

DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-3

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор), свидетельство о регистрации ПИ №ФС77-65159 от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:

650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
Тел./факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии:

650024, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а, ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 28.09.2021 г.
Дата выхода в свет 30.09.2021 г.

Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 1550.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Фундаментальная и клиническая медицина» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям:

3.1.4 – акушерство и гинекология,
3.1.18 – внутренние болезни,
3.1.20 – кардиология,
3.2.1 – гигиена,
3.2.2 – эпидемиология,
3.3.3 – патологическая физиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593 в каталоге «Почта России», 80843 в каталоге «Роспечать». Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.фарм.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, г. Красноярск, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-3

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56, e-mail: journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:
35a, Sibirskaya Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation, LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2021/09/28
Published on 2021/09/30

Offset printing, 950 copies.
Order № 1550.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:
3.1.4. Obstetrics and Gynecology,
3.1.18. Internal Medicine,
3.1.20. Cardiology,
3.2.1. Hygiene,
3.2.2. Epidemiology,
3.3.3. Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasily G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Chief Executive Officer, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tubingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tubingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Мартусевич А.К., Галка А.Г., Гольгина Е.С., Федотова А.С. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И РАДИОЧАСТОТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И ОКСИДА АЗОТА НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ EX VIVO (г. Нижний Новгород, Россия)	с. 8
Задворнов А.А., Григорьев Е.В. ПЕРСЕФИН В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) (г. Кемерово, Россия)	с. 15
Мухамадияров Р.А., Мильто И.В., Кутихин А.Г. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ (г. Кемерово, г. Томск, Россия)	с. 25
Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Кудрявцева Ю.А. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КЛАССОВ M, A, G И КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕМЕНТА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА (г. Кемерово, Россия)	с. 35
Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Груздева О.В., Солодилова Т.П., Косарева С.Н., Мотова А.В., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (г. Кемерово, Россия)	с. 46
Белокриницкая Т.Е., Иозефсон С.А., Фролова Н.И., Брум О.Ю. КРИТИЧЕСКИЕ АКУШЕРСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПАНДЕМИЮ COVID-19 И В ДОЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД (г. Чита, Россия)	с. 56
Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич, А.Н., Цхай И.И., Михайлова А.В. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ РАСЧЕТА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (г. Красноярск, Россия)	с. 64
Лебедева И.Б., Осинцева И.Ю., Бондаренко Т.Е., Пьянзова Т.В., Брусина Е.Б. COVID-19 В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ (г. Кемерово, Россия)	с. 71
Кошкарина Е.А., Стражнова О.А., Шарабакина М.А., Чеканина О.М., Краснов В.В., Зубаров П.Г., Ковалишена О.В. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОПЛАЗМЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ (г. Нижний Новгород, Россия)	с. 85
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Штрек С.В., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. ГЕНОВИДОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В РОССИИ (г. Омск, Россия)	с. 94
ЛЕКЦИИ	
Волков А.Н., Начева Л.В. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ III: ГЕНОДИАГНОСТИКА ЧЕЛОВЕКА ПРИ РЕШЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ЗАДАЧ (г. Кемерово, Россия)	с. 100
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Григорьев Е.В., Воеводин С.В., Коваленко А.В., Рудакова Д.А., Пьянков Е.А. ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ (г. Новокузнецк, г. Кемерово, Россия)	с. 110

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Andrey K. Martusevich, Alexander G. Galka, Elena S. Golygina, Alexandra S. Fedotova METABOLIC AND RADIOFREQUENCY FEATURES OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND NITRIC OXIDE EFFECTS ON BIOLOGICAL TISSUE EX VIVO (Nizhny Novgorod, Russian Federation)	p. 8
Alexey A. Zadvornov, Evgeny V. Grigoriev PERSEPHIN AS A DIAGNOSTIC MARKER OF ACUTE BRAIN INJURY IN CRITICALLY ILL NEWBORNS: A CLINICAL TRIAL (Kemerovo, Russian Federation)	p. 15
Rinat A. Mukhamadiyarov, Ivan V. Milto, Anton G. Kutikhin ULTRASTRUCTURAL PATHOLOGY OF BIOPROSTHETIC HEART VALVES WITH INFECTIOUS ENDOCARDITIS (Kemerovo, Tomsk, Russian Federation)	p. 25
Anastasia V. Ponasenko, Maria V. Khutornaya, Anna V. Tsepokina, Yuliya A. Kudryavtseva IgM, IgA, IgG, AND COMPLEMENT COMPONENTS AS PRE-OPERATIVE MARKERS FOR THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD (Kemerovo, Russian Federation)	p. 35
Anastasia V. Osokina, Viktoria N. Karetnikova, Olga M. Polikutina, Olga V. Gruzdeva, Tatiana P. Solodilova, Svetlana N. Kosareva, Anna V. Motova, Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash SERUM MARKERS OF CARDIAC FIBROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION UPON ST- SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 46
Tatiana E. Belokrinitskaya, Sergey A. Iozefson, Natalia I. Frolova, Olga Yu. Brum CRITICAL OBSTETRIC CONDITIONS DURING PANDEMIC (COVID-19) AND PRE-PANDEMIC YEARS (Chita, Russian Federation)	p. 56
Vitaliy B. Tskhay, Sayana Zh. Badmaeva, Artem N. Narkevich, Irina I. Tskhay, Aleksandra V. Mikhaylova A PREDICTIVE MODEL FOR CALCULATING THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UTERINE FIBROIDS AFTER SURGICAL INTERVENTION (Krasnoyarsk, Russian Federation)	p. 64
Irina B. Lebedeva, Irina Yu. Osintseva, Tatiana E. Bondarenko, Tatiana V. Pyanzova1, Elena B. Brusina COVID-19 IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES (Kemerovo, Russian Federation)	p. 71
Evgenia A. Koshkarina, Olga A. Strazhnova, Marina A. Sharabakina, Oksana M. Chekanina, Viktor V. Krasnov, Petr G. Zubarov, Olga V. Kovalishena EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COMMUNITY-ACQUIRED MYCOPLASMA PNEUMONIA (Nizhny Novgorod, Russian Federation)	p. 85
REVIEW ARTICLES	
Svetlana A. Rudakova, Nikolay V. Rudakov, Sergey V. Shtrek, Olga E. Teslova, Nadia E. Kaneshova GENE-SPECIFIC FEATURES OF TICK-BORNE BORRELIOSIS IN RUSSIA (Omsk, Russian Federation)	p. 94
LECTURES	
Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva MOLECULAR GENETIC METHODS IN BIOMEDICAL RESEARCH. PART III: HUMAN GENE DIAGNOSTICS IN CLINICAL PRACTICE (Kemerovo, Russian Federation)	p. 100
CASE REPORTS	
Evgeny V. Grigoriev, Sergey V. Voevodin, Andrey V. Kovalenko, Daria A. Rudakova, Evgeny A. Pyankov PERSISTING MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN A PATIENT WITH SEVERE POLYTRAUMA: A CASE REPORT (Kemerovo, Novokuznetsk, Russian Federation)	p. 110

