 характерен для субкластера 2С, для него же характерны самые высокие показатели воды и висцерального жира. В то же время субкластер 2С характеризуется самыми низкими показателями массы тела, ИМТ и доли жировой

массы, и толщины подкожно-жировой складки передней брюшной стенки. Субкластер А, наоборот, характеризуется высокими показателями ИМТ, массы тела, толщины подкожно-жировой складки передней брюшной стенки, доли жировой массы и дистального диаметра предплечья, а также самыми низкими показателями доли мышц. Это позволило использовать конституциональную схему В.В. Бунака [6] для характеристики этих субкластеров как дигестивный – 2А (значительное развитие костного и жирового компонента) и мускульный – 2С.

Согласно классификации В.В. Бунака, брюшной, дигестивный тип отличается конической формой грудной клетки, выпуклым животом, большим жиротложением, среднеразвитой мускулатурой. Мускульный тип имеет цилиндрическую форму грудной клетки, крепкий прямой живот, хорошо развитые мышцы, умеренное жиротложение. Грудной тип характеризуется плоской формой грудной клетки слабой мускулатурой, малым жиротложением и узкой спиной, что могло послужить снижением количества представителя этого типа в исследуемой выборке.

В субкластере 2А (дигестивном) была выявлена достоверная корреляционная связь между окружностью грудной клетки и следующими параметрами: масса тела ($\tau = 0,6$, $p < 0,05$), долей мышечной компоненты ($\tau = -0,7$, $p < 0,05$), долей жировой компоненты ($\tau = 0,7$, $p < 0,05$), основным обменом ($\tau = 0,5$, $p < 0,05$), и долей воды в теле абитуриентов военного вуза ($\tau = -0,7$, $p < 0,05$). В субкластере 2С (мускульном) окружность грудной клетки коррелировала только с массой тела ($\tau = 0,6$, $p < 0,05$), связь с жировой и мышечной компонентной была недостоверной ($p > 0,05$). Выявленные закономерности отражают принципы организации дигестивного и мускульного соматотипов [10]. В субкластере 2В специфических корреляций обнаружено не было.

Субкластер 2В наиболее близок по своим показателям к субкластеру 2С (мускульный тип). Для этих двух групп совпадают медианные значения роста, массы тела, окружности грудной клетки. Вместе с тем кластер 2В характеризуется чуть большим развитием показателей жировой ткани чем субкластер 2С (мускульный), однако эти показатели не приближаются к значениям субкластера 2А (дигестивный). Вышесказанное характерно для таких показателей, как доля жировой ткани, ИМТ. В то же время медианная толщина кожно-жировой складки передней стенки живота, висцеральный жир, дистальный диаметр плеча, доля мышечных тканей у представителей субкластера 2В меньше значений аналогичных показателей субкластера А. Вышеперечисленные факты демонстрируют черты мезотонического (грудномускульного) типа у субкластера 2В.

Кластер 3 был сформирован двумя субкластерами. Субкластер 3А включал в себя 42 % представителей кластера 3 и был представлен исключительно девушками, а субкластер 3В состоял из девушек только на 86 % и составлял 52 % от кластера 3. Отличительной особенностью субкластера 3А были высокие рост, масса тела, ИМТ, доля мышечного компонента, воды и окружность грудной клетки, что позволило отнести эти особенности к мегалосомным атлетическому и субатлетическому типам, согласно схеме И.Б. Галанта [11]. Субкластер 3В характеризовался большими показателями доли жирового компонента тела, это позволило рассматривать особенности этого субкластера как признаки стенопластического типа.

Специфическими корреляциями для субкластера 3А стала связь между длиной тела и массой тела ($\tau = 0,8$, $p < 0,05$) и основным обменом ($\tau = 0,8$, $p < 0,05$). Для субкластера 3В такими корреляционными стали ИМТ и доля мышечного компонента ($\tau = -0,65$, $p < 0,05$), ИМТ и доля жирового компонента ($\tau = 0,75$, $p < 0,05$).

Исследования других авторов, как и представленное, выявили параллелизм между результатами кластерного анализа и существующими схемами соматотипирования, такими как соматотипирование по Р.К. Дорохову и В.П. Чтецову [12], макросоматический, мезосоматический и микросоматический типы [13]. Также результаты кластерного анализа подтверждают выявленные в исследовании особенности корреляционной структуры выделенных субкластеров, отражающей их медико-биологическую интерпретацию. От правильного выбора схемы определения соматического типа человека зависит решение поставленных перед исследователем задач, например, выявление склонности к тем или иным заболеваниям или биохимические особенности метаболизма [14].

Заключение. Кластерный анализ представляет собой эффективный инструмент для интеграции уже известных схем соматотипирования с целью адаптации их к конкретной выборке, сформированной под влиянием сильных внешних факторов. Это позволяет сменить парадигму конституциологии – от поиска и разработки универсальной методики соматотипирования [15] к созданию алгоритмов компиляции наиболее успешных схем для решения специфических задач классификации конкретной выборки.

Относительно абитуриентов военных вузов наиболее эффективным оказалось деление на основании индекса массы тела, массы, длины тела и пола на мужской макросоматический фенотип,

мужской мезосоматический фенотип и женский фенотип. Вероятно, в результате работы военно-врачебных комиссий по отбору практически здоровых лиц происходит значительное снижение доли абитуриентов военного вуза микросоматического соматотипа. Последующая кластеризация на основании доли мышечной и жировой ткани, висцерального жира, дистального диаметра предплечья как показателя развития костной ткани, индекса массы тела и толщины кожно-жировой складки передней стенки живота позволяет выделить следующие подгруппы абитуриентов военного вуза, прошедших профессиональный отбор:

1. Мужской макросоматический фенотип с гиперстеническими признаками.
2. Мужской макросоматический фенотип с нормостеническими признаками.
3. Мужской мезосоматический фенотип с дигестивными признаками.
4. Мужской мезосоматический фенотип с мезотоническими признаками.
5. Мужской мезосоматический мускульный фенотип.
6. Женский мегалосомный атлетический и субатлетический фенотип.
7. Женский стенопластический фенотип.

Дальнейшие усилия авторов будут направлены на исследование особенностей адаптации к обучению в военном вузе, определение соматотипов и индивидуализацию педагогических мероприятий.

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. Гайворонский И. В., Семенов А. А., Криштоп В. В. Сравнительная гендерная характеристика физического развития абитуриентов военной образовательной организации по данным корреляционного анализа // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, № 3. С. 16–22. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-16-22.
2. Чаплыгина Е. В., Аксенова О. А., Вартанова О. Т., Нор-Аревян К.А., Евтушенко А. В. Современные представления о конституции человека и ее значение для медицины // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14640>.
3. Криштоп В. В. Оценка морфометрических характеристик структурно-функциональных элементов щитовидной железы при влиянии динамической и статической физических нагрузок с применением комплекса статистических методик // Успехи современного естествознания. 2006. № 5. С. 26–30.
4. Dehesa-Santos A., Iber-Diaz P., Iglesias-Linares A. Genetic factors contributing to skeletal class III malocclusion : a systematic review and meta-analysis // Clin. Oral. Investig. 2021. Vol. 25, no. 4. P. 1587–1612. doi: 10.1007/s00784-020-03731-5.
5. Chrishtop V. V., Tomilova I. K., Romyantseva T. A. Mikhaylenko E. V., Avila-Rodriguez M. F., Mikhaleva L. M., Nikolenko V. N., Somasundaram S. G., Kirkland C. E., Bachurin S. O., Aliev G. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion // Molecular Neurobiology. 2020. Vol. 57, no. 7. P. 3014–3026. doi: 10.1007/s12035-020-01930-5.
6. Ткачук М. Г., Олейник Е. А., Дюсенова А. А. Спортивная морфология : учебник / НГУ им. П. Ф. Лесгафта. СПб., 2019. 290 с.
7. Козлова, А. П., Суботьялов М. А. Морфофункциональные особенности мальчиков в зависимости от соматотипа // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2021. Т. 7 (73), № 1. С. 75–82.
8. Чаплыгина Е. В., Сикоренко Т. М. Особенности соматотипа детей с идиопатическим сколиозом // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010. № 6–1 (76). С. 113–117.
9. Галактионова М. Ю. Индивидуально-типологическая характеристика нарушений ритма и проводимости сердца у детей // Вестник СурГУ. Медицина. 2012. № 4 (14). С. 16–20.
10. Пашкова И. Г., Гайворонский И. В., Никитюк Д. Б. Соматотип и компонентный состав тела взрослого человека. СПб. : СпецЛит, 2019. 159 с.

11. Сакибаев К. Ш., Никитюк Д. Б., Нуруев М. К., Кошунбаев А. М., Сакибаева А. К., Асанбек К. К., Эргешова А. М., Максимова К. З. Конституциональные группы у женщин кыргызской популяции // Клинико-морфологические аспекты фундаментальных и прикладных медицинских исследований : мат-лы международной научной конференции (Воронеж, 19 марта 2021 г.) / редколлегия : Н. Т. Алексеева [и др.]. Воронеж : Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2021. С. 197–203.
12. Казакова Т. В., Колоскова Т. П., Фелелова Ю. А. Использование кластерного анализа в изучении общей Конституции юношей // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т. 18, № 2. С. 116–118.
13. Зайцев А. А. Соматодиагностика и кластерный анализ в подготовке футболистов тренировочных групп // Современные тенденции развития теории и методики физической культуры, спорта и туризма : мат-лы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Малаховка, 23–24 мая 2019 г.) / Министерство спорта Российской Федерации, Московская государственная академия физической культуры, Союз биатлонистов России. Малаховка : Московская государственная академия физической культуры, 2019. С. 134–138.
14. Демкин А. Д., Овчинников Д. В., Юсупов В. В., Кравченко Ю. В., Фетцова Л. Н. Психологические особенности медицинского персонала и курсантов (студентов) в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 2. С. 55–60.
15. Гайворонский И. В. Нормальная анатомия человека : учебник для медицинских вузов. СПб. : СпецЛит, 2003. 560 с.

References

1. Gaivoronsky I. V., Semenov A. A., Crishtop V. V. Comparative gender characteristics of physical development of applicants of military educational organization according to correlation analysis data. Zhurnal anatomii i gistopatologii = Journal of Anatomy and Histopathology. 2022; 11 (3): 16–22. doi: 10.18499/2225-7357-2022-11-3-16-22. (In Russ.).
2. Chaplygina E. V., Aksenova O. A., Vartanova O. T., Nor-Arevyan K.A., Yevtushenko A.V. Modern ideas about the human constitution and its significance for medicine. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education. 2014; (5). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=14640>. (In Russ.).
3. Kryshtop V. V. Assessment of morphometric characteristics of structural and functional elements of the thyroid gland under the influence of dynamic and static physical exertion using a set of statistical techniques. Uspekhi sovremennoego estestvoznaniya = Successes of modern natural science. 2006; (5): 26–30. (In Russ.).
4. Dehesa-Santos A, Iber-Diaz P, Iglesias-Linares A. Genetic factors contributing to skeletal class III malocclusion: a systematic review and meta-analysis. Clin. Oral. Investig. 2021; 25 (4): 1587–1612. doi: 10.1007/s00784-020-03731-5.
5. Khrishtop V. V., Tomilova I. K., Rummyantseva T. A., Mikhaylenko E. V., Avila-Rodriguez M. F., Mikhaleva L. M., Nikolenko V. N., Somasundaram S. G., Kirkland C. E., Bachurin S. O., Aliev G. The Effect of Short-Term Physical Activity on the Oxidative Stress in Rats with Different Stress Resistance Profiles in Cerebral Hypoperfusion. Molecular Neurobiology. 2020; 57 (7): 3014–3026. doi: 10.1007/s12035-020-01930-5.
6. Tkachuk M. G., Oleinik E. A., Dyusenova A. A. Sports morphology. Textbook: NSU named after P.F. Lesgaft, Saint Petersburg, 2019. 290 p. (In Russ.).
7. Kozlova A. P., Subotyalov M. A. Morphofunctional features of boys depending on the somatotype. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Himiya = Scientific notes of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry. 2021; 7 (73), (1): 75–82. (In Russ.).
8. Chaplygina E. V., Sikorenko T. M. Features of the somatotype of children with idiopathic scoliosis. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2010; (6-1(76)): 113–117. (In Russ.).
9. Galaktionova M. Yu. Individual typological characteristics of heart rhythm and conduction disorders in children. Vestnik SurGU. Medicina = Bulletin of SurGU. Medicine. 2012; (4(14)): 16–20. (In Russ.).
10. Pashkova, I. G., Gaivoronsky I. V., Nikityuk D. B. Somatotype and component composition of the adult human body. Saint Petersburg: “SpetsLit”; 2019. 159 p.
11. Sakibaev K. Sh., Nikityuk D. B., Nuruev M. K., Koshunbaev A. M., Sakibaeva A. K., Asanbek K. K., Ergeshova A. M., Maksimova K. Z. Constitutional groups in women of the Kyrgyz population. Clinical and morphological aspects of fundamental and applied medical research: Materials of the International scientific conference, Voronezh, March 19, 2021 / Editorial Board: N.T. Alekseeva [et al.]: Voronezh: Publishing and Printing Center “Scientific Book”; 2021: 197–203. (In Russ.).
12. Kazakova, T. V., Koloskova T. P., Fefelova Yu. A. The use of cluster analysis in the study of the general constitution of young men. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij = Bulletin of New Medical Technologies. 2011; 18 (2): 116–118. (In Russ.).
13. Zaitsev A. A. Somatodiagnostics and cluster analysis in the preparation of football players of training groups. Modern trends in the development of theory and methodology of physical culture, sports and tourism: materials of the III All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Malakhovka, May 23-24, 2019 / Ministry of Sports of the Russian Federation, Moscow State Academy of Physical Culture, Russian Biathlon Union. Malakhovka: Moscow State Academy of Physical Culture; 2019. 134–138. (In Russ.).

14. Demkin A. D., Ovchinnikov D. V., Yusupov V. V., Kravchenko Yu. V., Fettsova L. N. Psychological features of medical personnel and cadets (students) in an unfavorable epidemiological situation *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* = News of the Russian Military Medical Academy. 2020; 39 (2): 55–60. (In Russ.).

15. Gaivoronsky I. V. Normal human anatomy: Textbook for medical universities. Saint Petersburg: SpetsLit; 2003. 560 p. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Семенов, кандидат медицинских наук, докторант Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; доцент кафедры морфологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: semfeodosia82@mail.ru.

И.В. Гайворонский, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; заведующий кафедрой морфологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru.

В.В. Криштон, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: chrishtop@mail.ru.

Information about the authors

A.A. Semenov, Cand. Sci. (Med.), doctoral student, S.M. Kirov Military Medical Academy; Associate Professor of Department, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: semfeodosia82@mail.ru.

I.V. Gayvoronskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, S.M. Kirov Military Medical Academy; Head of Department, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru.

V.V. Krishtop, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: chrishtop@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 18.11.2022; одобрена после рецензирования 05.12.2022; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 18.11.2022; approved after reviewing 05.12.2022; accepted for publication 27.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 617.741-053.9-08

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-81-87

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ В ПОПУЛЯЦИИ
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ЖИТЕЛЕЙ АСТРАХАНИ**

*Мехер Скандрани, Лия Шамильевна Рамазанова, Хазем Алуи,
Рахим Зерифханович Шамратов, Мария Вячеславовна Плосконос
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель исследования: изучить распространенность диабетической ретинопатии в популяции жителей города Астрахани больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. **Материалы и методы.** Изучена медицинская документация 1 111 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, находившихся на лечении в офтальмологическом и эндокринологических отделениях Александрo-Мариинской областной клинической больницы г. Астрахань в период с января по август 2022 года. Обследование всех больных осуществляли с помощью стандартных клинических, лабораторных, инструментальных методов обследования. **Результаты исследования.** За последние годы заболеваемость сахарным диабетом среди взрослого населения Астрахани выросла более чем в 2 раза. Из 1 111 обследованных пациентов у 185 (16,7 %) больных был выставлен диагноз «Сахарный диабет 1 типа», у остальных 926 (83,3 %) человек – «Сахарный диабет 2 типа». Диагноз «Диабетическая ретинопатия» различной степени тяжести был установлен у 77 (41,6 %) из 185 обследованных пациентов с сахарным диабетом 1 типа и у 665 (71,8 %) из 926 – с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, на фоне роста заболеваемости сахарным диабетом наблюдается тенденция к снижению частоты выявления диабетической ретинопатии среди взрослого населения Астрахани, что можно объяснить широким применением не только трансретинальной лазерной фотокоагуляции и витрэктомии, но и новых методов мониторингования уровня глюкозы в крови, гипертонии и липидов сыворотки у подобных пациентов. **Заключение.** Диабетическая ретинопатия является высокоспецифичным сосудистым осложнением сахарного диабета 1, и 2 типов. Распространенность ретинопатии тесно связана с продолжительностью заболевания диабетом. Почти все пациенты с сахарным диабетом 1 типа и более 60 % пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 20 лет с момента начала заболевания имеют некоторую степень ретинопатии. Лучшим методом скрининга диабетической ретинопатии является расширенное обследование глаз, проводимое офтальмологом. Современные офтальмологические методы диагностики и лечения могут предотвратить или отсрочить начало диабетической ретинопатии, а также предотвратить потерю зрения у значительной части пациентов с указанной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, анализ заболеваемости, макулярный отек, новые методы лечения

Для цитирования: Скандрани Мехер, Рамазанова Л. Ш., Алуи Хазем, Шамратов Р. З., Плосконос М. В. Распространенность диабетической ретинопатии в популяции больных сахарным диабетом жителей Астрахани // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 81–87. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-81-87.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**PREVALENCE OF DIABETIC RETINOPATHY IN THE POPULATION
OF PEOPLE WITH DIABETES IN ASTRAKHAN**

* © Скандрани Мехер, Рамазанова Л.Ш., Алуи Хазем, Шамратов Р.З., Плосконос М.В., 2023

Abstract. The purpose of the study: analysis of examination and treatment data of patients with diabetic retinopathy in the adult population of the city of Astrakhan. **Materials and methods.** The medical records of 1111 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus who were treated in the ophthalmological and endocrinological departments of the Aleksandro-Mariinsky Regional Clinical Hospital from January to August 2022 were studied. All patients were examined using standard clinical, laboratory, and instrumental examination methods. **Research results.** According to our data, in recent years, the incidence of diabetes mellitus among the adult population of Astrakhan has more than doubled. Of the 1111 examined patients, 185 were diagnosed with type 1 diabetes mellitus (16,7 %), and the remaining 926 patients were diagnosed with type 2 diabetes (83,3 %). The diagnosis of diabetic retinopathy of varying severity during the examination of patients with diabetes mellitus was established in 77 out of 185 examined patients with diabetes mellitus type 1 (41,6 %) and in 665 out of 926 with diabetes mellitus type 2 (71,8 %). Thus, against the background of an increase in the incidence of diabetes, there is a tendency to reduce the incidence of diabetic retinopathy among the adult population of Astrakhan, which can be explained not only by the widespread use of transretinal laser photocoagulation and vitrectomy, but also by new methods for monitoring blood glucose, hypertension and serum lipids. **Conclusion.** Diabetic retinopathy is a highly specific vascular complication of both type 1 and type 2 diabetes mellitus. The prevalence of retinopathy is closely related to the duration of diabetes. After 20 years of diabetes, almost all patients with type 1 diabetes and more than 60 % of patients with type 2 diabetes have some degree of retinopathy. The best screening method for diabetic retinopathy is an extended eye examination performed by an ophthalmologist. Modern ophthalmic diagnostic and treatment methods can prevent or delay the onset of diabetic retinopathy, as well as prevent vision loss in a significant proportion of diabetic patients.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, incidence analysis, macular edema, new methods of treatment

For citation: Skandrani Mekher, Ramazanova L. Sh., Alui Khazem, Shamratov R. Z., Ploskonos M. V. Prevalence of diabetic retinopathy in the population of people with diabetes in Astrakhan. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 81–87. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-81-87. (In Russ.).

Введение. В основе заболевания сахарным диабетом (СД) лежит дефицит гормона инсулина. Для СД 1 типа характерна абсолютная инсулиновая недостаточность на фоне поражения β -клеток в поджелудочной железе. При СД 2 типа наблюдается относительный дефицит, при котором отмечается инсулинорезистентность и неспособность инсулина взаимодействовать с клетками-мишенями. Для обоих случаев СД характерна гипергликемия, микро- или макрососудистые ангиопатии и нарушение всех видов обмена веществ [1, 2].