Уважаемые коллеги!

В осеннем номере журнала «Фундаментальная и клиническая медицина» опубликованы результаты изучения эпидемиологии внебольничных пневмоний микоплазменной этиологии, клинических и эпидемиологических особенностей COVID-19 у больных туберкулезом, исчерпывающий анализ геновидового состава боррелий в иксодовых клещах в природных очагах юга Западной Сибири.

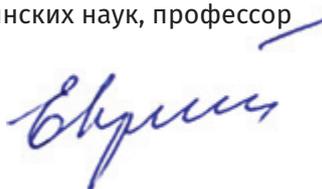
Несмотря на активную разработку новых методов лечения, схем антибиотикотерапии и кардиохирургических технологий, инфекционный эндокардит остается заболеванием с высокой летальностью. На страницах журнала авторы освещают особенности динамики компонентов системного иммунитета при полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования у пациентов с инфекционным эндокардитом, приводят результаты исследования морфологического строения створок ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца, извлеченных при замене протеза вследствие эндокардита.

Одна из статей посвящена комплексной оценке действия активных форм кислорода и оксида азота на фрагмент рубцовой ткани *ex vivo*.

Несомненный интерес у специалистов вызовет публикация результатов поиска предикторов неблагоприятных исходов у новорожденных детей в критическом состоянии. С этой целью авторы изучают корреляцию сывороточного персефина с клиническими, инструментальными и биохимическими признаками поражения головного мозга.

Проблемы репродуктивного здоровья женщин отражены в статье, посвященной анализу критических акушерских состояний в период пандемии COVID-19. В другом исследовании приводятся результаты разработки прогностической модели для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства. Генодиагностика позволяет не только установить наследственные факторы предрасположенности к заболеваниям, но и выявлять генетические отклонения в процессе индивидуального развития, проводить их мониторинг с целью прогнозирования реакций на тот или иной вид лечения для достижения максимального терапевтического эффекта. Мы публикуем третью лекцию из цикла, посвященного методам изучения генома человека в медицинской практике.

Главный редактор
доктор медицинских наук, профессор
Е.Б. Брусина



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-8-14>

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И РАДИОЧАСТОТНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЙСТВИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И ОКСИДА АЗОТА НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ТКАНЬ EX VIVO

МАРТУСЕВИЧ А.К. *, ГАЛКА А.Г.^{1,2}, ГОЛЫГИНА Е.С.¹, ФЕДОТОВА А.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук», г. Нижний Новгород, Россия

Резюме

Цель. Комплексная оценка действия активных форм кислорода и оксида азота на фрагмент рубцовой ткани ex vivo.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием фрагментов рубцовой ткани (n=10), удаленных интраоперационно у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. Каждый фрагмент был разделен на три равные части. Первая часть не подвергалась никаким манипуляциям, вторая была обработана синглетным кислородом, третья часть – оксидом азота (20 ppm). Продолжительность периода обработки тканей составляла 5 минут для всех факторов. По завершении эксперимента во всех образцах методом ближнепольного резонансного СВЧ-зондирования была проведена оценка диэлектрических свойств ткани с использованием программного комплекса, разработанного в Институте прикладной физики Российской академии наук. Далее каждую порцию ткани гомогенизировали с помощью аппарата "Ultraturrax" в соответствии со стандартной процедурой. Параметры окислительного метаболизма (интенсивность свободнорадикального окисления и общая антиоксидантная активность) изучали в полученных гомогенатах методом Fe-индуцированной биохемиллюминесценции.

Результаты. Установлено, что обработка фрагментов рубцовой ткани потоком газа от генераторов синглетного кислорода и оксида азота приводит к изменению диэлектрических свойств ткани и интенсивности свободнорадикальных процессов в ней, а характер реакции специфичен для влияющего фактора. Показано, что особенностью действия синглетного кислорода является умеренное повышение диэлектрической проницаемости ткани и сбалансированное стимулирующее действие на про- и антиоксидантные системы. Эффект NO при концентрации 20 ppm связан с заметным увеличением диэлектрической проницаемости и проводимости, а также значительным увеличением антиоксидантного потенциала ткани.

Ключевые слова: активные формы кислорода, оксид азота, окислительный метаболизм, диэлектрические свойства тканей, СВЧ-зондирование.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Мартусевич А.К., Галка А.Г., Голыгина Е.С., Федотова А.С. Метаболическая и радиочастотная характеристика действия активных форм кислорода и оксида азота на биологическую ткань ex vivo. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(3): 8-14. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-8-14>

*Корреспонденцию адресовать:

Мартусевич Андрей Кимович, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, д. 22, E-mail: cryst-mart@yandex.ru
© Мартусевич А.К. и др.

ORIGINAL RESEARCH

METABOLIC AND RADIOFREQUENCY FEATURES OF REACTIVE OXYGEN SPECIES AND NITRIC OXIDE EFFECTS ON BIOLOGICAL TISSUE EX VIVO

ANDREY K. MARTUSEVICH^{1**}, ALEXANDER G. GALKA^{1,2}, ELENA S. GOLYGINA¹, ALEXANDRA S. FEDOTOVA¹¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation²Institute of Applied Physics, Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the effects of reactive oxygen species and nitric oxide on the scar tissue *ex vivo*.

Materials and Methods. The study was performed using fragments of scar tissue (n = 10) removed intraoperatively in patients with Dupuytren's contracture. Each fragment was divided into 3 equal segments: 1) control; 2) treated with singlet oxygen for 5 minutes; 3) treated with nitric oxide (20 ppm) for 5 minutes. Upon the indicated treatment, we evaluated the dielectric properties of the tissue employing near-field resonant microwave sensing using a customised software package (Institute of Applied Physics, Russian Academy of Sciences). Then, each segment was homogenised and the parameters of oxidative metabolism (intensity of free radical oxidation and total antioxidant activity)

were measured in homogenates by Fe-induced bioluminescence.

Results. Treatment of scar tissue fragments by singlet oxygen and nitric oxide altered the dielectric properties of the tissue and the intensity of free radical oxidation. Singlet oxygen action moderately increased the dielectric permittivity of the tissue and rendered a balanced stimulating effect on pro- and antioxidant systems. Nitric oxide significantly augmented dielectric permittivity and conductivity and raised the antioxidant potential of the tissue.

Keywords: reactive oxygen species, nitric oxide, oxidative metabolism, dielectric properties, near-field resonant microwave sensing.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Andrey K. Martusevich, Alexander G. Galka, Elena S. Golygina, Alexandra S. Fedotova. Metabolic and radiofrequency features of reactive oxygen species and nitric oxide effects on biological tissue *ex vivo*. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 8-14. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-8-14>

**Corresponding author:

Prof. Andrey K. Martusevich, 10/1, Minina Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation, E-mail: cryst-mart@yandex.ru
© Prof. Andrey K. Martusevich et al.

Введение

Современная физиотерапия располагает широким спектром разноплановых лечебных факторов. В то же время их ассортимент постоянно расширяется. Так, достижением последних десятилетий стала озонотерапия, нашедшая применение в различных областях практической медицины [1]. Нашими предшествующими работами и публикациями других исследователей было показано, что не только озон, но и иные экзогенные формы кислорода и азота могут обладать позитивными эффектами в отношении биосистем [2–7]. В частности, для образцов крови были продемонстрированы оптимизирующие сдвиги для низ-

ких концентраций монооксида азота (NO; 20–100 ppm) [8] и газового потока от генератора синглетного кислорода [3, 9, 10]. Установлено, что в определенных режимах указанные воздействия повышают антиоксидантный потенциал плазмы крови и умеренно стимулируют активность одного из основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы [9, 10]. Также выявлено благотворное действие фактора на параметры энергетического метаболизма [8], однако все указанные результаты относились к обработке крови *in vitro*. Следует отметить, что данные о характере модификации параметров тканей в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют.

Цель исследования

Комплексная оценка действия активных форм кислорода и оксида азота на фрагмент рубцовой ткани *ex vivo*.

Материалы и методы

Для проведения эксперимента была собрана специальная установка, позволяющая создавать газовое окружение вокруг фрагмента ткани под стеклянным куполом, в который нагнетали газовый поток от генератора синглетного кислорода или NO-генератора. Продолжительность периода обработки ткани составляла для всех факторов 5 минут. Концентрация NO в газовом потоке составляла 20 ppm, синглетный кислород создавали в режиме 100% мощности соответствующего аппарата.

Исследование проводили с использованием фрагментов рубцовой ткани (n=10), удаленных интраоперационно у пациентов с контрактурой Дюпюитрена. Каждый фрагмент делили на три равных части, с первой из которых не проводили никаких манипуляций, вторую обрабатывали синглетным кислородом, третью – оксидом азота.

По завершении эксперимента во всех образцах методы ближнепольного резонансного СВЧ-зондирования оценивали диэлектрические свойства ткани с помощью программного комплекса, разработанного в Институте прикладной физики РАН (Нижний Новгород) [11–13]. Данный комплекс позволяет рассчитывать диэлектрическую проницаемость и проводимость биоматериала. Глубина зондирования биообразца составляет 5 мм.

Далее каждую порцию ткани гомогенизировали с применением аппарата “UltraTurrax” по стандартной методике. В полученных гомогенатах методом Fe-индуцированной биохеми-

люминесценции изучали параметры окислительного метаболизма: интенсивность процессов свободнорадикального окисления (по уровню максимальной фотовспышки, I max) и общую антиоксидантную активность (как величину, обратную светосумме ХЛ за 30 сек, 1/S).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.1 for Windows. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли Н-критерий Краскала-Уоллеса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

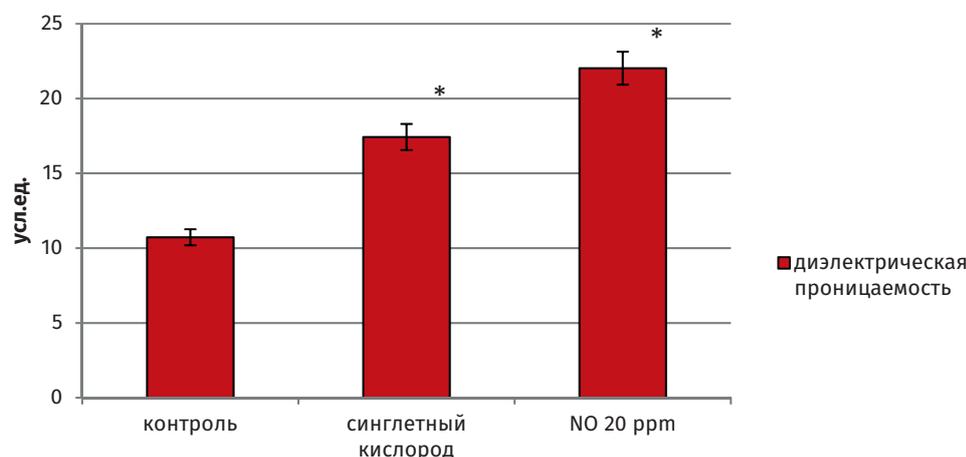
Установлено, что обработка фрагмента рубцовой ткани источниками радикалов на протяжении 5 мин приводит к существенным сдвигам их диэлектрических свойств и состояния свободнорадикальных процессов. Так, оба рассматриваемых фактора обеспечивают нарастающие диэлектрической проницаемости ткани, однако выраженность указанной проницаемости непосредственно зависит от природы воздействия (**рисунок 1**). В частности, обработка биоматериала газовым потоком, исходно содержащим синглетный кислород, приводит к увеличению значения параметра в 1,63 раза ($p < 0,05$ по отношению к интактному фрагменту), тогда как воздействие NO индуцирует более существенное нарастание диэлектрической проницаемости (в 2 раза $p < 0,01$ по сравнению с необработанным кусочком ткани).