В настоящее время СД входит в тройку самых распространенных неинфекционных заболеваний вслед за сердечно-сосудистыми и онкологическими. По данным 2019–2020 гг., в Российской Федерации этим заболеванием страдают более 3 млн человек. Согласно статистическим данным, ежегодная смертность от СД в мире составляет 4,6 млн больных, количество ежегодных ампутаций нижних конечностей превышает 1 млн, более 600 тыс. пациентов становятся инвалидами по зрению [1, 3].

Среди различных сосудистых осложнений СД наиболее значимым по последствиям считается диабетическая ретинопатия (ДР) – поражение сетчатки глаза, приводящее к полной слепоте. ДР относится к длительно протекающим сосудистым осложнениям СД, заканчивающимся тяжелой инвалидизацией и слепотой [4, 5]. По литературным данным, факторами, влияющими на возникновение и распространение ДР, являются: тип СД и длительность заболевания, степень компенсации СД, артериальное давление больного, наличие нефропатии или дислипидемии, концентрация холестерина и гликированного гемоглобина в крови [3, 4].

ДР при СД встречается у 10–90 % пациентов и, по некоторым данным, этот показатель бывает еще выше. При СД 2 типа в 15–40 % случаев точное время начала заболевания, как правило, неизвестно. Доказан факт роста частоты ДР в возрастной группе 50–70 лет, однако она резко снижается в группе пациентов 80 лет и выше.

Что касается гендерных различий в частоте ДР, то пик заболевания у мужчин приходится на 50-летний возраст, у женщин – на 45 лет.

Среди трех стадий ДР, поражающих глаза (непролиферативная, препролиферативная и

пролиферативная), последняя является самой тяжелой и чаще встречается при СД 1 типа, чем при СД 2 типа. Так, у пациентов со стажем СД 2 типа в 20 лет от начала диабета пролиферативная ДР имела место только у 20 % больных, а среди больных СД 1 типа встречалась в 3 раза чаще (60 %) [4, 6].

ДР начинается с повышенной проницаемости капилляров и окклюзии сосудов сетчатки. Считается, что при пролиферативной ДР рост новых сосудов происходит в результате высвобождения фактора роста эндотелия сосудов в полость стекловидного тела в ответ на ишемию, что облегчает процесс ангиогенеза и макулярного отека [6, 7, 8].

Поэтому лучшим способом диагностировать или даже предотвратить возникновение ДР должно стать регулярное скрининговое обследование пациентов с СД [7, 8]. Применение современных методов лечения позволяет предотвратить или отсрочить начало ДР и скорректировать терапию ретинопатии у пациентов с СД, включая лазерную фотokoагуляцию диабетического макулярного отека и неоваскуляризации сетчатки [9, 10].

Цель: изучить распространенность диабетической ретинопатии в популяции жителей города Астрахани больных сахарным диабетом 1 и 2 типа.

Материалы и методы исследования. Изучена медицинская документация 1 111 пациентов с СД 1 и 2 типа, находившихся на лечении в офтальмологическом и эндокринологическом отделениях Александрo-Мариинской областной клинической больницы (АМОКБ) в период с января по август 2022 года. Все обследованные больные наблюдались у врачей-терапевтов и эндокринологов.

Обследование всех больных осуществляли с помощью стандартных клинических, лабораторных, инструментальных методов. К специальным методам офтальмологического обследования пациентов относятся визиометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия. Из других методов исследования глазного дна применяли оптическую когерентную томографию с последующей электронной записью и архивацией данных. Диагноз ДР выставляли на основе классификации, предложенной E. Kohner и M. Porta (1991), в которой выделяют три основные формы ДР: непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную [11].

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета статистического анализа данных, входящего в комплект офиса Microsoft Excel 2020, и представлены в таблицах [12].

Результаты исследования и их обсуждение. При сопоставлении полученных данных с января по август 2022 г. с данными по числу заболевших СД на начало аналогичного периода 2021 г. было установлено, что показатель обследованных в офтальмологическом центре АМОКБ вырос почти в 2 раза. Установлено, что из 1111 обследованных пациентов у 185 (16,7 %) был выявлен СД 1 типа, а у подавляющего большинства больных имелся СД 2 типа – 926 (83,3 %) человек.

Результаты изучения некоторых статистических показателей у пациентов, находившихся на лечении в офтальмологическом и эндокринологическом отделениях АМОКБ, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных с СД 1 и 2 типа по полу и возрасту
Table 1. Distribution of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus by sex and age

Признак	СД 1 типа	СД 2 типа
Количество пациентов, n (%)	185 (16,7)	926 (83,3)
Пациенты мужского пола, n (%)	65 (35,1)	400 (43,2)
Пациенты женского пола, n (%)	120 (64,9)	526 (56,8)
Возраст, лет	от 18 до 42	от 26 до 87
Средний возраст, лет	31,4 ± 4,6	62,7 ± 8,9

Установлено, что средний возраст в группе пациентов с СД 1 типа был 31,4 ± 4,6 лет, а в группе пациентов с СД 2 типа – 62,7 ± 8,9 лет, различие между сравниваемыми группами статистически достоверно ($p = 0,002$).

Диагноз ДР различной степени тяжести при обследовании пациентов с СД был установлен у 77 (41,6 %) из 185 обследованных пациентов с СД 1 типа и у 665 (71,8 %) человек из 926 – с СД 2 типа. В таблице 2 представлены результаты изучения частоты выявления ДР в зависимости от продолжительности заболевания СД 1 и 2 типов.

Таблица 2. Частота выявления ДР в зависимости от продолжительности заболевания СД 1 и 2 типов
Table 2. Frequency of detection of DR depending on the duration of type 1 and type 2 diabetes mellitus

Продолжительность заболевания СД (лет)	СД 1 типа		СД 2 типа	
	Всего, n (%)	С ретинопатией, n (%)	Всего, n (%)	С ретинопатией, n (%)
От 0 до 5 лет	49 (26,5)	2 (4,1)	110 (11,9)	29 (26,3)
От 5 до 10 лет	57 (30,8)	15 (26,3)	135 (14,6)	70 (51,9)
От 10 до 15 лет	53 (28,6)	37 (69,8)	159 (17,2)	114 (71,7)
От 15 до 20 лет	20 (10,8)	18 (90,0)	204 (22,0)	167 (81,9)
От 20 лет и более	6 (3,3)	5 (83,3)	318 (34,3)	285 (89,6)
Всего больных:	185 (100)	77 (41,6%)	926 (100)	665 (71,8)

Известно, что фактором, определяющим начало и степень прогрессирования ДР, является срок от начала заболевания СД у пациента. В результате исследования показано, что в группе пациентов с СД 1 типа у 16,9 % была обнаружена непролиферативная ДР, а у остальных 83,1 % – препролиферативная ДР, пролиферативная у них отсутствовала. В группе пациентов с СД 2 типа у 57,6 % была зафиксирована непролиферативная, у 23,9 % – препролиферативная, у 18,5 % – пролиферативная ДР (табл. 3).

Таблица 3. Степень тяжести ДР у пациентов с СД 1 и 2 типов
Table 3. Severity of diabetic retinopathy in patients with type 1 and type 2 diabetes

Тип ДР	СД 1 типа	СД 2 типа
ДР I – непролиферативная, n (%)	13 (16,9)	383 (57,6)
ДР II – препролиферативная, n (%)	64 (83,1)	159 (23,9)
ДР III – пролиферативная, n (%)	–	123 (18,5)
Всего пациентов с ДР, n (%)	77 (100)	665 (100)

Полученные результаты статистически подтверждают факт того, что стаж заболевания пациента с СД любого типа напрямую связан с вероятностью развития ДР. Поэтому с целью раннего выявления и профилактики сосудистых осложнений сетчатки глаз всем больным СД 1 и 2 типов необходимо тщательно обследовать глаза не реже 1 раза в год с обязательным медикаментозным расширением зрачка.

При СД 1 типа клинически значимая ретинопатия не проявляется в течение первых 5 лет после постановки первичного диагноза. Только через 10–15 лет у 25–50 % пациентов появляются некоторые признаки ретинопатии. Эти данные увеличиваются до 75–95 % через 15 лет и приближаются к 100 % после 30 лет от начала диабета. Проявления ДР у пациентов с СД 2 типа нарастают по мере повышения продолжительности заболевания.

Своевременное выявление ДР и ее адекватное лечение на ранних стадиях дают возможность остановить прогрессирование сосудистых поражений.

Скрининг ДР необходим для выявления случаев, требующих своевременного полного офтальмологического обследования и лечения, чтобы избежать необратимой потери зрения. В последние несколько лет были предложены персонализированные интервалы скрининга, учитывающие всю совокупность факторов риска ДР. Новые технологии (сканирующая конфокальная офтальмоскопия с ультраширокополосной визуализацией и портативными мобильными устройствами, телеофтальмология для дистанционной оценки и искусственный интеллект для автоматического выявления) и классификации ДР меняют стратегии скрининга и повышают экономическую эффективность диагностики и лечения этого заболевания [3, 4].

Основным методом лечения препролиферативной и пролиферативной стадий ДР является лазерная фотокоагуляция периферической сетчатки. Лазерная технология позволяет разрушить части ишемизированной периферической сетчатки и вызвать регресс неоваскуляризации [8]. В случае успеха можно предотвратить такое осложнение, как кровоизлияние в стекловидное тело и тракционную отслойку сетчатки. Иногда пролиферативное заболевание прогрессирует, и глаз наполняется кровью (что препятствует применению лазера) или рубцовой тканью, которая сморщивает сетчатку или отрывает ее от глазной стенки (тракционная отслойка сетчатки). В такой ситуации может потребоваться хирургическое вмешательство [8].

Диабетический макулярный отек является проявлением ДР, которая приводит к потере центрального зрения. Макулярный отек в пределах одного диаметра диска ямки присутствует у 9 % населения,

страдающего СД [7]. Хотя вторичная по отношению к пролиферативным изменениям потеря зрения чаще встречается у пациентов с СД 1 типа, потеря зрения у больных с СД 2 типа чаще обусловлена макулярным отеком [5].

Для возникновения диабетического макулярного отека существует много причин [8]. Принято считать, что указанная патология присутствует в том случае, если имеется утолщение сетчатки в пределах одного диаметра диска от центра желтого пятна или если в анамнезе имеется макулярный отек с фотокоагуляцией в анамнезе [8]. Кроме того, важно наличие макулярного отека, если имеются твердые экссудаты в пределах одного диаметра диска желтого пятна или в дополнение к твердым экссудатам, наличие микроаневризмы и кровоизлияния в пятнах в пределах одного диаметра диска от фовеального центра или наличие очаговых рубцов от фотокоагуляции в макулярной области.

Заключение. Исследование показало, что в современных условиях сахарный диабет представляет собой серьезную социальную проблему, имеющую не только медико-социальное, но и экономическое значение, так как это заболевание вносит существенный вклад в инвалидизацию и летальность, в основе которых лежат разнообразные микро- и макрососудистые осложнения. Частота диабетической ретинопатии у лиц обоих полов, страдающих сахарным диабетом, увеличивается с возрастом, образуя пик между 50 и 70 годами. Диагностическое обследование пациентов с сахарным диабетом требует обязательного участия офтальмолога.

Лучшим методом скрининга диабетической ретинопатии является расширенное обследование глазного дна. Современные офтальмологические методы диагностики и лечения могут предотвратить или отсрочить начало диабетической ретинопатии, а также предотвратить потерю зрения у значительной части пациентов с сахарным диабетом. Интенсивное лечение сахарного диабета включает в себя не только лазерную фотокоагуляцию и витрэктомию, но и современные методы мониторинга уровня глюкозы в крови и липидов сыворотки.

Лечение диабетической ретинопатии должно сочетаться с интравитреальным лекарственным применением стероидов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гиалуронидазы и панретиальной лазерной фотокоагуляцией. Перспективными препаратами в лечении пациентов с диабетической ретинопатией могут стать ингибиторы протеинкиназы С и анти-VEGF антитела.

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. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации : клинко-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1. С. 13–41.
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A. Diabetes mellitus in Russian Federation : prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal diabetes register, status. 2017 // Diabetes mellitus. 2018. Vol. 21, no. 3. P. 144–159.
3. Павлов Б. В., Зеленева Ю. В. Осложнения при сахарном диабете // Тенденции развития науки и образования. 2017. № 28–2. С. 23–27.
4. Демидова Т. Ю., Кожевников А. А. Диабетическая ретинопатия: история, современные подходы к ведению, перспективные взгляды на профилактику и лечение // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 1. С. 95–105.
5. Павлов В. Г., Сидамонидзе А. Л., Петрачков Д. В. Современные тенденции скрининга диабетической ретинопатии // Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136, № 4. С. 300–309.
6. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. February 18, 2015.
7. Шкляр Е. Б., Григорьева Н. Н., Шадричев Ф. Е., Астахов Ю. С. Новые технологии визуализации диабетических изменений сетчатки // Сахарный диабет. 2008. № 3 (40). С. 28–30.

8. Esteva A., Chou K., Yeung S. Deep learning-enabled medical computer vision // NPJ digital medicine. 2021. Vol. 4, no. 1. P. 5.
9. Khairallah M., Zeghidi H., Ladjimi A., Yahia S. B., Attia S., Zaouali S., Messaoud R. Primary intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic massive macular hard exudates // Retina. 2015. Vol. 25. P. 835–839.
10. Chieh J. J., Roth D. B., Liu M., Belmont J., Nelson M., Regillo C., Martidis A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema // Retina. 2015. Vol. 25. P. 828–834.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report № 10 // Ophthalmology. 1991. Vol. 98. P. 786–806.
12. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : Медиа Сфера, 2002. 312 с.

References

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical report according to the data of the Federal Register of Diabetes Mellitus. Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus. 2017; 20 (1): 13–41. (In Russ.).
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal diabetes register, status. 2017. Diabetes mellitus. 2018; 21 (3): 144–159.
3. Pavlov B. V., Zeleneva Yu. V. Complications in diabetes mellitus. Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya = Trends in the development of science and education. 2017; (28-2): 23–27. (In Russ.).
4. Demidova T. Yu., Kozhevnikov A. A. Diabetic retinopathy: history, modern approaches to management, perspective views on prevention and treatment. Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus. 2020; 23 (1): 95–105. (In Russ.).
5. Pavlov V. G., Sidamonidze A. L., Petrachkov D. V. Current trends in diabetic retinopathy screening. Vestnik oftal'mologii = Bulletin of ophthalmology. 2020; 136 (4): 300–309. (In Russ.).
6. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. February 18, 2015.
7. Shklyarov E. B., Grigoryeva N. N., Shadrichev F. E., Astakhov Yu. S. New technologies for visualization of diabetic retinal changes. Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus. 2008; 3 (40): 28–30. (In Russ.).
8. Esteva A., Chou K., Yeung S. Deep learning-enabled medical computer vision . NPJ digital medicine. 2021; (4) 1: 5.
9. Khairallah M., Zeghidi H., Ladjimi A., Yahia SB, Attia S, Zaouali S, Messaoud R. Primary intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic massive macular hard exudates. Retina. 2015; 25: 835–839.
10. Chieh J. J., Roth D. B., Liu M., Belmont J., Nelson M., Regillo C., Martidis A. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. Retina. 2015; 25: 828–834.
11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report № 10 // Ophthalmology. 1991; 98: 786–806.
12. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs Statistica. Moscow : Media Sphere. Publishing house: 2002. 312 p. (In Russ.).

Информация об авторах

Мехер Скандрани, аспирант кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: skandranime@outlook.fr.

Л.Ш. Рамазанова, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ram-l@list.ru.

Хазем Алуи, аспирант кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: Haloui794@gmail.com.

Р.З. Шамратов, ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: rahim.shamratov.90@mail.ru.

М.В. Плосконос, доктор биологических наук, профессор кафедры химии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: aspirant.asmu@mail.ru.

Information about the authors

Mekher Skandrani, postgraduate student of the department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: skandranime@outlook.fr.

L.Sh. Ramazanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ram-l@list.ru.

Khazem Alui, postgraduate student of the department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Haloui794@gmail.com.

R.Z. Shamratov, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: rahim.shamratov.90@mail.ru.

M.V. Ploskonos, Dr. Sci. (Biol.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: aspirant.asmu@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 18.10.2022; одобрена после рецензирования 18.11.2022; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 18.10.2022; approved after reviewing 18.11.2022; accepted for publication 27.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.24–072.178 : 616.2–057

3.1.29. Пульмонология (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-88-96

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИРОМЕТРИИ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

*Василий Дмитриевич Федотов^{1,2}

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород, Россия

²Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии, Нижний Новгород, Россия

Аннотация. Хроническая обструктивная болезнь легких занимает третье место в мире по причине летальных исходов, 20 % случаев возникновения этого заболевания, согласно исследованиям, связано с профессиональным фактором. В современных публикациях нет однозначных ответов на вопросы относительно связи хронического бронхита профессиональной этиологии и хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии, а также показателей спирометрии в динамике у подобных пациентов. **Цель исследования:** изучить сравнительную динамику показателей спирометрии у больных хроническим бронхитом профессиональной этиологии, хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии и пневмокозиозом. **Материалы и методы.** На базе клиники Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профессиональной патологии было обследовано 245 человек, являвшихся стажированными работниками (стаж более 10 лет) в сфере машиностроения. Все сотрудники во время трудовой деятельности подвергались воздействию кремнеземсодержащей пыли и на момент обследования находились в постконтактном периоде. Ретроспективно проанализирована динамика параметров функции внешнего дыхания на протяжении всего периода наблюдения (около 10 лет). **Результаты исследования.** Согласно полученным данным у половины пациентов с исходным хроническим бронхитом профессиональной этиологии объем форсированного выдоха за 1 с по прошествии 10 лет статистически значимо уменьшился на 21 %, а модифицированный индекс Тиффно стал менее 0,7. При этом в группе с исходной хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии снижение объема форсированного выдоха за 1 с составило 10 %. Корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную корреляцию между объемом форсированного выдоха за 1 с и документированной длительностью заболевания. **Заключение.** Хронический бронхит профессиональной этиологии, возникший в результате воздействия кремнеземсодержащей пыли, является заболеванием с высоким риском трансформации в хроническую обструктивную болезнь легких профессиональной этиологии. Пациентам с хроническим бронхитом профессиональной этиологии, работающим в условиях воздействия кремнеземсодержащей пыли, необходимо рекомендовать дальнейшее трудоустройство, исключая воздействие промышленного аэрозоля вследствие высокого риска прогрессирования заболевания, а также углубленное обследование для выявления ранних признаков хронической обструктивной болезни легких. Таким образом, пациенты с хроническим бронхитом профессиональной этиологии требуют комплексного выполнения рекомендаций по вторичной профилактике хронической обструктивной болезни легких, что позволит затормозить прогрессирование респираторных расстройств, предотвратить инвалидизацию и сохранить трудоспособность пациентов.

Ключевые слова: спирометрия, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии

Для цитирования: Федотов В. Д. Сравнительная динамика показателей спирометрии у больных с различной патологией бронхолегочной системы профессиональной этиологии // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 88–96. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-88-96.

* © Федотов В. Д., 2023

Original article

COMPARATIVE DYNAMICS OF SPIROMETRY INDICATORS IN PATIENTS WITH DIFFERENT OCCUPATIONAL PATHOLOGIES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEMVasiliy D. Fedotov^{1,2}¹Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia²Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease is the third leading cause of death in the world. According to studies, 20 % of chronic obstructive pulmonary disease cases are associated with an occupational factor. It seems to be impossible to find in modern publications unambiguous answers to the questions regarding the relationship between chronic bronchitis of occupational etiology and chronic obstructive pulmonary disease, as well as spirometry indicators in dynamics in patients with such pathologies. The **study aimed** to analyze the comparative dynamics of spirometry indicators in patients with chronic bronchitis of occupational etiology CB OE, chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology and pneumoconiosis. **Materials and methods.** In the clinic of the Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology, 245 trainees occupied in mechanical engineering were examined; they had been exposed to silica-containing dust during their work and were in the post-contact period. The parameters dynamics of the external respiration function was analyzed retrospectively throughout the entire duration of observation (about 10 years). **Results.** According to the data obtained, in half of the patients with the initial chronic bronchitis of occupational etiology forced expiratory volume in 1 second statistically significantly decreased by 21 % over 10 years, and the modified Tiffno index became less than 0,7. At the same time, in the group with initial chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology, the decrease in forced expiratory volume in 1 second was 10 %. Correlative analysis revealed a statistically significant inverse correlation between forced expiratory volume in 1 second and documented disease duration. **Conclusion.** Chronic bronchitis of occupational etiology from exposure to silica dust is a disease with a high risk of transformation into chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology. It should be advised to patients with chronic bronchitis of occupational etiology who are occupied in hazardous industrial conditions to employ somewhere without exposure to silica-containing dust, due to the high risk of the disease progression; also, in-depth examination to detect early signs of chronic obstructive pulmonary disease can be recommended. Thus, patients with chronic bronchitis of occupational etiology require a comprehensive implementation of the recommendations for secondary prevention of chronic obstructive pulmonary disease, which will slow down the progression of respiratory disorders, prevent disability and preserve the capacity of patients to work.