Рисунок 1.

Уровень диэлектрической проницаемости интактного и обработанного различными соединениями фрагментов ткани («*» - статистическая значимость различий по сравнению с контрольным образцом $p < 0,05$)

Figure 1.

Dielectric permittivity of intact, singlet oxygen-, and nitric oxide-treated tissue. * $p < 0.05$



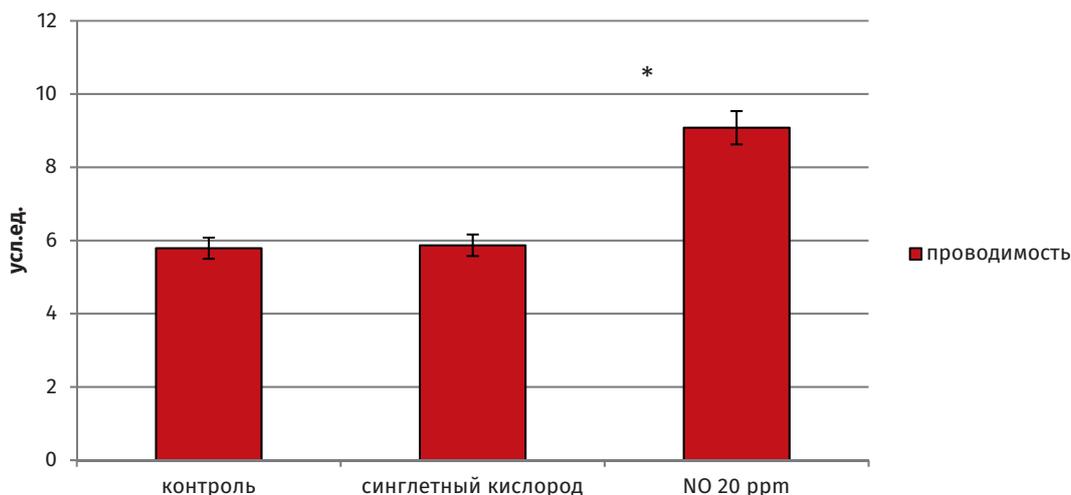


Рисунок 2.

Уровень проводимости интактного и обработанного различными соединениями фрагментов ткани («*» - статистическая значимость различий по сравнению с контрольным образцом $p < 0,05$)

Figure 2.

Conductivity of intact, singlet oxygen- and nitric oxide-treated tissue. * $p < 0.05$

Вариабельность ответа обнаружена и для проводимости (рисунок 2). При этом воздействие синглетного кислорода не способствовало формированию сдвигов по данному критерию, в то время как обработка биоткани NO в концентрации 20 ppm приводила к нарастанию значения показателя в 1,57 раза ($p < 0,01$ по отношению к контролю).

Изменениям диэлектрических характеристик образцов сопутствовали сдвиги свободно-радикальных процессов в них.

Так, по активности последних действие рассматриваемых факторов было противоположным (рисунок 3). Обработка фрагментов ткани синглетным кислородом обеспечивала умеренную стимуляцию радикальных реакций (1,21 раза; $p < 0,001$ по сравнению к контрольным образцом, с которым не производили никаких манипуляций). Напротив, при использовании малой концентрации монооксида азота (20 ppm)

обнаружено снижение изучаемого параметра на 12,4% ($p < 0,05$ относительно интактного фрагмента ткани).

По влиянию на общую антиоксидантную активность биоматериала оба оцениваемых фактора демонстрируют тенденцию, заключающуюся в нарастании значения параметра (рисунок 4).

Установлено, что оксид азота в большей степени способствует увеличению антиоксидантного потенциала биологического образца (на 28,9%; $p < 0,05$ по сравнению с интактным фрагментом ткани). Вкупе со снижением интенсивности свободнорадикальных процессов это указывает на выраженное антиоксидантное действие оксида азота. Воздействие синглетного кислорода также приводит к повышению антиоксидантной активности гомогенатов ткани, но эти сдвиги выражены в меньшей степени (+15,7%; $p < 0,05$ относительно фрагмента био-

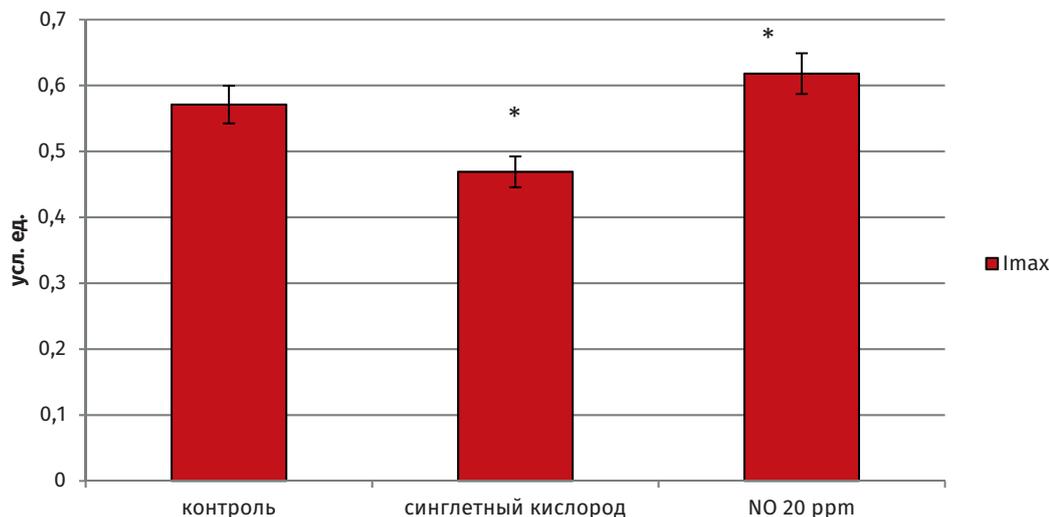


Рисунок 3.