Key words: spirometry, chronic bronchitis, occupational chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Fedotov V. D. Comparative dynamics of spirometry indicators in patients with different occupational pathologies of the bronchopulmonary system. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 88–96. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-88-96. (In Russ.).

Введение. Согласно актуальным научным публикациям, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) уверенно занимает третью строчку в мире по причине смерти, уступая лишь сердечно-сосудистым болезням и злокачественным новообразованиям [1]. В разных регионах мира распространенность ХОБЛ колеблется от 3,7 до 21 % [2]. В Российской Федерации (РФ), по данным исследования GARD, распространенность ХОБЛ в популяции составляет 10–15 % [3].

В Нижегородской области в 2011 г. Л.Б. Постниковой и соавторами было выполнено исследование, охватившее 2 124 человек, в итоге ХОБЛ была обнаружена у 8,4 % обследованных [4].

Немаловажную роль в развитии хронической патологии нижних отделов органов дыхания, наряду с классическими причинами (табакокурение, хронические инфекции и генетическая предрасположенность), играет профессиональный фактор. При этом, согласно исследованиям, доля хронического бронхита (ХБПЭ) и ХОБЛ профессиональной этиологии (ХОБЛПЭ) составляет до 20 % от общего числа больных этой патологией [5, 6].

ХБПЭ как самостоятельное заболевание впервые был выделен в 1971 г. в Советском Союзе [7]. За рубежом ХБПЭ приобрел официальный статус профессионального заболевания только в 1993 г. [8].

В дальнейшем взгляды на ХБПЭ были пересмотрены, и его место заняла ХОБЛПЭ. Так, в списке Международной организации труда диагноз ХБПЭ отсутствует [9]. Между тем в списке профессиональных заболеваний РФ зафиксированы и ХОБЛПЭ, и ХБПЭ (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.04.2012 г. № 417Н).

В итоге относительно подходов к определению, классификации и прогноза ХБПЭ остается много нерешенных вопросов. В предыдущей работе было показано, что у части больных с ХБПЭ со временем происходит манифестация ХОБЛ [10], поэтому требуется более широкий масштаб исследований.

Итак, в современных публикациях не содержится однозначных ответов на вопросы: снижается ли объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) у больных с ХБПЭ от воздействия кремнеземсодержащей пыли? Какова скорость снижения ОФВ₁ при этой патологии? Может ли ХБПЭ трансформироваться в ХОБЛПЭ?

Цель исследования: изучить сравнительную динамику показателей спирометрии у больных хроническим бронхитом профессиональной этиологии и других бронхолегочных заболеваний от воздействия кремнеземсодержащей пыли.

Материалы и методы исследования. На базе клиники Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профессиональной патологии случайным образом было отобрано 245 пациентов, находящихся на динамическом наблюдении в клинике института и имевших установленный диагноз ХБПЭ, ХОБЛПЭ и пневмокониоз. Больные являлись стажированными работниками (стаж более 10 лет) в сфере машиностроения (литейного производства). Во время трудовой деятельности они подвергались воздействию кремнеземсодержащей пыли в концентрациях, превышающих предельно допустимую концентрацию от 2 до 11 раз. В момент обследования пациенты находились в постконтактном периоде.

Все больные подписали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказам Минздрава РФ № 266 (от 19.06.2003 г.).

Необходимо подчеркнуть, что диагноз профессионального заболевания был установлен врачебной комиссией на основании актуальных на момент диагностики нормативных актов (постановление Правительства РФ от 15.12.2000 г. № 967 (ред. от 24.12.2014 г.) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний» и приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 г. № 417н г. Москва «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»). Подробно проанализированы документы (санитарно-гигиеническая характеристика условий труда, выписка из первичной медицинской документации), рассчитан стаж работы во вредных и опасных условиях труда и др. [11].

Подробный анализ сопутствующих заболеваний не проводили.

Все пациенты проходили обследование согласно действующей нормативно-правовой базе (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.11.2012 г. № 911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях» и Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 г. № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология»).

Ретроспективно были проанализированы истории болезни, начиная с момента постановки диагноза, проведена оценка динамики параметров функции внешнего дыхания на протяжении всего периода наблюдения (около 10 лет).

Итогом представленного анализа стало распределение пациентов на 4 группы:

- группа 1 – пациенты с исходной ХОБЛПЭ (группа GOLD II и III стадии);
- группа 2 – пациенты с ХОБЛПЭ, исходно имевшие диагноз ХБПЭ (группа GOLD II и III стадии);
- группа 3 – пациенты с ХБПЭ, у которых при проведении ежегодного обследования не было выявлено признаков ХОБЛПЭ. Эта группа не получала бронхолитическую терапию;
- группа 4 – пациенты с пневмокониозом (силикоз) в сочетании с ХБ. Данная группа не получала терапию бронхолитиками или антифибротическую терапию.

Все больные ХОБЛПЭ получали лекарственную терапию (бронхолитики длительного действия, а пациенты с частыми обострениями – еще и ингаляционные кортикостероиды) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Клиническая характеристика обследованных пациентов приведена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых лиц, $M \pm \sigma$ и Me [25p; 75p]
Table 1. Clinical characteristics of the examined individuals, $M \pm \sigma$ and Me [25p; 75p]

Показатели	Группа 1, n = 56	Группа 2, n = 77	Группа 3, n = 76	Группа 4, n = 36	p
Пол, n:					
мужчины	38	52	41	24	0,25
женщины	18	25	35	12	
Возраст, г.	62,5 ± 7,6	62,7 ± 7,2	57,9 ± 9,0	64,0 ± 8,9	0,0016
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 ± 5,7	30,5 ± 5,7	29,8 ± 5,0	29,8 ± 5,4	0,86
Стаж работы во вредных условиях, г.	25,1 ± 7,4	24,4 ± 7,6	25,9 ± 8,6	26 ± 10,7	0,59
Документированная длительность заболевания, г.	13 [6; 19]	13 [8,7; 19]	6 [1; 14]	15,5 [7; 20]	0,0002
Факт курения, n (статус курения: курящие + бывшие курильщики)	16	19	10	7	0,32
САТ*	≥ 10	≥ 10	≥ 10	≥ 10	–
mMRC**	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 2	–
Частота обострений	≥ 2	≥ 2	< 2	< 2	–

Примечание: *САТ (COPD Assessment Test) – тест оценки ХОБЛ; **mMRC (Modified Medical Research Council) – шкала одышки

Note: *САТ (COPD Assessment Test) COPD assessment test; **mMRC (Modified Medical Research Council) – breathlessness scale

Как видно из таблицы 1, группа 3 отличалась от остальных по возрасту и документированной длительности заболевания.

Исследованные параметры легочной вентиляции:

- ОФВ₁ – за норму принимали значения ≥ 80 % от должного;
- функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – за норму принимали значения ≥ 80 % от должного;
- модифицированный индекс Тиффно (МИТ) – отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ – в норме не менее 0,7, снижение показателя – признак бронхиальной обструкции и наличия у больного ХОБЛ.

Бронходилатационный тест выполняли по стандартной методике. Пациент утром, натощак, без применения бронхолитиков приходил в кабинет функциональной диагностики, где после отдыха производилось спирометрическое исследование. Через спейсер больной делал 4 вдоха сальбутамола, то есть 400 мкг, через 15 мин производили повторную оценку параметров легочной вентиляции.

Полученные результаты заносили в электронную базу данных OpenOffice.org, где они были статистически обработаны при помощи пакета StatPlus, версия 6 («AnalystSoft Inc.», США). В случае распределения признаков, отличающегося от нормального, применяли методы непараметрической статистики. Оценку силы связи между признаками проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R). При сравнении нескольких групп применяли критерий Краскела-Уоллиса. Уровень статистической значимости принимали при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Параметры легочной вентиляции всех групп в динамике представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, уровни ОФВ₁ за 10 лет статистически значимо снизились во всех группах, но более всего (на 21 %) в группе 2, пациенты которой исходно имели ХБ, но в последующем у них произошла манифестация ХОБЛПЭ (также произошло статистически значимое снижение МИТ). В группе 1 снижение составило 10 %, в группе 3 и 4 – 13,5 и 12,8 %, соответственно. Снижение ОФВ₁ в год составило 1 % в группе ХОБЛПЭ и 2,1 % в группе 3. Если пересчитать в условные мл, то получаем 45–50 мл в год в группе 1 и 90–105 мл в год – в группе 2. Таким образом, темпы падения ОФВ₁ в группе с исходным ХБ были выше в 2 раза по сравнению с ХОБЛПЭ. Согласно классическим исследованиям R.J. Knudson и соавторов [12], здоровый человек в возрасте после 25–30 лет ежегодно теряет 20–25 мл от

ОФВ₁, в то время как при обструктивной патологии – 50–75 мл в год. В представленной работе показана сходная динамика.

Таблица 2. **Параметры легочной вентиляции после бронходилатационного теста в динамике у обследованных пациентов, Ме [25p; 75p]**

Table 2. **Pulmonary ventilation parameters after bronchodilation test in dynamics in the examined patients, Me [25p; 75p]**

Параметры спирометрии	Группы пациентов			
	1	2	3	4
ФЖЕЛ				
Исходно	72,8 [59; 85]	77 [63,8; 86,5]	83 [70; 89]	78 [62; 82,75]
Конечно	66,5 [51,5; 75,2]	65,5 [51,7; 76]	66 [60; 80]	67 [56,5; 74]
p	0,08	0,024	10 ⁻⁴	0,01
ОФВ₁				
Исходно	57 [46,4; 69,5]	78 [69,2; 89]	79 [73,0; 91,5]	75,3 [63; 84,5]
Конечно	47 [36;58]	57 [47,7;70]	65,5 [55;74,2]	62,5 [50,75; 70,5]
p	0,03	10 ⁻⁵	7*10 ⁻⁶	7*10 ⁻⁴
МИТ				
Исходно	0,62 [55,4; 68,3]	0,81 [78,8; 86,2]	0,82 [0,78; 0,85]	0,8 [74,9; 84,4]
Конечно	0,58 [0,48;66,1]	0,67 [0,62; 0,67]	0,79 [0,74; 0,83]	0,75 [68,7; 78,05]
p	0,85	4*10 ⁻⁶	0,39	0,005

Примечание: p – уровень статистической значимости; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких % от должного; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду % от должного; МИТ – модифицированный индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ)

Note: p – the level of statistical significance; FVC – forced vital capacity in % of due; FEV₁ – forced expiratory volume in the first second % of due; MIT – modified Tiffno index (FEV₁ / FVC)

Если сравнить представленные данные с научными публикациями, в которых результаты были получены на основании сопоставимого периода наблюдения за курящими больными, имеющими ХБ, то у них темпы снижения ОФВ₁ в год составляют 36 ± 44 мл [13], что также соотносится с полученными в работе данными. В данной работе фактор курения также имел место, но в силу малочисленности в группах курящих лиц, а также того, что группы больных по числу курящих не различались, отдельно анализировать эти результаты не представляется целесообразным.

Для выявления взаимосвязей конечного ОФВ₁ с факторами, вероятно, имевшими влияние на его динамику, был проведен корреляционный анализ, представленный в таблице 3.

Таблица 3. **Корреляционные связи между конечным ОФВ₁ и различными показателями**

Table 3. **Correlations between the final FEV₁ and various indicators**

Показатель	Коэффициент Спирмена	p
Возраст	r = -0,111741	p = 0,124
Стаж (годы)	r = 0,02452597	p = 0,74
Курение	r = -0,0993437097	p = 0,183
Индекс массы тела	r = -0,011641	p = 0,872
Пол	r = -0,129187465	p = 0,074
Документированная длительность заболевания, в годах и ОФВ ₁	r = -0,153394	p = 0,040

Корреляционный анализ выявил только одну статистически значимую обратную корреляцию между ОФВ₁ и документированной длительностью заболевания, что отражает прогрессирующий характер заболевания.

Итак, интерпретировать полученные результаты можно с нескольких позиций. Эти данные подчеркивают актуальность дискуссии среди экспертов GOLD относительно необходимости пересмотра подходов к критериям диагноза ХОБЛ. Как известно, в отчете GOLD 2022 была выделена пре-ХОБЛ, которая может быть заподозрена у пациентов любого возраста с респираторными симптомами и без функциональных нарушений, у которых может развиться (или не развиться) стойкое ограничение воздушного потока с течением времени [14]. Это напоминает о существовавшей концепции GOLD 0 стадии, которая была с течением времени отвергнута [15].

В этом контексте ХБПЭ, то есть заболевание с респираторным симптомами, но без функциональных нарушений, приобретает новое измерение, поскольку важное значение имеют физико-химические характеристики этиологического фактора. В представленном исследовании пациенты длительно

подвергались воздействию кремнеземсодержащей пыли, которая обладает особенными физико-химическими свойствами.

Известно, что в медицине труда принято выделять различные варианты или фенотипы профессионального заболевания легких (ХБ, ХОБЛ) в зависимости от этиологического фактора: угольной, кремнеземсодержащей, цементной, асбестсодержащей пыли, токсичных газов и органической пыли [6].

Помимо химических свойств важное значение имеет размер вдыхаемых частиц промышленного аэрозоля: крупнодисперсная пыль вызывает ХБ и/или ХОБЛ, а мелкодисперсная (размер частиц менее 5 мкм) – пневмокониозы [11].

Одномоментное поступление мелкодисперсной двуокиси кремния в дыхательные пути и альвеолы приводит к выраженной ответной реакции соединительной ткани. В дыхательных путях и альвеолах двуокись кремния вступает в химическое взаимодействие с водой, образуя коллоидный раствор кремниевой кислоты. Этот процесс протекает медленно, поскольку растворимость оксида кремния невелика. Между тем образующаяся в ходе реакции воды и двуокиси кремния кремниевая кислота является полимером, что объединяет ее с гликозаминогликанами, поэтому она способна принимать участие в конструкции коллагеновых волокон.

Одним из маркеров вовлечения соединительной ткани в процесс воспаления является гиалуроновая кислота. В экспериментах на животных моделях было показано, что экспозиция двуокиси кремния приводит к увеличению концентрации гиалуроновой кислоты в легочной ткани, а также числа нейтрофилов и лимфоцитов в стенках бронхов и альвеол [16], там же накапливается коллаген [17]. Очевидно, что разрастание соединительной ткани приводит к перерастяжению легочной паренхимы, деструкции межальвеолярных перегородок, формированию эмфиземы. Аналогичные фиброзирующие процессы протекают в стенках бронхов, в результате чего снижаются показатели функции внешнего дыхания, что и наблюдалось в представленной работе. Неудивительно, что, помимо снижения ОФВ₁, было отмечено падение ФЖЕЛ, что отражает изменение легочной паренхимы. Это также было показано у пациентов группы 4, имевших диагностированное профессиональное интерстициальное заболевание легких.

В предыдущих исследованиях было показано, что у больных с ХБПЭ в крови наблюдается повышение гиалуроновой кислоты в сыворотке крови в 3 и более раз, больше, чем у здоровых лиц, что подтверждает гипотезу о вовлечении соединительной ткани в процесс ремоделирования мелких бронхов и легочной паренхимы [18].

Проведенный корреляционный анализ показал связь длительности заболевания с конечным ОФВ₁, что также говорит в пользу высказанной гипотезы относительно связи особенности течения болезни, этиологического фактора и времени течения болезни. После запуска хронического воспаления в дыхательных путях оно протекает волнообразно, клинически проявляясь обострениями и ремиссиями, но при этом неуклонно прогрессирует снижение легочной функции, обусловленное ремоделированием мелких бронхов вследствие активизации соединительной ткани.

Однако в разных группах больных различалась скорость падения ОФВ₁, при этом в группе ХОБЛПЭ она была ниже в 2 раза. Во-первых, группы различались по исходному ОФВ₁ (в группе с исходной ХОБЛПЭ этот показатель был значимо ниже, поскольку у этих пациентов заболевание началось намного раньше, чем была диагностирована профессиональная этиология болезни, что типично для профессиональных заболеваний [19]), во-вторых, больные с ХОБЛПЭ получали бронходилатационную терапию с момента диагностики профессионального заболевания. Между тем эффективность бронхолитической терапии длительно действующими бронходилататорами хорошо известна: снижается скорость прогрессирования заболевания и уровень смертности, риск обострений и выраженность симптомов заболевания [14]. В то время как больные с исходным диагнозом ХБПЭ не получали бронхолитики до момента достижения спирометрического критерия МИТ < 0,7, что происходило у половины больных через 5 лет от момента диагностики профессиональной этиологии заболевания.

Кроме того, как следует из проведенного исследования, пациенты с исходным ХБПЭ имели параметры ОФВ₁ ниже нормальных значений, поскольку к моменту обращения в центр профпатологии для установки диагноза профессионального заболевания имели двукратную выработку стажа во вредных условиях труда.

Выводы. На основании представленных данных можно заключить, что хронический бронхит профессиональной этиологии от воздействия кремнеземсодержащей пыли является заболеванием с высоким риском трансформации в хроническую обструктивную болезнь легких профессиональной этиологии. В этой связи пациентам с хроническим бронхитом профессиональной этиологии, работающим в условиях воздействия кремнеземсодержащей пыли, вне зависимости от степени нарушений со

стороны функции внешнего дыхания необходимо рекомендовать дальнейшее трудоустройство, исключая воздействие промышленного аэрозоля из-за высокого риска прогрессирования заболевания.

Также пациентам с хроническим бронхитом профессиональной этиологии, возникшим от воздействия кремнеземсодержащей пыли, целесообразно проводить углубленное обследование, включающее в себя выполнение исследований диффузионной способности легких и бодиплетизмографии для выявления ранних признаков хронической обструктивной болезни легких.

Таким образом, пациенты с хроническим бронхитом профессиональной этиологии требуют комплексного выполнения рекомендаций по вторичной профилактике хронической обструктивной болезни легких, что позволит затормозить прогрессирование респираторных расстройств, предотвратить инвалидизацию и сохранить трудоспособность пациентов с профессиональной хронической патологией легких.

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. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators . Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, no. 6. P. 585–596.
2. Но Т., Cusack R. P., Chaudhary N., Satia I., Kurmi O. P. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective // *Breathe (Sheff)*. Vol. 15, no. 1. P. 24–35. doi: 10.1183/20734735.0346-2018.
3. Chuchalin A. G., Khaltayev N., Antonov N. S., Galkin D. V., Manakov L. G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A. G., Bousquet J., Pereira M. H., Demko I. V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9, no. 1. P. 963–974.
4. Постникова Л. Б., Костров В. А., Болдина М. В., Зеяева Н. В. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре (Нижний Новгород) // *Пульмонология*. 2011. № 2. С. 5–8.
5. Шпагина Л. А. Актуальные проблемы профессиональных заболеваний легких // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017. Т. 37, № 1. С. 55–60.
6. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD-The most under-recognized occupational lung disease? // *Respirology*. 2022. Vol. 27, no. 6. P. 399–410. doi: 10.1111/resp.14272.
7. Мазитова Н. Н., Берхеева З. М., Амиров Н. Х. Профессиональные заболевания бронхиального дерева: необходимость создания новой классификации // *Практическая медицина*. 2011. № 03 (51). С. 51–54.
8. Donaldson K., Wallace W. A., Elliot T. A., Henry C. James Craufurd Gregory, 19th century Scottish physicians, and the link between occupation as a coal miner and lung disease // *J. R. Coll Physicians. Edinb.* 2017. Vol. 47, no. 3. P. 296–302.
9. ILO List of Occupational Diseases (revised 2010). URL: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/publication/wcms_125137.pdf.
10. Федотов В. Д., Шония М. Л., Белоусько Н. И. Клинико-прогностические аспекты взаимоотношений хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии и хронического необструктивного бронхита // *Медицина труда и промышленная экология*. 2020. Т. 60. № 1. С. 53–58. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-53-58.
11. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 792 с.
12. Knudson R. J., Slatin R. C., Lebowitz M. D., Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976. Vol. 113, no. 5. P. 587–600. doi: 10.1164/arrd.1976.113.5.587. PMID: 1267262.