Интенсивность свободнорадикальных процессов в гомогенатах интактного и обработанного различными соединениями фрагментов ткани («*» - статистическая значимость различий по сравнению с контрольным образцом $p < 0,05$)

Figure 3.

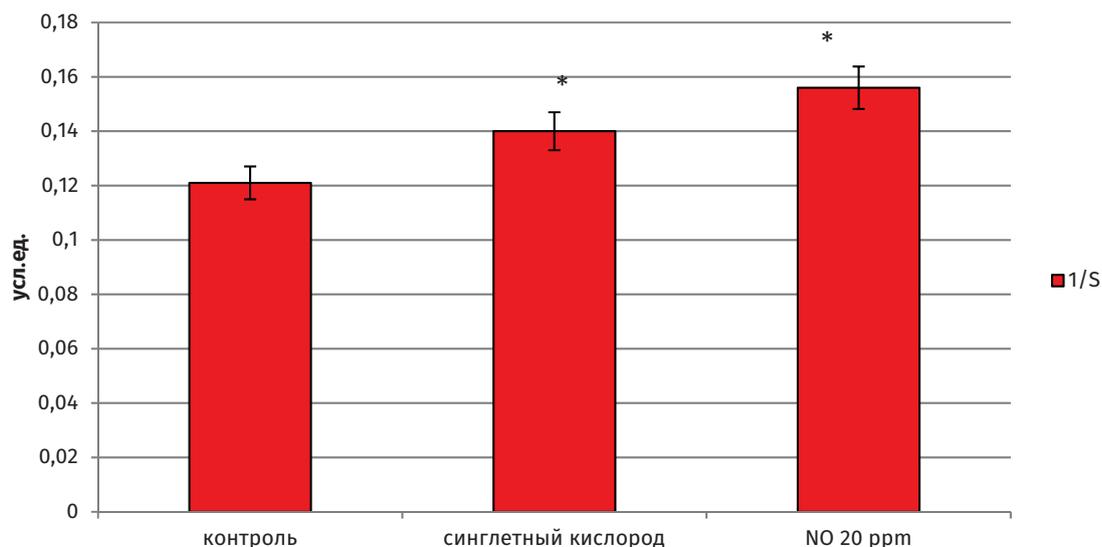
Intensity of free radical processes in homogenates of intact, singlet oxygen-, and nitric oxide-treated tissue. * $p < 0.05$

Рисунок 4.

Общая антиоксидантная активность гомогенатов интактного и обработанного различными соединениями фрагментов ткани («*» - статистическая значимость различий по сравнению с контрольным образцом $p < 0,05$)

Figure 4.

Total antioxidant activity in homogenates of intact, singlet oxygen-, and nitric oxide-treated tissue. * $p < 0.05$



материала, на который не осуществляли воздействий). В этом случае можно предполагать сбалансированность влияния фактора на состояние про- и антиоксидантных систем биообразца.

Обсуждение

Проведенные нами экспериментальные исследования были направлены на верификацию модулирующего эффекта газообразных источников активных форм кислорода и оксида азота в отношении фрагмента биологической ткани. Подтверждение этого эффекта полностью согласуется с ранее полученными нами на образцах крови человека (in vitro) и организме животных (in vivo) данными [8–10, 14]. Важно подчеркнуть, что результат воздействия непосредственно определяется природой фактора. При этом особенности примененных методов исследования позволяют заключить, что в обрабатываемых фрагментах ткани запускаются не только метаболические реакции (в первую очередь – сдвиги окислительного метаболизма как непосредственная мишень действия активных форм кислорода и NO), но и иные процессы, обусловленные изменением степени гидратации тканей (по динамике диэлектрических характеристик анализируемых объектов, зависящих от содержания в них воды и водных растворов [15, 16]). Приведенные варианты реакции могут быть как параллельными проявлениями молекулярно-клеточного ответа ткани на действие активных форм кислорода и моноокси-

да азота, так и зависимыми процессами, опосредованными через АФК-зависимыми регуляторными каскадами, определяющими проницаемость клеточных мембран для молекул воды [15–17].

Полученные сведения позволяют обосновать целесообразность локальной терапии, осуществляемой с использованием генераторов синглетного кислорода и оксида азота, но для уточнения природы происходящих процессов требуется расшифровка механизмов реализации выявленных эффектов. Эту задачу и предполагается решить в дальнейших исследованиях.

Заключение

Выполненный эксперимент позволил установить, что обработка фрагментов рубцовой ткани газовым потоком от генераторов синглетного кислорода и монооксида азота приводит к изменению диэлектрических свойств ткани и интенсивности свободнорадикальных процессов в ней, причем характер ответа специфичен относительно природы воздействующего фактора. Показано, что особенностью действия синглетного кислорода является умеренное повышение диэлектрической проницаемости ткани и сбалансированное стимулирующее влияние на про- и антиоксидантные системы. Эффект NO в концентрации 20 ppm связан с выраженным нарастанием диэлектрической проницаемости и проводимости, а также существенным увеличением антиоксидантного потенциала ткани.

Литература :

1. Перетягин С.П., Стручков А.А., Мартусевич А.К., Костина О.В., Лузан А.С. Применение озона как средства детоксикации в раннем периоде ожоговой болезни. *Скорая медицинская помощь*. 2011;12(3):39-43.
2. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г., Носарев А.В., Петрова И.В., Медведев М.А., Орлов С.Н., Реутов В.П. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих. *Успехи физиологических наук*. 2015;46(4):53-73.
3. Заворотная Р.М. Синглетный кислород при лечении ряда патологических процессов: физико-химические аспекты. *Украинский ревматологический журнал*. 2002;7(1):35-37.
4. Костюк В.А., Потапович А.И. *Биорадикалы и биоантиоксиданты*. Минск: БГУ; 2004. Ссылка активна на 15.08.2021. http://www.bio.bsu.by/physioha/files/pub_kostyuk_potapovich_monograph2004.pdf
5. Мартусевич А.А., Перетягин С.П., Мартусевич А.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия синглетного кислорода на биосистемы. *Современные технологии в медицине*. 2012;2:128-134.
6. Самосюк И.З., Фисенко Л.И. *Синглетно-кислородная терапия*. Киев. 2007.
7. Vanin AF. Dinitrosyl iron complexes with thiolate ligands: physico-chemistry, biochemistry and physiology. *Nitric Oxide*. 2009;21(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.03.005>
8. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Перетягин С.П. Влияние свободного и депонированного оксида азота на энергетический метаболизм крови. *Современные технологии в медицине*. 2013;5(4):33-38.
9. Martusevich AA, Solov'eva AG, Martusevich AK. Influence of singlet oxygen inhalation on the state of blood pro- and antioxidant systems and energy metabolism. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(1):41-43. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2273-3>
10. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Перетягин С.П., Митрофанов В.Н. Оценка влияния некоторых физических факторов на энергетический метаболизм крови in vitro. *Биомедицина*. 2013;1:103-108.
11. Костров А.В., Стриковский А.В., Янин Д.В., Смирнов А.И., Загайнов В.Е., Васенин С.А., Дружкова И.Н., Пантелеева Г.А., Давоян З.В. Исследование электродинамических параметров биологических тканей. *Альманах клинической медицины*. 2008;17-2:96-99.
12. Костров А.В., Смирнов А.И., Янин Д.В., Стриковский А.В., Пантелеева Г.А. Резонансная ближнепольная СВЧ-диагностика неоднородных сред. *Известия РАН. Серия физическая*. 2005;69(12):1716-1720.
13. Янин Д.В., Галка А.Г., Смирнов А.И., Костров А.В., Стриковский А.В. Резонансная ближнепольная СВЧ-диагностика неоднородных сред. *Успехи прикладной физики*. 2014;2(6):555-570.
14. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Соловьева А.Г., Мартусевич А.А., Плеханова А.Д. Экспериментальное изучение некоторых системных эффектов ингаляций оксида азота. *Биофизика*. 2016;61(1):139-143.
15. Петросян В.И. Резонансное излучение воды в радиодиапазоне. *Письма в журнал технической физики*. 2005;31(23):29-33.
16. Naito S, Hoshi M, Mashimo S. In vivo dielectric analysis of free water content of biomaterials by time domain reflectometry. *Anal Biochem*. 1997;251(2):163-72. 1534. <https://doi.org/10.1006/abio.1997.2256>
17. Мартусевич А.К., Янин Д.В., Богомолова Е.Б., Галка А.Г., Клеменова И.А., Костров А.В. Возможности и перспективы применения СВЧ-томографии в оценке состояния кожи. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2017;12:3-12.

References:

1. Peretyagin SP, Struchkov AA, Martusevich AK, Kostina OV, Luzan AS. Ozone therapy use in detoxication at early period of burn disease. *Emergency medical care*. 2011;12(3):39-43. (In Russ).
2. Gusakova SV, Kovalev IV, Smaglyi LV, Birulina YuG, Nosarev AV, Petrova IV, Medvedev MA, Orlov SN, Reutov VP. Gas signalling in mammalian cells. *Progress in physiological science*. 2015;46(4):53-73. (In Russ).
3. Zavorotnaya RM. Singletnyy kislorod pri lechenii ryada patologicheskikh protsessov: fiziko-khimicheskie aspekty. *Ukrainskiy revmatologicheskij zhurnal*. 2002;7(1):35-37. (In Russ).
4. Kostyuk VA, Potapovich AI. *Bioradikaly i bioantioksidanty*. Minsk: BGU; 2004. (In Russ). Available at: http://www.bio.bsu.by/physioha/files/pub_kostyuk_potapovich_monograph2004.pdf Accessed: 23 July, 2021.
5. Martusevich AA, Peretyagin SP, Martusevich AK. Molecular and cellular mechanisms of singlet oxygen effect on biosystems. *Modern technologies in medicine*. 2012;2:128-134. (In Russ).
6. Samosyuk IZ, Fisenko LI. *Singletnokislorodnaya terapiya*. Kiev: 2007. (In Russ).
7. Vanin AF. Dinitrosyl iron complexes with thiolate ligands: physico-chemistry, biochemistry and physiology. *Nitric Oxide*. 2009;21(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2009.03.005>
8. Martusevich AK, Solovyova AG, Peretyagin SP. The Effect of Free and Bound Nitric Oxide on Blood Energy Metabolism. *Modern technologies in medicine*. 2013;5(4):33-38. (In Russ).
9. Martusevich AA, Solov'eva AG, Martusevich AK. Influence of singlet oxygen inhalation on the state of blood pro- and antioxidant systems and energy metabolism. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(1):41-43. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2273-3>
10. Martusevich AK, Solovyova AG, Peretyagin SP, Mitrofanov VN. Estimation of some physical agents action on energy metabolism of human blood in vitro. *Journal biomed*. 2013;1:103-108. (In Russ).
11. Kostrov AV, Strikovskiy AV, Yanin DV, Smirnov AI, Zagaynov VE, Vasenin SA, Druzhkova IN, Panteleeva GA, Davoyan ZV. Issledovanie elektrodinamicheskikh parametrov biologicheskikh tkaney. *Almanac of clinical medicine*. 2008;17-2:96-99. (In Russ).
12. Kostrov AV, Smirnov AI, Yanin DV, Strikovskiy AV, Panteleeva GA. Near-field microwave resonance diagnostics of inhomogeneous media. *Bulletin of the Russian academy of sciences: physics*. 2005;69(12):1716-1720. (In Russ).
13. Yanin DV, Galka AG, Smirnov AI, Kostrov AV, Strikovskiy AV. Resonant near-field microwave diagnostics of inhomogeneous media. *Advances in applied physics*. 2014;2(6):555-570. (In Russ).
14. Martusevich AK, Peretyagin SP, Soloveva AG, Martusevich AA, Plekhanova AD. Experimental investigation of some systemic effects of nitric oxide inhalations. *Biophysics*. 2016;61(1):139-143. (In Russ).
15. Petrosyan VI. Rezonansnoe izluchenie vody v radiodapazone. *Pis'ma v zhurnal tekhnicheskoy fiziki*. 2005;31(23):29-33. (In Russ).
16. Naito S, Hoshi M, Mashimo S. In vivo dielectric analysis of free water content of biomaterials by time domain reflectometry. *Anal Biochem*. 1997;251(2):163-72. 1534. <https://doi.org/10.1006/abio.1997.2256>
17. Martusevich AK, Yanin DV, Bogomolova EB, Galka AG, Klemenova IA, Kostrov AV. Possibilities and perspectives of the use of microwave tomography in estimation of skin state. *Biomedicine radioengineering*. 2017;12:3-12. (In Russ).