13. Casara A., Turato G., Marin-Oto M., Semenzato U., Biondini D., Tinè M., Bernardinello N., Cocconcelli E., Cubero P., Balestro E., Spagnolo P., Marin J. M., Cosio M. G., Saetta M., Bazzan E. Chronic Bronchitis Affects Outcomes in Smokers without Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) // *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, no. 16. P. 4886. doi: 10.3390/jcm11164886.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022. 24.06.2022 г. URL: <http://www.goldcopd.org>.
15. Андреева Е. А., Кузнецова О. Ю., Похазникова М. А. Ранняя диагностика хронической обструктивной болезни легких - миф или реальность? // *Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.* 2011. Т. 3. № 4. С. 136–140.
16. Tornling G., Eklund A., Engström-Laurent A., Hällgren R., Unge G., Westman B. Hyaluronic acid in bronchoalveolar lavage in rats exposed to quartz. // *Br. J. Ind. Med.* 1987. Vol. 44, no. 7. P. 443–445. doi:10.1136/oem.44.7.443.
17. Li J., Yao W., Hou J. Y., Zhang L., Bao L., Chen H. T., Wang D., Yue Z. Z., Li Y. P., Zhang M., Yu X. H., Zhang J. H., Qu Y. Q., Hao C. F. The Role of Fibrocyte in the Pathogenesis of Silicosis // *Biomedical and Environmental Sciences.* 2018. Vol. 31, no. 4. P. 311–316. doi: 10.3967/bes2018.040.
18. Федотов В. Д., Блинова Т. В., Страхова Л. А., Лавренюк Н. А., Умнягина И. А., Добротина И. С. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии // *Пульмонология.* 2019. Т. 29, № 6. С. 679–684. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684.
19. Умнягина И. А., Трошин В. В., Владыко Н. В. Проблемы выявления профессиональных заболеваний в современных социально-экономических условиях на примере нижегородской области // *Медицина труда и экология человека.* 2020. № 2 (22). P. 59–64.

References

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): 585–596.
2. Ho T., Cusack R. P., Chaudhary N., Satia I., Kurmi O. P. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective. *Breathe (Sheff).* 2019; 15 (1): 24–35. doi: 10.1183/20734735.0346-2018.
3. Chuchalin A. G., Khaltaev N., Antonov N. S., Galkin D. V., Manakov L. G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A. G., Bousquet J., Pereira M. H., Demko I. V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9 (1): 963–974.
4. Postnikova L. B., Kostrov V. A., Boldina M. V., Zelyaeva N. V. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial center (Nizhny Novgorod). *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2011. (2): 5–8.
5. Shpagina, L. A. Aktual'nye problemy professional'nyh zabolevaniy legkih / L. A. Shpagina // *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2017; 37 (1): 55–60.
6. Murgia N, Gambelunghe A. Occupational COPD-The most under-recognized occupational lung disease? *Respirology.* 2022; 27 (6): 399–410. doi: 10.1111/resp.14272.
7. Mazitova N. N., Berheeva Z. M., Amirov N. H. Occupational diseases of the bronchial tree: the need for a new classification. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2011; (03 (51)): 51–54.
8. Donaldson K., Wallace W. A., Elliot T. A., Henry C. James Craufurd Gregory, 19th century Scottish physicians, and the link between occupation as a coal miner and lung disease. *J. R. Coll Physicians Edinb.* 2017; 47 (3): 296–302.
9. ILO List of Occupational Diseases (revised 2010). URL: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---safework/documents/publication/wcms_125137.pdf.
10. Fedotov, V. D. Clinical and prognostic aspects of the relationship between chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology and chronic non-obstructive bronchitis / V. D. Fedotov, M. L. Shonija, N. I. Belous'ko *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology.* 2020; 60 (1): 53–58. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-53-58.
11. Occupational respiratory diseases. National leadership. Ed. N.F. Izmerov, A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 792 p.
12. Knudson R. J., Slatin R. C., Lebowitz M. D., Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 113 (5): 587–600. doi: 10.1164/arrd.1976.113.5.587.
13. Casara A., Turato G., Marin-Oto M., Semenzato U., Biondini D., Tinè M., Bernardinello N., Cocconcelli E., Cubero P., Balestro E., Spagnolo P., Marin J. M., Cosio M. G., Saetta M., Bazzan E. Chronic Bronchitis Affects Outcomes in Smokers without Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *J. Clin. Med.* 2022; 11 (16): 4886. doi: 10.3390/jcm11164886.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2022., 24.06.2022. URL: <http://www.goldcopd.org>.
15. Андреева Е. А., Кузнецова О. Ю., Похазникова М. А. Early diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease - myth or reality? *Vestnik Sankt-Peterburgskoy meditsinskoy akademii posleddiplomno-go obrazovaniya = Bulletin of the St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education.* 2011; 3 (4): 136–140.

16. Tornling G., Eklund A., Engström-Laurent A., Hällgren R., Unge G., Westman B. Hyaluronic acid in bronchoalveolar lavage in rats exposed to quartz. *Br. J. Ind. Med.* 1987; 44 (7): 443–445. doi:10.1136/oem.44.7.443.

17. Li J., Yao W., Hou J. Y., Zhang L., Bao L., Chen H. T., Wang D., Yue Z. Z., Li Y. P., Zhang M., Yu X. H., Zhang J. H., Qu Y. Q., Hao C. F. The Role of Fibrocyte in the Pathogenesis of Silicosis. *Biomedical and Environmental Sciences.* 2018, 31 (4): 311–316. doi: 10.3967/bes2018.040.

18. Fedotov V. D., Blinova T. V., Strakhova L. A., Lavrenyuk N. A., Umnyagina I. A., Dobrotina I. S. Hyaluronic acid as a marker of bronchopulmonary system remodeling in patients with lung pathology of occupational etiology. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2019; 29 (6): 679–684. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684.

19. Umnyagina I. A., Troshin V. V., Vladyko N. V. Problems of identifying occupational diseases in modern socio-economic conditions on the example of the Nizhny Novgorod region. *Medicina truda i jekologija cheloveka = Occupational medicine and human ecology.* 2020: (2 (22)): 59–64.

Информация об авторе

В.Д. Федотов, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия; старший научный сотрудник клинического отдела, Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии, Нижний Новгород, Россия; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; Нижний Новгород, Россия, e-mail: basil11@yandex.ru.

Information about the author

V.D. Fedotov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; senior research scientist of the Clinical Department, Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology, Nizhny Novgorod, Russia; Chief Freelance Specialist of pulmonology of Ministry of Health of Nizhegorodskaya oblast, e-mail: basil11@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 11.01.2023; одобрена после рецензирования 20.01.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 11.01.2023; approved after reviewing 20.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.33-002.446-08-084:615.03

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-97-105

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

**ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА
И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ**

*Ярославна Александровна Якименко¹, Владимир Владимирович Кутуков¹,
Виталина Викторовна Антонян¹, Светлана Павловна Гаврилова²,
Эльвира Равильевна Гасанова², Дмитрий Николаевич Богомолов²,
Марат Алилович Газиев², Елена Евгеньевна Андреева¹

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

²Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия

Аннотация. Главной целью исследования стало предупреждение развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных колоректальным раком, получающих адъювантную терапию 5-фторурацилом. **Материалы и методы исследования.** В исследование включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом локализованного или местнораспространенного рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела после радикального хирургического лечения. Больных разделили на две группы. В первую группу были включены 28 человек, у которых при проведении фиброгастроудоденоскопии и ¹³C-дыхательного уреазного теста была обнаружена *Helicobacter pylori*. Пациенты получали антихеликобактерное и гастропротективное лечение до начала адъювантной химиотерапии 5-фторурацилом по разработанной схеме. Во вторую группу вошли 32 пациента, у которых тесты на инфицированность *Helicobacter pylori* были отрицательными, эти больные не получали гастропротективную терапию. **Результаты исследования.** Исследование показало эффективность профилактической терапии, проводимой больным из первой группы до начала программы адъювантной химиотерапии, так как язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у таких пациентов выявлялись реже, лучше поддавались консервативной терапии. Кроме того, эта патология не являлась причиной для отсрочки проведения очередного курса лекарственного лечения, включающего в себя 5-фторурацил. При осуществлении превентивного противоязвенного лечения шанс развития язвенных осложнений у пациентов уменьшался в 5,08 раза. Наиболее уязвимыми в плане повреждения слизистой были пациенты женского пола пожилого и старческого возрастов, осложнения у них развивались даже на фоне противоязвенного лечения.

Ключевые слова: 5-фторурацил, *Helicobacter pylori*, адъювантная терапия

Для цитирования: Якименко Я. А., Кутуков В. В., Антонян В. В., Гаврилова С. П., Гасанова Э. Р., Богомолов Д. Н., Газиев М. А., Андреева Е. Е. Профилактика поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при проведении химиотерапии // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 97–105. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-97-105.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**PREVENTION OF DAMAGES OF THE GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA
DURING CHEMOTHERAPY**

Yaroslavna A. Yakimenko¹, Vladimir V. Kutukov¹, Vitalina V. Antonyan¹,

* © Якименко Я.А., Кутуков В.В., Антонян В.В., Гаврилова С.П.,
Гасанова Э.Р., Богомолов Д.Н., Газиев М.А., Андреева Е.Е., 2023

Svetlana P. Gavrilova², Elvira R. Gasanova², Dmitriy N. Bogomolov²,
Marat A. Gaziev², Elena E. Andreeva¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia

Abstract. The main goal of the study was to prevent the development of gastric and duodenal ulcers in patients with colorectal cancer receiving adjuvant therapy with 5-fluorouracil. **Materials and methods.** The study included 60 patients with a verified diagnosis of localized or locally advanced colon and rectosigmoid cancer after radical surgical treatment. The patients are divided into two groups. The first group included 28 people who were found to have *Helicobacter pylori* during fibrogastroduodenoscopy and ¹³C-respiratory urease test. Patients underwent anti-*Helicobacter* and gastroprotective therapy before adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil according to the developed scheme. The second group included 32 people. Tests for infection with *Helicobacter pylori* in these patients were negative, they did not receive gastroprotective therapy. **Research results.** The study showed the effectiveness of prophylactic therapy administered to patients from the first group before the start of the adjuvant chemotherapy program, since ulcerative lesions of the mucous membranes of the stomach and duodenum in patients were detected less frequently, responded better to conservative therapy, and also did not cause a delay in the next course of drug treatment, including 5-fluorouracil. When preventive antiulcer treatment was administered, the chance of developing ulcer complications in patients decreased by 5.08 times. The most vulnerable in terms of mucosal damage were female patients of elderly and senile age, complications developed even against the background of antiulcer treatment.

Keywords: 5-fluorouracil, *Helicobacter pylori*, adjuvant therapy

For citation: Yakimenko Ya. A., Kutukov V. V., Antonyan V. V., Gavrilova S. P., Gasanova E. R., Bogomolov D. N., Gaziev M. A., Andreeva E. E. Prevention of damages of the gastric and duodenal mucosa during chemotherapy. *Astrakhan Medical Journal*. 2023; 18 (1): 97–105. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-97-105. (In Russ.).

Введение. Заболеваемость онкологическими заболеваниями толстого кишечника неуклонно растет с каждым годом [1, 2]. Одним из основных методов лечения данной группы пациентов остается цитотоксическая фармакотерапия, при проведении которой приходится не только оценивать эффект от введенных препаратов, но и купировать их нежелательные явления [3, 4]. К часто используемым режимам противоопухолевой терапии относятся схемы, содержащие 5-фторурацил [2, 5]. Их применяют у больных с новообразованиями колоректальной области в послеоперационном периоде [2, 5]. Однако, наряду с положительным терапевтическим эффектом, 5-фторурацил-содержащие режимы оказывают негативное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, часто приводящее к необходимости уменьшения доз препаратов и изменению сроков их введения, что снижает эффективность лечения [3].

По данным литературы, частота возникновения мукозитов при проведении химиотерапии 5-фторурацилом составляет 25–33 % [3]. Данное явление чаще обусловлено прямым воздействием цитостатиков на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вследствие чего замедляется скорость пролиферации и дифференцировки эпителия [3]. К факторам риска развития мукозитов относятся следующие критерии: возраст моложе 30 лет, пол (чаще у женщин), наличие сахарного диабета, нарушение функции почек и печени, режим химиотерапии и дозы препаратов, пути введения противоопухолевых препаратов, недостаточность питания, гипофункция слюнных желез или ксеростомия [3].

При применении 5-фторурацила также возможно язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки [3]. К фактору, отягощающему данное нежелательное явление, относят инфицированность *Helicobacter pylori* [6–13]. Воспалительная реакция, развивающаяся в результате ее наличия, усугубляет повреждение желудочного эпителия. Бактерия *Helicobacter pylori* может проникать внутрь клеток слизистой оболочки желудка и вызывать местные и общие иммунные реакции, поддерживать воспаление и ухудшать заживление слизистой [6, 9, 11, 13]. В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* обладает весьма высоким показателем распространенности (50–85 % во взрослой популяции) [9].

Эрадикация *Helicobacter pylori* у больных с поражениями слизистой оболочки гастродуоденальной зоны является основным стандартом лечения [6, 9, 13, 14, 15]. Для эрадикации микроорганизма при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях применяют комплексные схемы, включающие в себя как минимум два антибактериальных препарата в сочетании с ингибиторами протонного насоса [6, 9, 13, 14, 15]. Однако даже при таком подходе частота элиминации возбудителя из организма при применении

распространенных схем лечения в клинической практике не достигает 75 % [4, 6].

Отсутствие лечения и распространение патологического процесса вглубь слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может стать причиной прободения или кровотечения, что является жизнеугрожающим состоянием [16]. Своевременная диагностика повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта у онкологических пациентов, находящихся на этапах химиотерапии, позволяет проводить терапию в острой фазе без перехода в хроническую форму.

Важность проблемы возрастает в связи с пожилым возрастом и коморбидностью пациентов с онкологическими заболеваниями, составляющими основную и наиболее тяжело поддающуюся лечению осложненных группу.

Вышеизложенное обуславливает актуальность и необходимость проведения исследований, направленных на своевременную диагностику, профилактику и лечение поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне проведения цитотоксической лекарственной терапии 5-фторурацилом, а также разработку новых методов и алгоритмов ведения пациентов в клинической практике.

Цель: разработать схему лечения для предупреждения развития эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных колоректальным раком, получающих адьювантную терапию 5-фторурацилом.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование, в которое было включено 60 пациентов с верифицированным диагнозом локализованного или местнораспространенного рака ободочной кишки и ректосигмоидного отдела II–III стадии (T4N0M0, T1-4N+M0).

Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение в объеме R0. Гистологическое заключение в 100 % случаях подтвердило наличие аденокарциномы. Из исследования исключены больные с язвенной болезнью желудка в анамнезе, получающие антисекреторную или антихеликобактерную терапию, с наличием эрозивно-язвенных поражений на момент проведения обследования до начала лекарственной терапии 5-фторурацилом, получающие системное фармакологическое лечение по поводу различных сопутствующих патологий.

Пациентов разделили на две группы.

Группа 1 (наблюдения) включала в себя 28 человек, которым была выполнена фиброгастродуоденоскопия (при помощи фиброгастроскопа «Olympus GIF-H180» («Olympus», Япония) после проведенного хирургического лечения по поводу рака ободочной кишки или ректосигмоидного отдела, но до начала адьювантной химиотерапии. Кроме того, была проведена диагностика инфицированности данной группы *Helicobacter pylori* при помощи быстрого уреазного теста «Biohit Экспресс-тест Helicobacter pylori UFT300» («Biohit Oyj», Финляндия) во время проведения фиброгастродуоденоскопии и ¹³C-дыхательного уреазного теста (проводимого на инфракрасном анализаторе «IRIS-DOC» («Kibion GmbH», Германия) с применением тест-системы «Хеликарб» (ООО «Изокарб», Россия). Выбор сразу двух способов выявления *Helicobacter pylori* обусловлен тем, что ни один из методов диагностики не обладает 100 % чувствительностью к ней [13, 15, 17].

Пациенты группы 1 для предупреждения развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки получали антихеликобактерную и гастропротективную терапию по разработанной схеме. Для оценки эффективности профилактического лечения больным проводилось определение количества специфических иммуноглобулинов класса А к бактериям вида *Helicobacter pylori* в крови до начала и через месяц после окончания антихеликобактерной терапии. Исследование выполнено на иммуноферментном анализаторе («Тесан», Австрия) с применением тест-системы «Helicobacter pylori IgA ELISA» («DRG Instruments GmbH», Германия). Этот метод является более информативным в рамках представленного исследования, так как по его результатам можно судить об изменении активности инфекционного процесса до и после проведения курса лечения. Кроме того, проводилось определение антигена *Helicobacter pylori* в кале через 28 дней после окончания курса эрадикации при помощи иммунохроматографии на тест-системе «NOVA-Med» («NOVA-Med Ltd», Израиль). Данное исследование позволяло выявлять больных, у которых произошла полная эрадикация *Helicobacter pylori*.

Контрольную группу составили 32 человека, у которых также было диагностировано злокачественное заболевание ободочной кишки или ректосигмоидного отдела II–III стадии (T4N0M0, T1-4N+M0), но оба теста на инфицированность *Helicobacter pylori* были отрицательными. Пациенты группы 2 не получали профилактического лечения.

Обе группы получали цитотоксическое лечение в течение 6 месяцев после радикальной операции по схеме кальция фолинат 400 мг/м² в 1 день, 5-фторурацил 400 мг/м² в 1 день внутривенно струйно, 5-фторурацил 1200 мг/м² в 1–2 дни внутривенно капельно; длительно, цикл – 14 дней. Каждому

больному было проведено 12 курсов противоопухолевой терапии. Каждые три курса либо при возникновении симптомов язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки больным делали фиброгастростроуденоскопию.

Медиана возраста в группе 1 составила 62 [59; 67] года, в группе 2 также – 62 [58; 65] года, группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,629$). Группа 1 была представлена 15 женщинами и 13 мужчинами, группа 2 – 17 женщинами и 15 мужчинами.

Статистический анализ проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 26.0» (США). Для представления непрерывных данных, с учетом непараметрического их распределения, использовали медиану (Me) и интерквартильный размах с указанием 25 и 75 перцентилей (Q_1 - Q_3). При описании качественных показателей указывали частоты и проценты. Для определения статистической значимости различий количественных признаков в двух независимых выборках применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ различия качественных признаков в двух независимых группах осуществляли при помощи построения таблиц сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, ОШ и 95 % ДИ.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 4, заседание ЛЭК от 19.05.2022 г.).

Результаты исследования и их обсуждение. Первым этапом исследования стала разработка схемы лечения онкологических больных с новообразованиями ободочной кишки и ректосигмоидного отдела, инфицированных *Helicobacter pylori*. Представленная схема лечения включала в себя рабепразол, амоксициллин, джозамицин, пробиотик *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648. Продолжительность антихеликобактерной терапии составляла 10 дней. Из ингибиторов протонной помпы был выбран рабепразол, так как особенности его метаболизма в системе цитохромов P450 обеспечивают наименьший профиль лекарственных взаимодействий, что делает лечение безопасным при необходимости приема препаратов для терапии синхронно протекающих заболеваний [15]. Амоксициллин – ключевой компонент в схемах эрадикации *Helicobacter pylori*, характеризуется высокой природной активностью в отношении *Helicobacter pylori* и низким уровнем вторичной резистентности. Амоксициллин быстро и полно абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Из антибактериальных препаратов помимо амоксициллина был выбран макролид джозамицин, который обладает особыми свойствами. В отличие от других препаратов этой группы, он содержит 16-членное лактонное кольцо и длинную боковую цепь. Джозамицин устойчив к кислой среде желудка, а вследствие низкой степени связывания с белками хорошо проникает в различные ткани, оказывая бактериостатическое действие путём соединения с рибосомами бактерий и блокирования синтеза белка. Джозамицин воздействует на патогены, расположенные внутриклеточно. Применение в схеме амоксициллина, который воздействует на поверхностно расположенные микроорганизмы, и джозамицина, способного уничтожить внутриклеточные патогены, позволяет достичь более эффективной эрадикации *Helicobacter pylori* [9]. С целью повышения эффективности антихеликобактерной терапии и снижения частоты возникновения нежелательных явлений в схему включен пробиотик, содержащий *Lactobacillus reuteri*, который больные продолжали принимать после окончания основного курса в течение месяца [13].

Больные, включенные в группу 1, получали антихеликобактерную и гастропротективную терапию по представленной схеме. Лечение проводили амбулаторно до начала программы адьювантной химиотерапии, содержащей 5-фторурацил. Частота язвенного поражения слизистой оболочки желудка в обследуемых группах представлена в таблице.

Таблица. Частота язвенных поражений слизистой желудка в группах наблюдения
Table. The frequency of ulcerative lesions of the gastric mucosa in the observation groups

Группы наблюдения	Язвенное поражение слизистой желудка		P	ОШ; 95 % ДИ
	Не развивалось, n (%)	Развивалось, n (%)		
Группа 1, n = 28	26 (92,9)	2 (7,1)	0,036	5,08; 1,01–26,32
Группа 1, n = 32	23 (71,9)	9 (28,1)		

Примечание: различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

Note: differences in indicators are statistically significant at $p < 0,05$

Как следует из таблицы, язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в группе больных, получавших противоязвенное лечение, развивались статистически значимо ($p = 0,036$) реже, чем в группе контроля. Они возникли у 2 (7,1 %) человек. Медиана времени возникновения данного осложнения составила 32 недели (24–40) от начала цитотоксической терапии.

Язвенные дефекты хорошо поддавались консервативной терапии. Адьювантная программа химиотерапии была проведена каждому больному в соответствии со схемой лечения, необходимости в увеличении времени между курсами не было, нарушения цикличности введения препаратов не возникало. У 25 (89,2 %) человек было зафиксировано значительное снижение количества специфических иммуноглобулинов класса А к бактериям вида *Helicobacter pylori* в крови и в среднем составило менее 25 МЕ/мл (среднее значение данного показателя до начала эрадикационной терапии составило 39,84 МЕ/мл). У 19 (67,8 %) больных антиген *Helicobacter pylori* в кале отсутствовал.

В группе 2 частота нежелательных явлений была значительно больше. Язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки были обнаружены у 9 (28,1 %) человек. Они возникали чаще в начале лечения, в среднем – на 23 неделе. Данные язвенные поражения хуже поддавались лечению, а отсрочка очередного курса составила от 2 до 10 дней.

Шанс развития язвенных осложнений у пациентов при проведении у них предварительного противоязвенного лечения уменьшался в 5,08 раза (95 % ДИ – 1,01–26,32) по сравнению с пациентами, которым противоязвенного лечения не проводилось.

Данные по оценке в обследуемых группах зависимости развития ulcerогенного эффекта от пола представлены на рисунке 1.

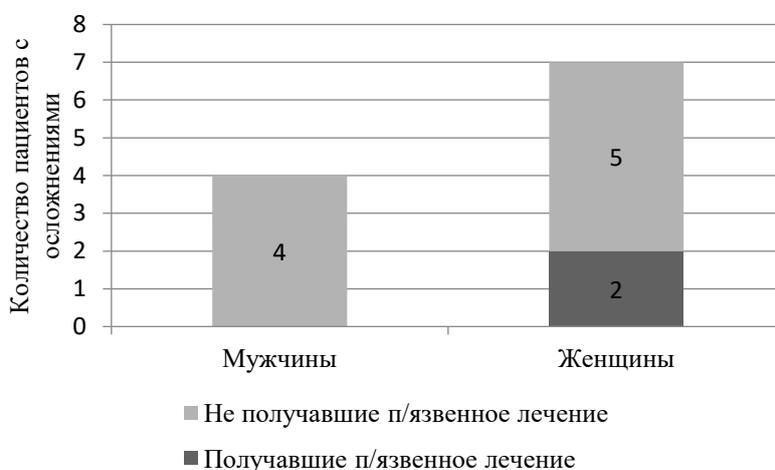


Рис. 1. Частота язвенных поражений слизистой желудка в группах наблюдения в зависимости от пола
Fig. 1. The frequency of ulcerative lesions of the gastric mucosa in the observation groups depending on gender

В группе 1 в 100 % случаев осложнения развились у женщин. В группе 2 частота развития осложнений у мужчин и женщин была сопоставима ($p = 1,0$): 5 (55,6 %) осложнений возникли у женщин, 4 (44,4 %) – у мужчин. Таким образом, можно говорить о том, что частота поражений слизистой желудка у пациентов, не получавших противоязвенное лечение, не зависит от пола, а эффективность превентивной противоязвенной терапии более высока у мужчин.

Также представлялось интересным проанализировать частоту поражения слизистой оболочки желудка в зависимости от возраста. Для этого пациенты обследуемых групп были разделены на группы в соответствии с классификацией ВОЗ (2012 г.): 18–44 лет – молодой возраст, 45–59 лет – средний возраст; 60–74 года – пожилой возраст, 75–90 лет – старческий возраст; старше 90 лет – долгожители. По возрастам пациенты распределились таким образом: группа 1 (наблюдения) – 2 пациента молодого, 8 человек среднего и 18 больных пожилого возраста; группа 2 (контроля) – 8 больных среднего, 21 пожилого и 1 старческого возраста.

Полученные данные представлены на рисунке 2.

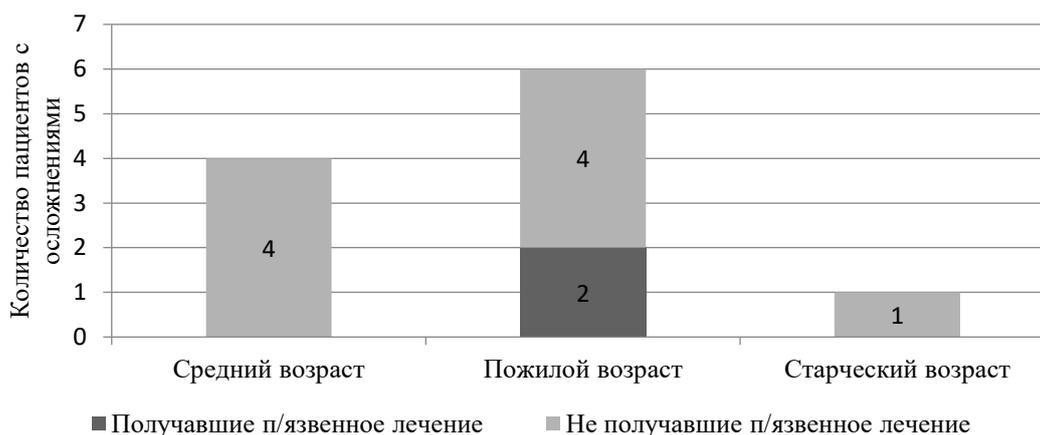


Рис. 2. Частота язвенных поражений слизистой желудка в группах наблюдения в зависимости от возраста
Fig. 2. The frequency of ulcerative lesions of the gastric mucosa in the observation groups depending on age

В группе пациентов, получавших противоязвенное лечение, оба осложнения развились у лиц пожилого возраста. Среди пациентов контрольной группы 4 (44,4 %) осложнения появились у больных среднего возраста и 4 (44,4 %) осложнения – у лиц пожилого возраста. В этой группе имелся только 1 пациент старческого возраста, у него также развилось язвенное поражение слизистой. У больных молодого возраста осложнения ни в одной из групп не развивались. Можно говорить о том, что наиболее уязвимыми в плане развития язвенного поражения слизистой желудка на фоне проведения противоопухолевого лечения являются лица пожилого и старческого возрастов. Наиболее вероятно, что это обусловлено возраст-зависимым ухудшением микроциркуляции как значимой составляющей физиологической цитопротекции.

Закключение. Исследование показало эффективность профилактического лечения язвенных поражений слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, проводимого до начала программы адьювантной химиотерапии с включением 5-фторурацила. При осуществлении превентивного противоязвенного лечения шанс развития язвенных осложнений у пациентов уменьшался в 5,08 раза. Разность частоты возникновения гастроинтестинальных нежелательных явлений с группой контроля составила 17,9 % (7,1 % против 28,1 %). Полная эрадикация *Helicobacter pylori* была достигнута у 19 человек, а снижение инфекционной активности зафиксировано у 25 больных. Слизистая оболочка пищеварительного тракта лучше и быстрее поддавалась противоязвенному лечению, а увеличения периода между курсами химиотерапии не потребовалось. Наиболее уязвимыми в плане повреждения слизистой были пациенты женского пола, пожилого и старческого возрастов, осложнения у них развивались даже на фоне предварительной протективной терапии.

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

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
- Blondy S., David V., Verdier M., Mathonnet M., Perraud Au., Christou N. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer : From classical pathways to promising processes // Cancer Science. 2020. Vol. 111, no. 9. P. 3142–3154.

3. Донюш Е. К., Тиганова О. А., Абузин М. Н., Бельмер С. В. Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений химиотерапии у онкогематологических больных в педиатрической практике // *Лечащий врач*. 2017. № 1. С. 27–33.
4. Rejhová A., Opatková A., Čumová A., Vodička P., Slíva D. Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment // *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 144. P. 582–594.
5. Федянин М. Ю., Ачкасов С. И., Болотина Л. В., Гладков О. А., Глебовская В. В., Гордеев С. С., Карачун А. М., Козлов Н. А., Любченко Л. Н., Малихова О. А., Мамедли З. З., Медведева Б. М., Обухова О. А., Петров А. С., Подлужный Д. В., Проценко С. А., Рыжков А. Д., Рыков И. В., Сидоров Д. В., Трякин А. А., Цуканов А. С., Шельгин Ю. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // *Злокачественные опухоли*. 2020. № 10 (3S2-1). С. 350–391. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22.
6. Андреев Д. Н., Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Резистентность *Helicobacter pylori* в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 11. С. 24–30.
7. Каттаханова Р. Ю. Современные методы лечения хеликобактер-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // *Новые горизонты – 2021 : сборник материалов VIII Белорусско-Китайского молодежного инновационного форума (Минск, 11–12 ноября 2021 г.)*. Минск : Белорусский национальный технический университет, 2021. Т. 1. С. 88–89.
8. Минушкин О. Н., Зверков И. В., Львова Н. В., Скибина Ю. С., Иневатова В. С. Хронический гастрит: современное состояние проблемы // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 8. С. 18–23.
9. Успенский Ю. П., Барышникова Н. В., Фоминых Ю. А., Рустамов М. Н., Сарсенбаева А. С. Проблемы оптимизации лечения инфекции *Helicobacter pylori* // *I Международный конгресс кардиологов и терапевтов : сборник научных трудов (Минск, 12–13 мая 2016 г.) / под ред. Н. П. Митьковской*. Минск : Капитал Принт, 2016. С. 290–302.
10. Шевченко А. С., Савчук В. В. Хронический гастрит // *Вестник научного общества студентов, аспирантов и молодых ученых*. 2017. № 3. С. 175–179.
11. Ansari S., Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity // *Toxins*. 2019. Vol. 11, no. 11. P. 677.
12. Crowe S. E. *Helicobacter pylori* infection // *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, no. 12. P. 1158–1165.
13. De Brito V. B., França da Silva F. A., Soares A. S., Pereira V. A., Cordeiro Santos M. L., Sampaio M. M., Moreira Neves P. H., De Melo F. F. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection // *World journal of gastroenterology*. 2019. Vol. 25, no. 37. P. 5578.
14. Поздеева А. О., Поздеев О. К., Гуляев П. Е., Валеева Ю. В., Савинова А. Н. Современное развитие схем эрадикации *Helicobacter pylori* // *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11, № 6. С. 1037–1049.
15. Лазебник Л. Б., Ткаченко Е. И., Абдулганиева Д. И., Абдулхаков Р. А., Абдулхаков С. Р., Авалуева Е. Б., Ардатская М. Д., Ахмедов В. А., Бордин Д. С., Бурков С. Г., Бутов М. А., Голованова Е. В., Голофеевский В. Ю., Гриневиц В. Б., Джулай Г. С., Добрица В. П., Еремина Е. Ю., Жигалова Т. Н., Иваников И. О., Исаков В. А., Казюлин А. Н., Калинин А. В., Козлова И. В., Комиссаренко И. А., Корниенко Е. А., Корочанская Н. В., Курилович С. А., Кучерявый Ю. А., Ли Е. Д., Ли И. А., Левченко С. В., Ливзан М. А., Логинов А. Ф., Лоранская И. Д., Маев И. В., Максимов В. А., Миллер Д. А., Минушкин О. Н., Низов А. А., Орешко Л. С., Осипенко М. Ф., Пальцев А. И., Пасечников В. Д., Радченко В. Г., Рустамов М. Н., Саблин О. А., Сагынбаева В. Э., Сайфутдинов Р. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Селиверстов П. В., Симаненков В. И., Ситкин С. И., Старостин Б. Д., Суворов А. Н., Тарасова Л. В., Ткачев А. В., Успенский Ю. П., Хлынова О. В., Хомерики Н. М., Хомерики С. Г., Цуканов В. В., Чернин В. В., Чернышев А. Л., Шархун О. О., Щербаков П. Л., Яковенко Э. П. VI национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения) // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 2 (138). С. 3–21.
16. Стяжкина С. Н., Мухамадиева А. Р., Николаева Ю. Н., Васильев А. Д., Жуйкова А. А. Ведение и лечение пациентов с осложнением язвенной болезни желудка // *StudNet*. 2021. Т. 4, № 1. С. 26.
17. Бордин Д. С., Войнован И. Н., Колбасников С. В., Эмбутниекс Ю. В. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori* в клинической практике // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 12. С. 133–139.
18. Голубкина Е. В., Камнева Н. В., Умерова А. Р. Роль *capA* гена в диагностике ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12, № 2. С. 8–14.
19. Голубкина Е. В., Левитан Б. Н., Умерова А. Р., Камнева Н. В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза // *Астраханский медицинский журнал*. 2018. Т. 13, № 2. С. 6–16.
20. Vodenkova S., Buchler T., Cervena K., Veskrnova V., Vodicka P., Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer : Past, present and future // *Pharmacology & therapeutics*. 2020. Vol. 106. P. 107447.
21. Xie P., Mo J.-L., Liu J.-H., Li X., Tan L.-M., Zhang W., Zhou H.-H., Liu Z.-Q. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update // *Cellular Oncology*. 2020. Vol. 43, no. 6. P. 989–1001.

References

1. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow : P.A. Herzen Institute of Medical Research – Branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia; 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Blondy S. David V., Verdier M., Mathonnet M., Perraud Au., Christou N. 5-Fluorouracil resistance mechanisms in colorectal cancer: From classical pathways to promising processes. *Cancer Science*. 2020; 111 (9): 3142–3154.
3. Donyush E. K., Tiganova O. A., Abuzin M. N., Bel'mer S. V. Diagnosis and treatment of gastroenterological complications of chemotherapy in oncohematological patients in pediatric practice. *Lechashchiiy vrach = Attending physician*. 2017; (1): 27–33. (In Russ.).
4. Rejhoová A., Opatová A., Čumová A., Vodička P., Slíva D. Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment. *European journal of medicinal chemistry*. 2018; 144: 582–594.
5. Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Glebovskaya V.V., Gordeev S.S., Karachun A.M., Kozlov N.A., Lyubchenko L.N., Malikhova O.A., Mamedli Z.Z., Medvedeva B.M., Obukhova O.A., Petrov A.S., Podluzhnyy D.V., Protsenko S.A., Ryzhkov A.D., Rykov I.V., Sidorov D.V., Tryakin A.A., Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A. Practical recommendations for the drug treatment of colon cancer and rectosigmoid compound. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant tumors*. 2020; (10 (3s2-1)): 350–391. (In Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22.
6. Andreev D. N., Maev I. V., Kucheryavyy Yu. A. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: Meta-analysis of studies over the past 10 years. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020; 92 (11): 24–30. (In Russ.).
7. Kattakhanova R. Yu. Modern methods of treatment of helicobacter-associated diseases of the stomach and duodenum. *New Horizons - 2021 : collection of materials of the VIII Belarusian-Chinese Youth Innovation Forum, November 11-12, 2021*. Minsk : Belarusian National Technical University; 2021. Vol. 1. pp. 88–89. (In Russ.).
8. Minushkin O. N., Zverkov I. V., L'vova N. V., Skibina Yu. S., Inevatova V. S. Chronic gastritis: the current state of the problem. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2020; 92 (8): 18–23. (In Russ.).
9. Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V., Fominykh Yu. A., Rustamov M. N., Sarsenbaeva A. S. I International Congress of Cardiologists and Therapists : Collection of scientific tr., Minsk, May 12-13, 2016 / Ed. N. P. Mitkovskaya. Minsk : Kapital Print; 2016. pp. 290–302. (In Russ.).
10. Shevchenko A. S., Savchuk V. V. Chronic gastritis. *Vestnik nauchnogo obshchestva studentov, aspirantov i molodykh uchenykh = Bulletin of the Scientific Society of Students, postgraduates and young scientists*. 2017; (3): 175–179. (In Russ.).
11. Ansari S., Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. *Toxins*. 2019; 11 (11): 677.
12. Crowe S. E. Helicobacter pylori infection. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380 (12): 1158–1165.
13. De Brito B. B., França da Silva F. A., Soares A. S., Pereira V. A., Cordeiro Santos M. L., Sampaio M. M., Moreira Neves P. H., De Melo F. F. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World journal of gastroenterology*. 2019; 25 (37): 5578.
14. Pozdeeva A. O., Pozdeev O. K., Gulyaev P. E., Valeeva Yu. V., Savinova A. N. Modern development of Helicobacter pylori eradication schemes. *Infektsiya i immunitet = Infection and immunity*. 2021; 11 (6): 1037–1049. (In Russ.).
15. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abduganieva D. I., Abdulkhakov R. A., Abdulkhakov S. R., Avalueva E. B., Ardatskaya M. D., Akhmedov V. A., Bordin D. S., Burkov S. G., Butov M. A., Golovanova E. V., Golofeevskiy V. Yu., Grinevich V. B., Dzhulay G. S., Dobritsa V. P., Eremina E. Yu., Zhigalova T. N., Ivanikov I. O., Isakov V. A., Kazyulin A. N., Kalinin A. V., Kozlova I. V., Komissarenko I. A., Kornienko E. A., Korochanskaya N. V., Kurilovich S. A., Kucheryavyy Yu. A., Li E. D., Li I. A., Levchenko S. V., Livzan M. A., Loginov A. F., Loranskaya I. D., Maev I. V., Maksimov V. A., Miller D. A., Minushkin O. N., Nizov A. A., Oreshko L. S., Osipenko M. F., Pal'tsev A. I., Pasechnikov V. D., Radchenko V. G., Rustamov M. N., Sablin O. A., Sagynbaeva V. E., Sayfutdinov R. G., Samsonov A. A., Sarsenbaeva A. S., Seliverstov P. V., Simanenkova V. I., Sitkin S. I., Starostin B. D., Suvorov A. N., Tarasova L. V., Tkachev A. V., Uspenskiy Yu. P., Khlynova O. V., Khomeriki N. M., Khomeriki S. G., Tsukanov V. V., Chernin V. V., Chernyshev A. L., Sharkhun O. O., Shcherbakov P. L., Yakovenko E. P. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow Agreements). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and clinical gastroenterology*. 2017; (2 (138)): 3–21. (In Russ.).
16. Styazhkina S. N., Mukhamadieva A. R., Nikolaeva Yu. N., Vasil'ev A. D., Zhuykova A. A. Management and treatment of patients with a complication of gastric ulcer. *StudNet*. 2021; 4 (1): 26. (In Russ.).
17. Bordin D. S., Voynovan I. N., Kolbasnikov S. V., Embutnieks Yu. V. Methods of diagnosis of Helicobacter pylori infection in clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018; 90 (12): 133–139. (In Russ.).
18. Golubkina E. V., Kamneva N. V., Umerova A. R. The role of the CagA gene in the diagnosis of Helicobacter pylori-associated diseases of the stomach and duodenum. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (2): 8–14. (In Russ.).
19. Golubkina E. V., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. Some epidemiological aspects of helicobacteriosis. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2018; 13 (2): 6–16. (In Russ.).
20. Vodenkova S., Buchler T., Cervena K., Veskrnova V., Vodicka P., Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future // *Pharmacology & therapeutics*. 2020; 106: 107447.
21. Xie P., Mo J.-L., Liu J.-H., Li X., Tan L.-M., Zhang W., Zhou H.-H., Liu Z.-Q. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: review and update // *Cellular Oncology*. 2020; 43 (6): 989–1001.

Информация об авторах

Я.А. Якименко, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

В.В. Кутуков, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kutukov2006@mail.ru

В.В. Антонян, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

С.П. Гаврилова, заведующая химиотерапевтическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: saprykinas@list.ru.

Э.Р. Гасанова, заместитель главного врача по медицинской части, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

Д.Н. Богомолов, заведующий эндоскопическим отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: dbogomolov.endo@gmail.com.

М.А. Газиев, заведующий торакальным отделением, Областной клинический онкологический диспансер, Астрахань, Россия, e-mail: marat10_1@mail.ru.