Сведения об авторах

Мартусевич Андрей Киимович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1).

Вклад в статью: планирование и проведение экспериментов, анализ результатов, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-0818-5316

Галка Александр Георгиевич, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1); научный сотрудник лаборатории методов плазменной диагностики ФГБНУ «Федеральный научный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук» (603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ульянова, д. 46).

Вклад в статью: планирование и проведение экспериментов, анализ результатов.
ORCID: 0000-0002-6529-1617

Гольгина Елена Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1).

Вклад в статью: проведение экспериментов, анализ результатов.
ORCID: 0000-0001-6113-2267

Федотова Александра Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1).

Вклад в статью: проведение экспериментов, анализ результатов.
ORCID: 0000-0002-6276-4650

Статья поступила: 03.08.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Andrey K. Martusevich, DSc, Head of the Laboratory for Medical Biophysics, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minina Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; conducted the experiments; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-0818-5316

Dr. Alexander G. Galka, PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory for Medical Biophysics, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minina Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation); Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences (46, Ulyanova Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; conducted the experiments; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-6529-1617

Elena S. Golygina, Research Assistant, Laboratory for Medical Biophysics, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minina Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0001-6113-2267

Alexandra S. Fedotova, Research Assistant, Laboratory for Medical Biophysics, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minina Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

Contribution: conducted the experiments; performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-6276-4650

Received: 03.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-15-24>

ПЕРСЕФИН В ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ЗАДВОРНОВ А.А.^{1*}, ГРИГОРЬЕВ Е.В.²

¹ГАОУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить корреляцию сывороточного персефина с клиническими, инструментальными и биохимическими признаками поражения головного мозга и неблагоприятным исходом у новорожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы. В исследование включили 44 новорожденных в критическом состоянии, у которых в 1-е и 7-е сутки жизни была забрана кровь на персефин. У новорожденных регистрировались признаки острого церебрального повреждения: оценка по шкале Апгар, депрессия сознания, стволовых рефлексов у неседатированных пациентов на протяжении 7 дней жизни, судорожный синдром, нейросонографические признаки отека мозга, уровень сывороточного протеина S100B в возрасте 1 и 7 суток жизни, а также показатели неблагоприятного неврологического исхода. Изучалась корреляция концентрации сывороточного персефина 1 и 7 суток жизни с признаками повреждения головного мозга с использованием критериев Спирмена и Манн-Уитни.

Результаты. Не выявлено корреляции концентрации сывороточного персефина 1 и 7 суток с оценкой по шкале Апгар ($p=0,721$ и $0,222$, соответственно), депрессией сознания и стволовыми рефлексами ($p<0,05$), судорожным синдромом ($p=0,673$ и $0,432$), отеком головного мозга ($p=0,737$ и $0,558$), уровнем сывороточного протеина S100B 1 суток жизни ($p=0,095$ и $0,475$) и 7 суток жизни ($p=0,988$ и $p=0,775$). Также не выявлено корреляции уровня персефина 1 суток с неблагоприятным исходом ($p=0,294$). Выявлена корреляция персефина 7 суток с не-

благоприятным исходом ($p=0,013$), с точкой отсечения на уровне 828 нг/мл с чувствительностью 39% и специфичностью 100%.

Заключение. Персефин обладает слабой диагностической и прогностической значимостью в оценке тяжести поражения головного мозга у новорожденных в критическом состоянии. Полученные данные корреляции концентрации персефина 7 суток с неблагоприятным исходом сомнительны ввиду отсутствия данных его корреляции с признаками тяжелого поражения головного мозга.

Ключевые слова: персефин, острая церебральная недостаточность, новорожденные дети

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Финансовая поддержка оказывалась государственным автономным учреждением здравоохранения «Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова» и Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в виде приобретения реактивов на определение персефина и протеина S100B.

Благодарности

Выражается благодарность младшему научному сотруднику Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Анне Викторовне Цепкиной за организацию проведения исследования сыворотки.

Для цитирования:

Задворнов А.А., Григорьев Е.В. Персефин в диагностике острого церебрального повреждения у новорожденных в критическом состоянии (клиническое исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 15-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-15-24>

*Корреспонденцию адресовать:

Задворнов Алексей Анатольевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21, E-mail: air.42@ya.ru
© Задворнов А.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PERSEPHIN AS A DIAGNOSTIC MARKER OF ACUTE BRAIN INJURY IN CRITICALLY ILL NEWBORNS: A CLINICAL TRIAL

Alexey A. Zadvornov^{1**}, Evgeny V. Grigoriev²

¹Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To study the correlation of serum persephin with clinical, instrumental and biochemical indicators of brain damage and with an adverse outcome in critically ill newborns.

Materials and Methods. The study included 44 critically ill newborns. Blood samples were collected on the 1st and 7th day of life. Brain injury was assessed by recording Apgar score, depression of consciousness and brainstem reflexes in unsedated patients over 7 days of life, convulsions, neurosonographic signs of cerebral edema, serum protein S100B on the 1st and 7th day of life, and using indicators of adverse neurological outcome. The correlation of serum persephin on the 1st and 7th day of life with signs of brain damage was evaluated using the Spearman's rank correlation coefficient and Mann-Whitney U-test.

Results. No statistically significant correlation was found between the concentrations of serum persephin on the 1st and 7th day of life and Apgar score ($p = 0.721$ and 0.222 , respectively), depression of consciousness and stem reflexes ($p < 0.05$), convulsions ($p = 0.673$ and 0.432 , respectively), cerebral edema ($p = 0.737$ and 0.558 , respectively), and serum protein S100B both on the 1st day ($p = 0.095$ and 0.475 , respectively) and 7th day of life ($p = 0.988$ and $p = 0.775$, respectively). Further, there was no statistically signifi-

cant association of the serum persephin on the 1st day of line with an unfavorable outcome ($p = 0.294$). Yet, we revealed an association of serum persephin on the 7th day of life with an unfavorable outcome ($p = 0.013$), with a cut-off point of 828 ng/mL, a sensitivity of 39%, and a specificity of 100%.