Е.Е. Андреева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования; доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: andreevadok@gmail.com.

Information about the authors

Ya.A. Yakimenko, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

V.V. Kutukov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: kutukov2006@mail.ru.

V.V. Antonyan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

S.P. Gavrilova, Head of Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: saprykinas@list.ru.

E.R. Gasanova, Deputy Chief Physician, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: maleeva.yaroslavna@yandex.ru.

D.N. Bogomolov, Head of Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: dbogomolov.endo@gmail.com.

M.A. Gaziev, Head of Department, Regional Clinical Oncological Dispensary, Astrakhan, Russia, e-mail: marat10_1@mail.ru.

E.E. Andreeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: andreevadok@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 20.07.2022; одобрена после рецензирования 21.11.2022; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 20.07.2022; approved after reviewing 21.11.2022; accepted for publication 27.03.2023.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.74-002-053.2

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-106-115

ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЮВЕНИЛЬНОГО ДЕРМАТОМИОЗИТА: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Севда Насреддиновна Мамедова, Сурхай Новрузович Мусаев
Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Аннотация. Ювенильный дерматомиозит – аутоиммунное, относительно редкое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, позднее установление диагноза и позднее начало терапии которого может привести к инвалидизации ребенка и даже к летальному исходу. Заболевание начинается в большинстве случаев в возрасте 5–12 лет, хотя может дебютировать как в более раннем, так и в более старшем возрасте. Ювенильный дерматомиозит имеет выраженный клинический полиморфизм, что затрудняет своевременную диагностику и терапию. Рассмотрен случай развития этого заболевания у подростка, обращено внимание на сложность постановки диагноза при первичном обращении за медицинской помощью. Показана положительная динамика течения заболевания на фоне верно подобранной терапии. Указано на важность соблюдения предписанного лечения, отказ от которого может привести к неблагоприятному исходу.

Ключевые слова: ювенильный дерматомиозит, диагностика, клиническая картина, лечение, динамическое наблюдение, исходы заболевания

Для цитирования: Мамедова С. Н., Мусаев С. Н. Трудности ранней диагностики ювенильного дерматомиозита: краткий обзор литературы и клинический случай // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 106–115. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-106-115.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

CHALLENGES IN EARLY DIAGNOSIS OF JUVENILE DERMATOMYOSITIS: A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE AND A CASE STUDY

Sevda N. Mamedova, Surkhay N. Musaev
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract. Juvenile dermatomyositis (JDM) is an autoimmune, relatively rare multisystem disease of unknown etiology, of which late diagnosis and late initiation of therapy can lead to a child's disability and even lethal outcome. The disease begins in most cases at the age of 5–12 years though can manifest itself both in earlier, and at more advanced age. This disease has a pronounced clinical polymorphism, which complicates early diagnosis and therapy. The article provides a brief overview of research carried out in recent years. A rare case of development of juvenile dermatomyositis in a teenager is considered. Attention is drawn to the complexity of staging this disease during the initial treatment for medical care. A positive dynamics of the course of the disease was shown against the background of correctly selected therapy. The importance of adherence to the prescribed treatment is indicated, the refusal of which can lead to adverse outcomes

Keywords: juvenile dermatomyositis, diagnosis, disease outcomes, treatment, dynamic observation, disease outcomes

For citation: Mamedova S. N., Musaev S. N. Challenges in early diagnosis of juvenile dermatomyositis: a brief review of the literature and a case study. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 106–115. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-106-115. (In Russ.).

* © Мамедова С.Н., Мусаев С.Н., 2023

Введение. Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, обусловленное иммуноопосредованной васкулопатией и характеризующееся симметричной проксимальной мышечной слабостью в сочетании с типичными высыпаниями на коже (гелиотропная сыпь, симптом Готтрона), возможным вовлечением суставов, легких, желудочно-кишечного тракта и других органов [1]. Заболевание, которое имеет признак миозита без поражения кожи, называют полимиозитом (ПМ). В большинстве исследований дерматомиозит и ПМ рассматриваются вместе из-за схожести симптоматики и редкости обоих заболеваний.

Частота ЮДМ/ПМ составляет примерно 2,5 случая на 100 000 детского населения [2]. Заболевание начинается в большинстве случаев в возрасте 5–12 лет, хотя может дебютировать как в более раннем, так и более старшем возрасте [3]. В дошкольном возрасте соотношение заболевших девочек и мальчиков одинаково. В пубертатном возрасте ЮДМ чаще встречается у девочек в соотношении 2 : 1.

В настоящее время точная причина возникновения ЮДМ не известна, хотя активно рассматривается мультифакториальная этиология. Среди факторов внешней среды наиболее значимы инфекции и ультрафиолетовое облучение [4]. Предполагается триггерная роль вирусов Коксаки В1 и ЕСНО, парвовирус В19, вирус гриппа, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), Т-клеточный лимфотропный вирус человека (HTLV-1) [3, 5]. Многие из этих вирусов обладают тропностью к мышцам. Предшествующая инфекция может спровоцировать аутоиммунный процесс, а также обострение симптомов заболевания [6].

У детей с идиопатической иммуновоспалительной миопатией в крови определяются миозит-специфические антитела (МСА) и миозит-ассоциированные антитела (МАО) [7]. Были проанализированы данные, полученные из 22 стран мира о распространенности МСА и МАО в зависимости от географического положения и возможной связи с УФ-излучением [8]. Полученные результаты подтверждают связь между анти-PL7, анти-Ro52, анти-La, анти-Ku и уровнем УФ-излучения. Отмечено, что распространенность анти-Mi-2 увеличивается вблизи экватора, в то время как распространенность анти-MJ/NXP2 и анти-ARS увеличивалась в географических точках дальше от экватора. Проведенные многочисленные научные работы подтверждают также наличие связи МСА и МАО со специфическими вариантами течения заболевания [9, 10, 11].

В клинической картине заболевания часто его начало отмечается общей слабостью, быстрой утомляемостью, недомоганием, снижением аппетита. В большинстве случаев при ЮДМ поражение кожи предшествует поражению мышц [3, 10, 12]. Патогномоничными для ЮДМ/ДМ считают папулы Готтрона и признак Готтрона [13]. Наряду с этим у пациентов часто отмечается фоточувствительность к воздействию ультрафиолетового света и появление эритемы на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей: на верхней трети спины, плече (симптом «шали»), а на передней верхней части груди – эритема как знак V (зона декольте). Наблюдается периорбитальный отек и эритема, имеющая лиловый или вишнево-красный оттенок (симптом «очков»). На волосистой части головы шелушение может сопровождаться не рубцовой алопецией. Сопутствующие кожные изменения при ДМ включают в себя пойкилодерму и признак «кобуры» (на латеральной поверхности бедер и над тазобедренными суставами ниже большого вертела имеется линейная макулярная лиловая эритема). «Рука механика» (на подушечках пальцев и ладонях отмечается шелушение, трещины и признаки капиллярита) относится к редким проявлениям ДМ [14].

Отличительной чертой ЮДМ является симметричная слабость проксимальных мышц, которую в начале развития заболевания трудно отличить от утомляемости [15]. Пораженные мышцы могут быть болезненными, отечными. Иногда боль в области брюшных мышц может стимулировать острый живот. Из-за миопатического синдрома больные лежат в вынужденной позе, с трудом поднимают голову с подушки, не могут поднимать руки, чтобы одеться (симптом «рубашки»), не могут подняться по лестнице (симптом «лестницы»), присаживаться на корточки и вставать (симптом «горшка»). В то же время они без усилий держат ручку в руке и застегивают пуговицы на одежде, так как при выполнении этих действий в работу включаются дистальные группы мышц.

На фоне болезни снижаются или выпадают рефлексы, развивается миогенный паралич или парез. Из-за поражения мышц глотки и слабости проксимальных отделов пищевода нарушается процесс проглатывания твердой пищи, а жидкая может выливаться через нос, ребенок поперхивается. При поражении жевательных мышц нарушается процесс пережевывания пищи, а также открывание рта. Дисфагия может привести к аспирации и развитию аспирационной пневмонии. Изменяется тембр голоса, появляется гнусавость – развивается дисфония. Нередко наблюдается маскообразное лицо из-за поражения мимических мышц.

Артралгия или полиартрит с симметричным поражением как крупных, так и мелких суставов могут быть первыми клиническими признаками ЮДМ, что нередко приводит к диагностическим ошибкам [16]. Исходом полиартрита может быть образование сухожильно-мышечной контрактуры. Стойкие болезненные контрактуры могут имитировать псевдоартрит и привести к инвалидности.

Клинические признаки поражения сердца (миокардит, перикардит и эндокардит) на фоне поражения сердечной мускулатуры могут быть стертыми. Болевой синдром может быть признаком поражения межреберных мышц, а не признаком кардита [17]. Перкуторно отмечается расширение границ сердца, при аускультации – приглушенность или глухость тонов сердца, иногда нарушение ритма, на верхушке – нежный систолический шум; на электрокардиограмме – снижение электрической активности миокарда, нарушение проводимости сердца, изменение конечной части желудочкового комплекса, что позволяет диагностировать поражение миокарда [18].

При ЮДМ поражение почек встречается нечасто, обычно наблюдается преходящий мочевого синдром: протеинурия, небольшая гематурия, связанные с повышенной проницаемостью сосудов и лихорадкой. Однако в последние годы выявляют и более тяжелые почечные изменения, вплоть до развития острой почечной недостаточности, часто наблюдаемые при перекрестных синдромах, в основном с системной склеродермией [19].

Вследствие поражения скелетной мускулатуры при ЮДМ нарушается дыхательная функция, уменьшается объем дыхания и жизненная емкость легких. Нередко это состояние сочетается с псевдобульбарным синдромом (нарушается глотание и избыточная саливация), что приводит к аспирационной и гипостатической пневмонии [15]. По литературным данным, интерстициальная болезнь легких у детей развивается по сравнению со взрослыми редко [20]. Клинически болезнь проявляется одышкой, непродуктивным кашлем, нарастающей дыхательной недостаточностью. Над легкими при аускультации выслушиваются непостоянные хрипы. На компьютерной томографии органов грудной клетки нередко обнаруживается утолщение стенок бронхиол, а также линейные ателектазы, изменения по типу «матового стекла» [21].

Изменение со стороны эндокринной системы связано с длительным назначением глюкокортикоидов и иммуносупрессантов, а также влиянием патогенеза заболевания на растущий организм. Нередко наблюдается отставание детей в росте, замедление темпов полового развития, снижение минеральной плотности костей [22].

Одним из характерных проявлений ЮДМ является кальциноз, которые представляет собой отложения кальция карбоната. Кальциноз проявляется по-разному: в виде отдельных поверхностных мелких бляшек или узелков, располагающихся под кожей, в подкожно-жировой клетчатке в виде более крупных узелковых отложений, расположенных в более глубоких слоях ткани, включая мышцы и межмышечные фасции, в связках и сухожилиях, а также могут быть обширные отложения кальция по всему телу [23]. Кальциноз часто бывает безболезненным, обычно возникает в течение 5 лет после начала заболевания. Мужской пол, более юный возраст пациента, позднее начало лечения, носительство аллелей ФНО α -308А или ИЛ1 α -889С, наличие анти-NXP2 АТ, сохраняющаяся высокая активность заболевания спустя 6 месяцев после установления диагноза и начала лечения, изначально высокий уровень и длительное повышение «мышечных» ферментов в крови являются факторами риска развития кальциноза [24].

Редким начальным проявлением ЮДМ является анасарка, которая представляет собой тяжелую и генерализованную форму отека. В литературе имеется описание пациентов в возрасте 4 и 11 лет, которые поступили в отделение неотложной помощи с анасаркой и у которых впоследствии были диагностированы ЮДМ [25].

Диагноз ЮДМ ставится на основании критериев А. Бохана и Б. Питера [26] и подтверждается лабораторными данными. Критерии А. Бохана и Б. Питера включают в себя следующие признаки: классическая сыпь (гелиотропная сыпь, папула Готтрона), проксимальная мышечная слабость, повышение уровня в сыворотке одного из мышечных ферментов, электромиография, демонстрирующая денервацию и миопатию, и биопсия мышц, свидетельствующая о воспалительном миозите. Диагноз считается определенным, если у пациента помимо классической сыпи присутствуют три критерия, или вероятным, если у пациента присутствуют два критерия и сыпь. Эти критерии неоднократно модифицировались [27].

Европейская лига по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Американский колледж ревматологов (ACR) разработали и утвердили диагностические критерии взрослых и ювенильных идиопатических воспалительных миопатий [28]. Суть диагностических критериев состоит в том, что каждому признаку, имеющемуся у пациента, присваиваются определенные баллы, по сумме баллов делается

заключение о наличии «определенного», «вероятного» и «возможного» диагноза идиопатической воспалительной миопатии. Сумма баллов 5,5 (6,7 с биопсией мышц) соответствует диагнозу «вероятное ИВМ». Диагноз «определенный ИВМ» может быть поставлен, если общая сумма баллов составляет $\geq 7,5$ ($\geq 8,7$ при биопсии мышц). Сумма баллов $< 5,3$ ($< 6,5$ при биопсии мышц) исключает ИВМ [28].

При проведении лабораторных анализов у больных с ЮДМ в крови характерно повышение уровня ряда мышечных ферментов, включая креатинфосфокиназу (КФК), лактатдегидрогеназу, альдолазу, аспаратаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ). При тяжелом течении процесса перечисленные ферментные показатели могут превышать норму в 8–10, а иногда в 20 раз. Нормализация этих показателей нередко наблюдается позже наступившей клинической ремиссии. При нормальном самочувствии больного повышение мышечных ферментов может предупреждать о грядущем обострении болезни. Скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок могут быть повышенными или нормальными. Антинуклеарные антитела положительны в 80 % случаев, а ревматоидный фактор обычно отрицателен [9]. Надо учитывать, что в некоторых случаях клинические и лабораторные данные не всегда совпадают с активностью заболевания, поэтому проводят также электромиографию, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию мышц [19].

При ЮДМ с помощью капилляроскопии ногтевого ложа, особенно на ранних стадиях заболевания, можно обнаружить признаки васкулопатии мелких сосудов в виде отдельных капиллярных петель, которые расширены, извиты или выпадают [29]. Надо отметить, что пациенты с активной стадией заболевания имеют больше аномальных капилляров ногтевого ложа по сравнению с пациентами с неактивной стадией.

Для оценки мышечной силы эксперты PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organisation) рекомендуют использовать шкалы CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale) или MMT (Manual Muscle Test). Состояние кожных покровов можно оценить, используя шкалу CAT (Cutaneous Assessment Tool) или ее сокращенную версию. Более проста в использовании модифицированная шкала CDASI-2 (Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index – version). Для общей оценки активности ЮДМ рекомендована шкала MDAAT (Myositis Disease Activity Assessment Tool), которая детально оценивает активность заболевания на основании состояния мышц, кожи и других органов (желудочно-кишечный тракт, дыхательная и сердечно-сосудистая система) и имеет высокую надежность. Кроме того, в практической работе можно использовать шкалу DAS (Disease Activity Score), которая оценивает поражение мышц и кожи, но менее чувствительна и специфична для оценки пациентов с наиболее тяжелыми вариантами заболевания. Визуальную аналоговую шкалу врача VAS (Visual Assessment Score), которая включает в себя наиболее полную информацию о пациенте (анамнез, результаты обследования, анализа крови и терапии), рекомендуется использовать при длительном мониторинге. Кроме того, для оценки функционального состояния ребенка предлагают использовать шкалу CHAQ (Childhood Assessment Questionnaire), а для оценки качества жизни – шкалу CHQ (Child Health Questionnaire) [1, 4].

Международной организацией по изучению детской ревматологии PRINTO определена неактивная стадия ЮДМ, которая соответствует трем из четырех критериев:

- 1) уровень КФК в сыворотке крови ≤ 150 МЕ/л;
- 2) CMAS ≥ 48 ;
- 3) MMT ≥ 78 баллов;
- 4) общая оценка врача PGA (Physician global assessment) $\leq 0,2$ [30].

В 2015 г. было предложено включить показатель общей активности заболевания по шкале PGA в качестве важного критерия, поскольку кожные проявления заболевания недооцениваются критериями PRINTO [31]. Зарубежные авторы, оценивая вероятность полной клинической ремиссии у 307 пациентов с ЮДМ, пришли к выводу о том, что сроки для отмены кортикостероидов в неактивной фазе могут составлять несколько лет, исходя из отдельных клинических признаков, отсутствия реактивации на фоне снижения дозы ГК и наличия аутоантител к миозиту [32].

В клинической практике дифференциальную диагностику ЮДМ проводят с прогрессирующей мышечной дистрофией, миастенией, миопатией (лекарственной, при метаболических расстройствах, развивающейся на фоне некоторых эндокринных заболеваний) [33]. Эритематозную сыпь, наблюдаемую при ЮДМ, можно ошибочно принять за кожные болезни (грибковая инфекция, экзема, псориаз и т.д.). Достаточно часто ЮДМ приходится дифференцировать с другими заболеваниями соединительной ткани (системная склеродермия, красная волчанка, перекрестный синдром и др.) [34].

Клиническое наблюдение. Девочка Р. в возрасте 9 лет 10 мес. была госпитализирована (29.03.2021 г.) в кардиоревматологическое отделение учебно-терапевтической клиники города Баку Азербайджанского медицинского университета.

Жалобы при поступлении: выраженная мышечная слабость, особенно в конечностях, ограничение объема движений в суставах, выпадение волос, быстрая утомляемость, снижение аппетита, поперхивание при глотании жидкой пищи, высыпания на разгибательной поверхности коленных, локтевых, пястно-фаланговых суставов, тени вокруг глаз лилово-синюшного цвета.

Анамнез жизни: ребенок от I беременности, протекавшей без осложнений. Самопроизвольные роды через естественные родовые пути на 39 неделе гестационного периода. Масса тела новорожденного при рождении 2 700 г, рост 49 см. Ребенок находился на грудном вскармливании до 4 мес. Плановую вакцинацию проводили в определенной последовательности, в установленные сроки. Наследственный анамнез не отягощен. Зафиксирована аллергия пищевая (мед, малина) и лекарственная (арбидол). Из перенесенных заболеваний мама отмечала острые респираторные вирусные инфекции 2–3 раза в год, длительностью около 5 дней.

Анамнез заболевания: со слов родителей ребенок болеет с января 2021 г. Первые признаки заболевания – быстрая утомляемость, снижение аппетита, высыпания на коже лица и верхней части грудной клетки. Обратились к участковому педиатру. Был поставлен диагноз «Аллергический дерматит», назначено: гипоаллергенная диета и антигистаминные препараты. Состояние не улучшилось. Была направлена к аллергологу. К назначению добавлен преднизолон, после чего получен незначительный временный положительный клинический эффект. Однако при уменьшении дозы преднизолона постепенно снизилась общая активность, появились боли в ногах, общая слабость. Врач расценил это как побочное действие на применяемые лекарственные препараты.

В феврале 2021 г. на разгибательной поверхности коленных и локтевых суставов появилась сыпь, возвышающаяся над поверхностью кожи, тени вокруг глаз были слабо лилово-синюшного цвета, усилились жалобы на общую слабость, мышечную гипотонию, быструю утомляемость, снижение аппетита (за 2 мес. ребенок похудел на 2,5 кг). Девочка стала спотыкаться при ходьбе, после чего была направлена к неврологу, который после обследования исключил неврологическую патологию. 23.03.2021 г. ребенка госпитализировали в тяжелом состоянии в городскую детскую больницу № 1 г. Баку. 29.03.2021 г. пациентка была переведена в кардиоревматологическое отделение учебно-терапевтической клиники г. Баку Азербайджанского медицинского университета с диагнозом «Ювенильный дерматомиозит».

Данные объективного обследования при поступлении в стационар: температура тела $36,1^{\circ}\text{C}$, вес = 35 кг. Частота сердечных сокращений – 100 ударов в минуту, частота дыхательных движений – 20 в минуту, артериальное давление – 104/60 мм рт. ст. Состояние ребенка тяжелое за счет преимущественно миопатического синдрома. Девочка вялая. Отмечается эритематозная сыпь над разгибательными поверхностями коленных, локтевых и пястно-фаланговых суставов кисти (симптом Готтрона). Наблюдаются высыпания на лице, периорбитальная лиловая эритема (симптом «очков»). Обнаружен капиллярит ладоней и стоп, хейлит, стоматит. Периферические лимфатические узлы мелкие, подвижные, не спаянные с окружающей тканью. Подкожно-жировая клетчатка развита несколько слабо. Тонус мышц снижен. Наблюдается проксимальная мышечная слабость в верхних и нижних конечностях, ограничение движения в суставах (возможно, за счет сухожильно-мышечных контрактур), болевой синдром при сгибании ног (в местах прикрепления мышц). Из-за выраженной мышечной слабости ребенок испытывает трудности, когда поднимает руки или берет ложку. При аускультации и перкуссии со стороны легких и сердца выраженных изменений нет. Живот при пальпации мягкий, несколько болезненный в эпигастральной области. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Общий анализ крови (30.03.2021 г.): лейкоциты – $11,44 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $8,32 \times 10^9/\text{л}$, незрелые гранулоциты – $0,57 \times 10^9/\text{л}$, моноциты – $1,33 \times 10^9$, эритроциты – $4,17 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 11,4 г/дл, гематокрит – 35,8 %, средний объем эритроцита – 85,9 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците – 27,3 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 31,8 г/дл, тромбоциты – $253 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов – 13 мм/ч, нейтрофилы палочкоядерные – 4 %, нейтрофилы сегментоядерные – 66 %, лимфоциты – 20 %, эозинофилы – 1 %, моноциты – 9 %.

Биохимический анализ крови: КФК – 70 мкмоль/л (N), глюкоза (на тощак) – 5,7 ммоль/л (N), С-реактивный белок – 1,36 мг/л (N), натрий 140,0 ммоль/л (N), калий – 4,5 ммоль/л (N), кальций общий – 2,0 ммоль/л (N), КФК – 3343 Ед/л (N = 26-308 Ед/л), АЛТ – 116,2 Ед/л (N < 35 Ед/л), АСТ – 206,3 Ед/л (N < 35 Ед/л), гамма-глутамилтрансфераза – 23 Ед/л (N=7-50 Ед/л), билирубин – 0,345 мг/дл (N=0,3-1,2 мг/дл),

лактатдегидрогеназа – 480,0 Ед/л (N=240-480 Ед/л), ANA – 1,8 Ед (N=0,8-1,2 Ед); антитела к гистидил тРНК синтетазе (-) отрицательно. SARS-CoV-2 Antigen – негативно. Витамин D – 26,01 нг/мл (20–30 нг/мл – недостаточность витамина D).

Исследованы маркеры вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции. Получены отрицательные результаты. Клинический анализ мочи (30.03.2021 г.) без патологии.

При анализе лабораторных данных было установлено, что биохимические маркеры мышечной патологии значительно повышены. Оценка мышечной силы по шкале CMAS (Childhood Myositis Assessment Scale) составила 5 баллов. Рентгеноскопия органов грудной клетки – без патологии.

Рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта: эзофагит, гастродуоденит, гастро-эзофагальный рефлюкс.

Электрокардиография: Синусовая тахикардия. Электрическая ось сердца расположена нормально. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства: умеренная гепатоспленомегалия. Капилляроскопическая картина: деструкция и дезорганизация капилляров, уменьшение их числа, увеличение размера.

Проведена консультация с неврологом и онкологом. Рекомендовано: биопсия мышц с участка максимальной болезненности и игольчатая электромиография, от чего родители ребенка категорически отказались.

На основании анамнеза, клинического обследования, лабораторно-инструментальных данных был поставлен диагноз: «Ювенильный дерматомиозит, острое течение, 3 ст. активности, функциональная недостаточность 3 ст. Сопутствующий диагноз: хронический гастродуоденит в фазе обострения. Эзофагит. Гастро-эзофагальный рефлюкс. Гиповитаминоз D. Капиллярит. Хейлит. Стоматит».

От применения генно-инженерных биологических препаратов родители также отказались.

На фоне проводимой терапии (метилпреднизолон, метотрексат, фолиевая кислота, омепразол, вольтарен, трентал, урсосан, аквадетрим, обработка слизистой полости рта) отмечался положительным эффектом: несколько уменьшилась мышечная слабость, суставной и кожный синдромы, несколько снизился уровень показателей ферментов мышечного распада в сыворотке крови (26.04.2021 г.: КФК – 2200 Ед/л, АСТ – 158,5 Ед/л, АЛТ – 79,8 Ед/л). Пациентка выписана 27.04.2021 г. под наблюдение ревматолога и педиатра по месту жительства. Перед выпиской родителям дали памятку, где было указано время, количество, название и условие приема каждого препарата.

В динамике биохимические показатели крови улучшались (07.05.2021 г.: КФК – 1490 Ед/л, АСТ – 113,3 Ед/л, АЛТ – 53,6 Ед/л; 17.05.2021 г.: КФК – 617,3 Ед/л, АСТ – 72,0 Ед/л, АЛТ – 32,4 Ед/л; 31.05.2021 г.: КФК = 367,09 Ед/л, АЛТ = 19,6 Ед/л, АСТ – 51,3 Ед/л; 29.06.2021 г.: КФК – 112,86 Ед/л, АСТ = 30,8 Ед/л, АЛТ = 30,8 Ед/л). Девочка стала активнее. Свободно поворачивалась в постели, движение в верхних конечностях стали более свободными, сидя могла поднять ноги на уровне коленей.

В июле, в доме, где жила девочка, тяжело болел дедушка, который вскоре умер от онкологического заболевания. Ребенок находился без контроля со стороны взрослых и перестал принимать медикаменты. Через 16 дней девочка в крайне тяжелом состоянии была госпитализирована в реанимационное отделение городской детской больницы № 1 г. Баку. Проведено лабораторно-инструментальное обследование. Диагноз: «Ювенильный дерматомиозит. Интерстициальная пневмония. Сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность. Анемия». Через два дня, несмотря на уговоры врачей, родители, написав расписку, забрали ребенка, и в тот же день девочка умерла дома от быстро прогрессирующей интерстициальной пневмонии.

Заключение. Представленный материал свидетельствует о больших трудностях ранней диагностики ювенильного дерматомиозита, которые возникают у клинициста из-за выраженного клинического полиморфизма, недостаточного опыта врача ввиду редкой встречаемости данного заболевания. Пациенты с диагнозом «Ювенильный дерматомиозит» в течение всего периода болезни должны находиться под динамическим наблюдением ревматолога и не прекращать лечение, не достигнув полной ремиссии. Часто результат лечения ребенка, особенно в домашних условиях, напрямую зависит от правильно выстроенных взаимоотношений врача с родителями. Участковый врач и ревматолог должны налаживать коммуникацию с родителями и контролировать их участие в процессе лечения. Здоровье ребенка зависит не только от правильно назначенного лечения, но и в неменьшей степени от родителей, выполняющих это назначение. Раннее и необоснованное прекращение терапии приводит к тяжелым осложнениям, которые нередко заканчиваются летальным исходом.

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. Подчерняева Н. С., Коневина М. С., Тихая М. И. Ювенильный дерматомиозит : современные представления. Ч. 2: Оценка активности и лечение // Педиатрия. 2019. Т. 98, № 5. С. 135–146.
2. Meyer A., Meyer N., Schaeffer M., Gottenberg J. E., Geny B., Sibia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies : a systematic review // Rheumatology (Oxford). 2015. Vol. 54, no. 1. P. 50–63.
3. Bogdanov I., Kazandjieva J., Darlenski R., Tsankov B. N. Dermatomyositis : Current Concepts of Skin and Systemic Manifestations // Clin. Dermatol. 2018. Vol. 36, no. 4. P. 450–458.
4. Mamurova G., Rider L. G., Ehrlich A., Jones O., Pachman L. M., Nickeson R., Criscione-Schreiber L. G., Jung L. K., Miller F. W., Katz J. D. Environmental factors associated with disease flares in juvenile and adult dermatomyositis // Rheumatology (Oxford). 2017. Vol. 56, no. 8. P. 1342–1347.
5. Adler B. L., Christopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy : insights into pathogenesis // Discov. Med. 2018. Vol. 25, no. 136. P. 75–83.
6. Limaye V., Smith C., Koszyca B., Blumbergs P., Otto S. Infections and vaccinations as possible triggers of inflammatory myopathies // Muscle Nerve. 2017. Vol. 56, no. 5. P. 987–989.
7. Tieu J., Lundberg I. E., Limaye V. Idiopathic Inflammatory Myositis // Best Pract. Res. Clinic. Rheumatology. 2016. Vol. 30, no. 1. P. 149–168.
8. Aguilar-Vazquez A., Chavarria-Avila E., Pizano-Martinez O., Ramos-Hernandez A., Andrade-Ortega L., Rubio-Arellano E. D., Vazquez-Del Mercado M. Geographical Latitude Remains as an Important Factor for the Prevalence of Some Myositis Autoantibodies : A Systematic Review // Front Immunol. 2021. Vol. 12. Article 672008.
9. Pachman L. M., Nolan B. E., DeRanieri D., Khojah A. M. Juvenile Dermatomyositis : New Clues to Diagnosis and Therapy // Curr. Treatm. Opt. Rheumatol. 2021. Vol. 7, no. 1. P. 39–62.
10. Wu J. Q., Lu M. P., Reed A. M. Juvenile dermatomyositis : advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment // World J. Pediatr. 2020, Vol. 16. no. 1. P. 31–43.
11. Kwiatkowska D., Reich A. The Significance of Autoantibodies in Juvenile Dermatomyositis // Biomed Research International. 2021. Vol. 2021. Article ID 5513544.
12. Barrón-Calvillo E. E., García-Romero M. T. Early-onset juvenile dermatomyositis : A report of two cases and review of the literature // Pediatr. Dermatol. 2022. Vol. 39, no. 2. P. 260–263.
13. Huber A. M. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies // Pediatr. Clin. North. Am. 2018. Vol. 65, no. 4. P. 739–756.
14. Hee-Kyung Ryu, Hyang Sook Jeong, Yeon Woong Chung. Juvenile Dermatomyositis Presenting with Erythematous Swelling of the Upper Eyelid // Journal of the Korean Ophthalmological Society. 2021. Vol. 62, no. 5. P. 719–723.
15. Rhim J. W. Juvenile Dermatomyositis // Journal of Rheumatic Diseases. 2022. Vol. 29, no. 1. P. 14–21.
16. Tülpar S., Poyrazoglu M. H., Gündüz Z., Düşünsel R., Baştug F. Türk Çocuklarında Juvenil Dermatomiyozit // Turk. J. Rheumatol. 2011. Vol. 26, no. 3. P. 233–238.
17. Cantez S., Gross G. J., MacLusky I., Feldman B. M. Cardiac findings in children with juvenile Dermatomyositis at disease presentation // Pediatr. Rheumatol. Online J. 2017. Vol. 15. Article 54.
18. Ghosh R., Roy D., Dubey S., Abdelrahman K., Dey A. K., Chatterjee S., Lahiri D., Ray B. K. Juvenile dermatomyositis presenting as complete heart block in a 10-year-old girl // Pediatrics and international child health. 2020. Vol. 40, no. 4. P. 251–254.
19. Головач И. Ю., Егудина Е. Д. Особенности поражения почек при системных заболеваниях соединительной ткани // Почки. 2018. Т. 7, № 4. С. 275–290.
20. Каледина М. И., Салугина С. О., Федоров Е. С., Ананьева Л. П. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани у детей // Вопросы современной педиатрии. 2021. Т. 20, № 2. С. 134–143.
21. Ошлянська О. А., Омельченко Л. І, Слепова А. Ф., Гладішко О. П., Іванова В. Г., Крат В. В. Випадок фатального ураження легенів у дитини з ювенільним дерматомиозитом // Здоров'я дитини. 2017. Т. 12, № 1. С. 75–86.
22. Wu Q., Wedderburn L. R., Mc Can L. J. Juvenile dermatomyositis : latest advances. Best Practice // Research Clinical Rheumatology. 2017. Vol. 31, no. 4. P. 535–557.

23. Huber A. M. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies // *Pediatr. Clin. North Am.* 2018. Vol. 65, no. 4. P. 739–756.
24. Hoeltzel M. F., Oberle E. J., Robinson A. B., Agarwal A., Rider L. G. The presentation, assessment, pathogenesis, and treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis // *Curr. Rheumatol Rep.* 2014. Vol. 16, no. 12. P. 467.
25. Schildt E. E., De Ranieri D. Anasarca as the presenting symptom of juvenile dermatomyositis : a case series // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2021. Vol. 19, no. 1. Article 120.
26. Bohan A., Peter J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts) // *N. Engl. J. Med.* 1975. Vol. 292, no. 7. P. 344–347.
27. Tanimoto K., Nakano K., Kano S., Mori S., Ueki H., Nishitani H., Sato T., Kiuchi T., Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22, no. 4. P. 668–674.
28. Lundberg I. E., Tjärnlund A., Bottai M., Werth V. P., Pilkington C., Visser M., Alfredsson L., Amato A. A., Barohn R. J., Liang M. H., Singh J. A., Aggarwal R., Arnardottir S., Chinoy H., Cooper R. G., Dankó K., Dimachkie M. M., Feldman B. M., Torre I. G., Gordon P., Hayashi T., Katz J. D., Kohsaka H., Lachenbruch P. A., Lang B. A., Li Y., Oddis C. V., Olesinska M., Reed A. M., Rutkowska-Sak L., Sanner H., Selva-O'Callaghan A., Song Y. W., Vencovsky J., Ytterberg S. R., Miller F. W., Rider L. G. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76, no. 12. P. 1955–1964.
29. Barth Z., Witczak B. N., Flatø B., Koller A., Sjaastad I., Sanner H. Assessment of microvascular abnormalities by nailfold capillaroscopy in juvenile dermatomyositis after medium- to long-term followup // *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2018. Vol. 70, no. 5. P. 768–776.
30. Lazarevic D., Pistorio A., Palmisani E., Miettunen P., Ravelli A., Pilkington C., Wulffraat N. M., Malattia C., Garay S. M., Hofer M., Quartier P., Dolezalova P., Penades I. C., Ferriani V. P., Ganser G., Kasapcopur O., Melo-Gomes J. A., Reed A. M., Wierzbowska M., Rider L. G., Martini A., Ruperto N. The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis // *Ann. Rheum. Dis.* 2013. Vol. 72, no. 5. P. 686–693.
31. Almeida B., Campanilho-Marques R., Arnold K., Pilkington C. A., Wedderburn L. R., Nistala K. Analysis of Published Criteria for Clinically Inactive Disease in a Large Juvenile Dermatomyositis Cohort Shows That Skin Disease Is Underestimated // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67, no. 9. P. 2495–2502.
32. Kishi T., Warren-Hicks W., Bayat N., Targoff I. N., Huber A. M., Ward M. M., Rider L. G. Corticosteroid discontinuation, complete clinical response and remission in juvenile dermatomyositis // *Rheumatology (Oxford)*. 2021. Vol. 60, no. 5. P. 2134–2145.
33. Crum-Cianflone N. F. Bacterial, Fungal, Parasitic, and Viral myositis // *Clinical Microbiology Reviews.* 2008. Vol. 21, no. 3. P. 473–494.
34. Valenzuela A., Chung L. Subcutaneous calcinosis: Is it different between systemic sclerosis and dermatomyositis? // *J. Scleroderma Relat. Disord.* 2022. Vol. 7, no. 1. P. 7–23.

References

1. Podchernyaeva N. S., Konevina M. S., Tikhaya M. I. Modern ideas about juvenile dermatomyositis. Part 2: activity assessment and treatment = *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 135–146. (In Russ.).
2. Meyer A., Meyer N., Schaeffer M., Gottenberg J. E., Geny B., Sibia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54 (1): 50–63.
3. Bogdanov I., Kazandjieva J., Darlenski R., Tsankov N. Dermatomyositis: Current concepts. *Clin. Dermatol.* 2018; 36 (4): 450–458. doi: 10.1016/j.clindermatol.
4. Mamyrova G., Rider L. G., Ehrlich A., Jones O., Pachman L. M., Nickeson R., Criscone-Schreiber L. G., Jung L. K., Miller F. W., Katz J. D. Environmental factors associated with disease flare in juvenile and adult dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (8): 1342–1347.
5. Adler B. L., Christopher-Stine L. Triggers of inflammatory myopathy: insights into pathogenesis. *Discov. Med.* 2018. 25 (136): 75–83.
6. Limaye V., Smith C., Koszyca B., Blumbergs P., Otto S. Infections and vaccinations as possible triggers of inflammatory myopathies. *Muscle Nerve*. 2017; 56 (5): 987–989.
7. Tieu J., Lundberg I. E., Limaye V. Idiopathic Inflammatory Myositis. *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatology*. 2016; 30 (1): 149–168.
8. Aguilar-Vazquez A., Chavarria-Avila E., Pizano-Martinez O., Ramos-Hernandez A., Andrade-Ortega L., Rubio-Arellano E. D., Vazquez-Del Mercado M. Geographical Latitude Remains as an Important Factor for the Prevalence of Some Myositis Autoantibodies: A Systematic Review. *Front. Immunol.* 2021; 12: Article 672008.
9. Pachman L. M., Nolan B. E., DeRanieri D., Khojah A. M. Juvenile Dermatomyositis: New Clues to Diagnosis and Therapy. *Curr. Treatm Opt. Rheumatol.* 2021; 7 (1): 39–62.
10. Wu J. Q., Lu M. P., Reed A. M. Juvenile dermatomyositis: advances in clinical presentation, myositis-specific antibodies and treatment. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (1): 31–43.
11. Kwiatkowska D., Reich A. The Significance of Autoantibodies in Juvenile Dermatomyositis. *Biomed Res. Int.*; 2021: Article ID 5513544.
12. Barrón-Calvillo E. E., García-Romero M. T. Early-onset juvenile dermatomyositis: A report of two cases and review of the literature. *Pediatr. Dermatol.* 2022; 39 (2): 260–263.

13. Huber A. M. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Pediatr. Clin. North Am.* 2018; 65 (4): 739–756. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.006.
14. Hee-Kyung Ryu, Hyang Sook Jeong, Yeon Woong Chung. Juvenile Dermatomyositis Presenting with Erythematous Swelling of the Upper Eyelid. *Journal of the Korean Ophthalmological Society.* 2021; 62 (5): 719–723.
15. Rhim J. W. Juvenile Dermatomyositis. *J. Rheum. Diseases.* 2022; 29 (1): 14–21.
16. Tülpar S., Poyrazoglu M. H., Gündüz Z., Düşünsel R., Baştüg F. Türk Çocuklarında Juvenil Dermatomiyozit. *Turk. J. Rheumatol.* 2011; 26 (3): 233–238. doi: 10.5152/tjr.2011.036.
17. Cantez S., Gross G. J., MacLusky I., Feldman B. M. Cardiac findings in children with juvenile Dermatomyositis at disease presentation. *Pediatr Rheumatol.* 2017; 15: Article 54.
18. Ghosh R., Roy D., Dubey S., Abdelrahman K., Dey A. K., Chatterjee S., Lahiri D., Ray B. K. Juvenile dermatomyositis presenting as complete heart block in a 10-year-old girl. *Paediatr Int Child Health.* 2020; 40 (4): 251–254.
19. Golovach I. Y., Yehudina E. D. Features of Renal Involvement in Systemic Connective Tissue Diseases = *J. Kidneys.* 2018; 7 (4): 275–290. (In Russ.).
20. Kaleda M. I., Salugina S. O., Fedorov E. S., Anan'eva L. P. Pulmonary Involvement at Connective Tissue Systemic Diseases in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics.* 2021; 20 (2): 134–143. (In Russ.).
21. Oshlyans'ka O. A., Omel'chenko L. I., Slepova A. F., Gladishko O. P., Ivanova V. G., Krat V. V. Case of a fatal lung disease in a child with juvenile dermatomyositis *Zdorov'ya ditini = Child health.* 2017; 12 (1): 75–86. (In Ukr.)
22. Wu Q., Wedderburn L. R., McCann L. J. Juvenile dermatomyositis: Latest advances. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2017; 31 (4): 535–557.
23. Huber A. M. Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies. *PediatrClin North Am.* 2018; 65 (4):739-756.
24. Hoeltzel M. F., Oberle E. J., Robinson A. B., Agarwal A., Rider L. G. The presentation, assessment, pathogenesis, and treatment of calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2014; 16 (12): 467.
25. Schildt E. E., De Ranieri D. Anasarca as the presenting symptom of juvenile dermatomyositis: a case series. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2021; 19 (1): Article 120.
26. Bohan A., Peter J. B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1975; 292 (7): 344–347.
27. Tanimoto K., Nakano K., Kano S., Mori S., Ueki H., Nishitani H., Sato T., Kiuchi T., Ohashi Y. Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.* 1995; 22 (4): 668–674.
28. Lundberg I. E., Tjärnlund A., Bottai M., Werth V. P., Pilkington C., Visser M., Alfredsson L., Amato A. A., Barohn R. J., Liang M. H., Singh J. A., Aggarwal R., Arnardottir S., Chinoy H., Cooper R. G., Dankó K., Dimachkie M. M., Feldman B. M., Torre I. G., Gordon P., Hayashi T., Katz J. D., Kohsaka H., Lachenbruch P. A., Lang B. A., Li Y., Oddis C. V., Olesinska M., Reed A. M., Rutkowska-Sak L., Sanner H., Selva-O'Callaghan A., Song Y. W., Vencovsky J., Ytterberg S. R., Miller F. W., Rider L. G. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76 (12): 1955–1964.
29. Barth Z., Witeczak B. N., Flatø B., Koller A., Sjaastad I., Sanner H. Assessment of microvascular abnormalities by nailfold capillaroscopy in juvenile dermatomyositis after medium- to long-term followup. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2018; 70 (5): 768–776.
30. Lazarevic D., Pistorio A., Palmisani E., Miettunen P., Ravelli A., Pilkington C., Wulffraat N. M., Malattia C., Garay S. M., Hofer M., Quartier P., Dolezalova P., Penades I. C., Ferriani V. P., Ganser G., Kasapcopur O., Melo-Gomes J. A., Reed A. M., Wierzbowska M., Rider L. G., Martini A., Ruperto N. The PRINTO criteria for clinically inactive disease in juvenile dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (5): 686–693.
31. Almeida B., Campanilho-Marques R., Arnold K., Pilkington C. A., Wedderburn L. R., Nistala K. Analysis of Published Criteria for Clinically Inactive Disease in a Large Juvenile Dermatomyositis Cohort Shows That Skin Disease Is Underestimated. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (9): 2495–2502.
32. Kishi T., Warren-Hicks W., Bayat N., Targoff I. N., Huber A. M., Ward M. M., Rider L. G. Corticosteroid discontinuation, complete clinical response and remission in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford).* 2021; 60 (5): 2134–2145.
33. Crum-Cianflone N. F. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21 (3): 473–494.
34. Valenzuela A., Chung L. Subcutaneous calcinosis: Is it different between systemic sclerosis and dermatomyositis? *J. Scleroderma Relat. Disord.* 2022; 7 (1): 7–23.

Информация об авторах

С.Н. Мамедова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней, Азербайджанский медицинский университет; заведующая кардиоревматологического отделения Учебно-терапевтической клиники Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан, e-mail: dr.sevda.mammadova@mail.ru.

С.Н. Мусаев, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней, Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан, e-mail: surxaymusayev@gmail.com.

Information about the authors

S.N. Mamedova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Azerbaijan Medical University; Head of Department, Educational and Therapeutic Clinic of the Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, e-mail: dr.sevda.mammadova@mail.ru.

S.N. Musaev, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan, e-mail: surxaymusayev@gmail.com.*

* Статья поступила в редакцию 23.09.2022; одобрена после рецензирования 30.01.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 23.09.2022; approved after reviewing 30.01.2023; accepted for publication 27.03.2023.

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 616.61-002.3-053.2-07

3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-116-120

КЛИНИЧЕСКИЕ «МАСКИ» ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

*Гульнара Рафиковна Сагитова¹, Алена Анатольевна Антонова¹,
Василий Михайлович Середа², Марина Георгиевна Гернер³

¹Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

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

³Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Россия

Аннотация. Представлены различные варианты клинического проявления развития острого пиелонефрита у детей. Обращено внимание на необходимость подробного опроса и осмотра больного ребенка с подозрением на острый пиелонефрит. Показано, что лабораторная диагностика помогает в постановке указанного диагноза и назначении необходимой терапии. При дифференциальной диагностике важно понимать причины развития клинических проявлений различных заболеваний.

Ключевые слова: дети, клинические случаи, острый пиелонефрит

Для цитирования: Сагитова Г. Р., Антонова А. А., Середа В. М., Гернер М. Г. Клинические «маски» пиелонефрита у детей (случаи из практики) // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 1. С. 116–120. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-116-120.

OBSERVATIONS FROM PRACTICE

Original article

CLINICAL «MASKS» OF PYELONEPHRITIS IN CHILDREN (CASE STUDIES)

Gulnara R. Sagitova¹, Alena A. Antonova¹, Vasily M. Sereda², Marina G. Gerner³

¹Astrakhan State Medical University

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Regional children's clinical hospital named after N.N. Silishcheva

Abstract. Various variants of the clinical manifestation of the development of acute pyelonephritis in children are presented. Attention is drawn to the need for a detailed survey and examination of a sick child with suspected acute pyelonephritis. It is shown that laboratory diagnostics helps in making the specified diagnosis and prescribing the necessary therapy. In differential diagnosis, it is important to understand the causes of the development of clinical manifestations of various diseases.

Keywords: children, clinical cases, pyelonephritis

For citation: Sagitova G. R., Antonova A. A., Sereda V. M., Gerner M. G. Clinical «masks» of pyelonephritis in children (case studies). Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (1): 116–120. doi: 10.29039/1992-6499-2023-1-116-120. (In Russ.).

Введение. Своевременная диагностика и лечение ребенка с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей является сложной и не до конца решенной проблемой в педиатрии [1, 2, 3].

* © Сагитова Г. Р., Антонова А. А., Середа В. М., Гернер М. Г., 2023

В определенной степени это связано не только с широкой распространенностью, но и с разнообразием клинических проявления указанных заболеваний [1, 2, 4, 5]. На ежедневном приеме педиатр первичного звена системы здравоохранения встречается с ребенком, у которого будут обнаружены явные или стертые проявления микробно-воспалительных изменений органов мочевыделительной системы [1, 2, 3, 6, 7]. При этом и у врача узкой специальности на консультативном приеме может оказаться «непрофильный» ребенок с урологической патологией [1, 4]. Особенно сложной станет диагностика у ребенка младшего возраста такого заболевания, как пиелонефрит [1, 2, 6, 8, 9]. Некоторые авторы указывают, что в ряде случаев наблюдается длительное течение данного заболевания с запоздалой диагностикой и последующими трудностями лечения [1, 2, 6, 7].

С учетом сказанного представляется практически важным описать клинические случаи пациентов, которые проходили обследование и лечение в нефрологическом отделении Областной детской клинической больницы им. Н.Н. Силищевой.

Клинический случай 1. Ребенок Н., в возрасте 4 лет и 5 месяцев поступил в указанный стационар с жалобами на субфебрильную температуру тела в течение 4 суток, а также вялость и снижение аппетита. Из анамнеза жизни стало известно, что ребенок рожден в доношенном гестационном сроке после первой беременности. Находился на грудном вскармливании до 1 года. На первом году жизни наблюдался с диагнозом: «Малые аномалии развития сердца: Открытое овальное окно». При этом на диспансерном учете у детского кардиолога не состоял. Соответствовал по возрасту физическому и психомоторному развитию. Ранее в легкой форме перенес ветряную оспу, родители ребенка указывали на частое развитие у него респираторно-вирусных заболеваний.

После появления у ребенка слабости и повышения температуры тела до 37,8° С родители обратились к участковому педиатру. Выставлен диагноз: «Острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ)». В связи с этим были назначены противовирусные и симптоматические лекарственные препараты. Однако эффекта от проводимого лечения достигнуто не было. Далее ребенок был госпитализирован в детский стационар.

При поступлении, на четвертый день заболевания, состояние ребенка расценивалось как средней степени тяжести. Пациент был вялый, отмечался сниженный аппетит, наблюдалась лихорадка до 37,8°С. Ребенок был в сознании, изменения кожных покровов не наблюдалось. Зев был умеренно гиперемирован, налетов на миндалинах не было. Носовое дыхание свободное с частотой дыхательных движений – 25 в минуту; периферическая кислородная сатурация (SpO₂) составляла 99 %. Аускультативно в легких дыхание выслушивалось как пуэрильное, хрипов не было. Сердечные тоны – ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 116 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Отмечался положительный симптом «поколачивания» по поясничной области справа. Мама ребенка стала наблюдать более частое мочеиспускание ребенка, при этом моча была соломенного цвета. Нарушения стула не было.

Результаты общего анализа крови: эритроциты (Er) – $3,5 \times 10^{12}/л$; гемоглобин (Hb) – 134 г/л; цветовой показатель (цв. п.) – 0,8; Le – $18 \times 10^9/л$; нейтрофилы палочкоядерные (нейтр. п. я.) – 4 %; сегментоядерные (с. я.) – 65 %; моноциты (м) – 5 %; лимфоциты (лимф.) – 25 %; эозинофилы (Э) – 1 %; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 21 мм/ч.

Результаты общего анализа мочи: относительная плотность – 1012, белок – 0,08 г/л, лейкоциты (Le) – «густо» покрывают все поля зрения; много бактерий.

При поступлении выставлен диагноз: «Инфекция мочевыводящих путей». Ребенок был госпитализирован в профильное отделение, где проведено дополнительное обследование и назначена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. Проведение эхографии мочевого пузыря, почек, а также дополнительное лабораторное исследование мочи позволило уточнить и поставить диагноз: «Острый пиелонефрит, активная фаза».

Представленный случай показывает, что у врача, первично осматривавшего ребенка в амбулаторных условиях, не возникло предположения об инфекционно-воспалительных изменениях, не связанных с респираторно-вирусной инфекцией. Вместе с тем при отсутствии специфических признаков ОРВИ проведенное лабораторное исследование крови и мочи позволило своевременно диагностировать инфекционно-воспалительные изменения мочевыводящих путей и развитие острого пиелонефрита. При этом следует помнить, что при вторичном пиелонефрите развитие инфекционного воспаления протекает на фоне нарушений уродинамики и субфебрильной температуры тела в течение продолжительного периода времени.

Клинический случай 2. Ребенок Ю., 9 мес., заболел остро, отмечалась стойкая лихорадка (39,4° С) с кратковременным эффектом от назначения жаропонижающего препарата, а также наблюдался

разжиженный стул. На второй день болезни ребенок был осмотрен участковым педиатром и направлен в детское отделение инфекционной больницы.

Из анамнеза жизни было известно, что ребенок рожден от второй беременности и вторых срочных родов. Находится на грудном вскармливании, прикорм введен с 5 месяцев. Профилактические прививки – согласно национальному календарю. Физическое и психомоторное развитие ребенка соответствовало возрасту. Контакта с инфекционными больными не было.

При осмотре ребенка в стационаре его состояние оценивалось как средней степени тяжести. Находился в сознании, но был вялым, на осмотр реагировал раздражением и плачем. Менингеальные знаки были отрицательные. Изменений кожных покровов не наблюдалось. Костно-мышечная система без дефектов. Большой родничок размерами 1,0 × 1,0 см на уровне костей черепа, не западал и не «выбухал». Дыхание через нос было свободным. Зев не гиперемирован, налетов на миндалинах также не было. Аускультативно дыхание выслушивалось как пуэрильное, без хрипов. ЧДД – 30 в минуту, сатурация – 98 %. Тоны сердца – ясные, ритмичные. ЧСС – 129 ударов в минуту. Appetit снижен. Отмечалась рвота до 4 раз в день. Живот был доступен для глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Со слов матери, ребенок «мочится реже обычного», стул жидкий до 5 раз, без примесей.

При обследовании в клиническом анализе крови: $E_r - 3,3 \times 10^{12}/л$; $H_b - 116 г/л$; цв. п. – 0,85; $Le - 19 \times 10^9/л$; нейтр. п. я. – 5 %; с. я. – 64 %; м – 4 %; лимф. – 25 %; Э – 2 %; СОЭ – 24 мм/ч. В общем анализе мочи: относительная плотность – 1014; белок – 0,4 г/л; $Le - 40-50$ в поле зрения; $E_r - 5-6$ в поле зрения.

Назначена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия, дополнительное обследование (исследование мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование мочевого пузыря и почек). С учетом дополнительных данных лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз: «Острый пиелонефрит». Далее пациент был перенаправлен в профильное нефрологическое отделение областной детской больницы.

Как видно из данного клинического примера, острый пиелонефрит может протекать под «маской» кишечной инфекции с явлениями интоксикации. Безусловно, ранее проведение общеклинических анализов крови и мочи после первого осмотра пациента помогло бы в своевременной диагностике и более точной первоначальной маршрутизации больного ребенка.

Клинический случай 3. Ребенок С., 5 лет, был доставлен бригадой скорой медицинской помощи в детскую областную клиническую больницу с диагнозом «Острый аппендицит». Пациент жаловался на боли в области живота. Температура тела при поступлении – 38,0° С. Ребенок родился от первой беременности в доношенном сроке, находился на грудном вскармливании до 1 года. Профилактические прививки – по национальному календарю. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту.

При осмотре состояние больного расценено как средней степени тяжести, ребенок находился в сознании. Менингеальные знаки были отрицательные. Изменений кожных покровов не наблюдалось. Зев не гиперемирован, налетов на миндалинах не наблюдалось. Дыхание через нос было свободным, без выделений. В легких выслушивалось пуэрильное дыхание, без хрипов. ЧДД – 24 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 118 ударов в минуту. Appetit снижен. Отмечалась однократная рвота. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации, однако умеренно болезненный в подвздошной области, справа. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Симптом «поколачивания» поясничной области – положительный справа. Мочеиспускание безболезненное, регулярное. Стул оформленный. По заключению осмотра детского хирурга острой хирургической патологии выявлено не было.

В гемограмме: $E_r - 3,5 \times 10^{12}/л$; $H_b - 120 г/л$; цв. п. – 0,8; $Le - 15 \times 10^9/л$; нейтр. п. я. – 9 %; с. я. – 75 %; м – 5 %; лимф. – 10 %; Э – 1 %; СОЭ – 28 мм/ч.

В урограмме: относительная плотность – 1019; белок – 0,07 г/л; Le – покрывают все поля зрения, $E_r - 1-2$ в поле зрения.

Ребенок был направлен в нефрологическое отделение, где в ходе дополнительного обследования был выставлен диагноз: «Острый пиелонефрит». Проведение антибактериальной и дезинтоксикационной терапии имело положительный лечебный эффект.

Представленный клинический случай иллюстрирует, что при остром пиелонефрите может наблюдаться абдоминальная боль, связанная с нарушением гемо- и уродинамики ввиду отека в области почки. Вместе с тем не следует забывать о том, что внезапность появления и усиление болей может быть связано с нарушением оттока мочи и при уретерогидронефрозе, гидронефрозе, мегауретере, а также вследствие заброса мочи и растяжения лоханки при пузырно-мочеточниковом рефлюксе [5].

В случае тазовой дистопии почки боль тоже локализуется внизу живота и нижних отделах поясничной области [2, 7].

Заключение. Представленные наблюдения свидетельствуют о различных клинических проявлениях острого пиелонефрита и трудностях в диагностике указанного заболевания у детей. Важно подробно расспросить родителей больного ребенка не только о жалобах, но и о развитии заболевания, а также назначить общеклиническое обследование, где в случае выявленных изменений следует направить пациента на более углубленное обследование. Ранняя диагностика острого пиелонефрита у ребенка позволяет своевременно провести необходимую терапию и предупредить развитие тяжелых осложнений.

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. Ребрик И. С., Тракс О. В. Острый пиелонефрит у детей раннего возраста // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. № 8. С. 76–80.
2. Морозов С. Л., Длин В. В. Инфекции мочевой системы у детей : тактика ведения пациентов // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018. № 2. С. 62–67.
3. Dlin V., Abramov-Sommariva D., Zakharova I., Erman M., Nastaushcheva T., Kirillov V., Averyanova N., Derevyanko T., Gadji M., Vyalkova A., Margieva T., Morozov S., Kolchenko I. A noninterventional, prospective, multicenter study for evaluation of the use of the herbal medicinal product Canephron® N in the pediatric outpatient population in Russia // Clinical Phytoscience. 2018. no. 4. P. 31. doi: 10.1186/s40816-018-0092-9.
4. Кимирилова О. Г., Харченко Г. А., Галимзянов Х. М., Башкина О. А. Вирусные нейроинфекции у детей // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 2. С. 33–42.
5. Захарова И. Н., Османов И. М., Мумладзе Э. Б., Свинцицкая В. И., Бекмурзаева Г. Б. Инфекция мочевых путей у детей : что нужно знать педиатру и нефрологу // Медицинский совет. 2015. № 14. С. 114–118.
6. Вялкова А. А., Зыкова Л. С., Плотникова С. В., Гордиенко Л. М., Устинова О.О. Применение цефалоспоринов в терапии инфекции мочевой системы у детей // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 2. С. 43–50.
7. Дружинина Т. В. Пиелонефрит у детей (лекция) // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 33. С. 210–220.
8. Вялкова А. А., Гриценко В. А., Плотникова С. В., Гордиенко Л. М. Диагностика инфекции мочевой системы у детей: все ли мы знаем сегодня? // Оренбургский медицинский вестник. 2017. Т. 5, № 3 (19). С. 10–14.
9. Сафина А. И. Пиелонефрит у детей раннего возраста : современные подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. 2012. № 7 (62). С. 50–56.

References

1. Rebrik I. S., Traks O. V. Acute pyelonephritis in young children // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research. 2019; (8): 76–80. (In Russ.).
2. Morozov S. L., Dlin V. V. Urinary tract infections in children: management tactics // Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum. 2018; (2): 62–67. (In Russ.).
3. Dlin V., Abramov-Sommariva D., Zakharova I., Erman M., Nastaushcheva T., Kirillov V., Averyanova N., Derevyanko T., Gadji M., Vyalkova A., Margieva T., Morozov S., Kolchenko I. A noninterventional, prospective, multicenter study for evaluation of the use of the herbal medicinal product Canephron® N in the pediatric outpatient population in Russia. Clinical Phytoscience. 2018; (4): 31. <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0092-9>.
4. Kimirilova O. G., Kharchenko G. A., Galimzyanov Kh. M., Bashkina O. A. Viral neuroinfections in children. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal. 2016; 11 (2): 33–42. (In Russ.).

5. Zakhарova I. N., Osmanov I. M., Mumladze E. B., Svintsitskaya V. I., Bekmurzaeva G. B. Urinary tract infection in children: what a pediatrician and nephrologist need to know. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2015; (14): 114–118. (In Russ.).
6. Vyalkova A. A., Zyкова L. S., Plotnikova S. V., Gordienko L. M., Ustinova O. O. The use of cephalosporins in the treatment of urinary tract infections in children // Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum = Pediatrics. Supplement to Consilium Medicum. 2017; (2): 43–50. (In Russ.).
7. Druzhinina T. V. Pyelonephritis in children (lecture) // Smolenskiy meditsinskiy al'manakh = Smolensk Medical Almanac. 2016; (33): 210–220. (In Russ.).
8. Vyalkova A. A., Gritsenko V. A., Plotnikova S. V., Gordienko L. M. Diagnosis of urinary tract infection in children: do we know everything today? Orenburgskiy meditsinskiy vestnik = Orenburg medical bulletin. 2017; 5 (3-19): 10–14. (In Russ.).
9. Safina A. I. Pyelonephritis in young children: modern approaches to diagnosis and treatment // Prakticheskaya meditsina = Practical medicine. 2012; 7 (62): 50-56. (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.

В.М. Середва, доктор медицинских наук, профессор кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: seredavm@mail.ru.

М.Г. Гернер, врач-нефролог Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Россия, e-mail: cindirella.gerner@yandex.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.

V.M. Sereda, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: seredavm@mail.ru.

M.G. Gerner, nephrologist, Regional children's clinical hospital named after N.N. Silishcheva, e-mail: cindirella.gerner@yandex.ru.*

* Статья поступила в редакцию 23.03.2022; одобрена после рецензирования 14.03.2023; принята к публикации 27.03.2023.

The article was submitted 23.03.2022; approved after reviewing 14.03.2023; accepted for publication 27.03.2023.

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 абзачными 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),
- 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.3.1. Анатомия человека (медицинские науки),
- 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 3.2.7. Аллергология и иммунология (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 отчетливым 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 B. 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>; e-mail: astmedj@astgmu.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 (ICMJE) 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 infringes 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. **Phthysiology** (medical sciences),
- 3.1.9. **Surgery** (medical science),
- 3.1.28. **Hematology and blood transfusion** (medical sciences),
- 3.1.29. **Pulmonology** (medical sciences),
- 3.1.30. **Gastroenterology and Dietetics** (medical sciences),
- 3.3.1. **Human anatomy** (medical sciences),
- 3.3.6. **Pharmacology, Clinical Pharmacology** (medical sciences),
- 3.2.7. **Allergology and immunology** (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 **Website:** [https:// astmedj.ru](https://astmedj.ru); **e-mail:** astmedj@astgmu.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**

2023

ТОМ 18

№ 1

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 – 28.04.2023

Уч. печ. л. – 15,3

Заказ № 5321

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