Conclusion. Persephin has poor diagnostic and prognostic significance for assessing the severity of brain damage in critically ill newborns. The obtained data on the correlation of the concentration of persephin for 7 days with an unfavorable outcome are doubtful due to the lack of data on its correlation with signs of severe brain damage.

Keywords: persephin, acute brain injury, newborns

Conflict of Interest

None declared.

Funding

Financial support was provided by the Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital and Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; these institutions purchased the reagents for the measurement of persephine and protein S100B.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to Anna V. Tsepokina, a junior researcher at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, for organising collection of the serum.

For citation:

Alexey A. Zadvornov, Evgeny V. Grigoriev. Persephin as a diagnostic marker of acute brain injury in critically ill newborns: a clinical trial. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 15-24. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-15-24>

**Corresponding author:

Dr. Alexey A. Zadvornov, 21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: air.42@ya.ru
© Dr. Alexey A. Zadvornov and Prof. Evgeny V. Grigoriev

Введение

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является актуальной проблемой неонатальной интенсивной терапии ввиду широкой распространенности и тяжести последствий,

определяющих качество жизни ребенка [1,2]. Основой диагностики ГИЭ является тщательное неврологическое исследование, однако в ряде ситуаций, в частности в условиях применения седации, неврологическая диагностика

недоступна, и требуются альтернативные инструменты оценки тяжести поражения головного мозга. Одним из таких инструментов может быть определение уровня сывороточного персефина – вещества, относящегося к группе глиальных нейротрофических факторов, семейству нейротрофических факторов и суперсемейству факторов роста [3,4]. Ряд исследований выявил ассоциацию уровня прочих представителей данного семейства с тяжестью поражения головного мозга, что делает возможным использование персефина в качестве диагностического и прогностического инструмента оценки состояния головного мозга [5,6]. Однако в мировой литературе отсутствуют данные о корреляции концентрации сывороточного персефина с тяжестью церебрального повреждения в целом и при течении ГИЭ в частности.

Цель исследования

Изучение корреляции уровня сывороточного персефина с клиническими, инструментальными и биохимическими признаками поражения головного мозга и неблагоприятным исходом у новорожденных в критическом состоянии.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) Кузбасской областной детской клинической больницы г. Кемерово. Критерии включения: в исследование вошли 44 доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии и получающих седативную терапию, что делало невозможным оценку у них неврологического статуса на момент поступления. Критерии исключения: пациенты, имеющие травматическое или дисметаболическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), пороки развития ЦНС, доношенные дети, невозможность забора сыворотки. При поступлении и на 7-е сутки жизни у пациентов забиралась кровь из центрального венозного доступа, центрифугировалась, полученная сыворотка без добавления стабилизатора замораживалась и хранилась при температуре -18°C . После набора материала сыворотка исследовалась на анализаторе АИФР-01 «Униплан» («Пикон», Россия) с использованием реактива Instant ELISA Kit for Persephin (Cloud-Clone corp., США) по протоколу фирмы-производителя. Данный этап работы был выполнен на базе Научно-исследовательского институ-

та комплексных проблем сердечной сосудистой заболеваемости, г. Кемерово. Транспортировка материала в лабораторию осуществлялась с соблюдением температурной цепочки. Кроме определения концентрации персефина на 1-е и 7-е сутки жизни, оценивалась его динамика, определяемая разницей его концентрации между 7 и 1 сутками жизни. Положительные значения характеризуют нарастание концентрации персефина к 7-м суткам жизни, отрицательные – снижение. Регистрировались критерии интранатального гипоксического стресса – брадикардия при рождении и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. Далее в течение 7 дней оценивалось течение острой церебральной недостаточности путем оценки уровня сознания у неседатированных пациентов с использованием шкалы Симпсона-Рейли (ШСР) и уровня стволовых рефлексов с использованием Питтсбургской шкалы стволовых рефлексов [7,8]. Критерием купирования острой церебральной недостаточности (ОЦН) являлась оценка по ШСР выше 7 баллов. Также оценивалось течение ОЦН с применением амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ) с момента поступления и до времени восстановления непрерывного паттерна. Критерием купирования ОЦН являлось восстановление фонового паттерна до непрерывного [9]. Проводилась нейросонография в возрасте первых трех суток и 7 дней жизни с регистрацией картины отека мозга. Критерием отека мозга служили наличие гиперэхогенной паренхимы («яркий» мозг) и компрессия боковых желудочков [10]. Также определялся уровень протеина S100B в возрасте первых и седьмых суток жизни с использованием реактива Instant ELISA Kit for S100B (Cloud-Clone corp., США) по протоколу фирмы-производителя. На момент выписки проводилась оценка раннего исхода. Оценивался неврологический исход, критерием неблагоприятного неврологического исхода служило наличие сохраняющейся какой-либо неблагоприятной неврологической симптоматики – депрессии сознания, бульбарных нарушений, симптоматической эпилепсии или задержки психомоторного развития. Также оценивался нейросонографический исход, критериями грубых атрофических изменений служили наличие энцефаломалиции, вентрикулодилатации и расширения наружных ликворных пространств. Кроме того, была проведена оценка длительности пребывания на искусственной вентиляции

легких (ИВЛ), в ОРИТН и госпитализации. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом. У всех пациентов имелись ин-

формированные добровольные согласия.

Характеристика исследуемых пациентов представлена в **таблице 1**.

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов.

Table 1.

Clinicopathological features of patients.

Параметры / Parameters	Показатели / Values n (%) or Me ± IQR
Кесарево сечение / Cesarean section	22 (50%)
Гестация, недель / Gestation, weeks	39 [37;40]
Масса при рождении, г / Birth weight, g	3260 [3015;3440]
Возраст матери, лет / Maternal age, years	27 [23; 31]
Мужской пол пациентов / Male gender	26 (59%)
Искусственная вентиляция легких / Mechanical ventilation	44 (100%)
Гемодинамические нарушения / Haemodynamic disorders	32 (73%)
Олиго/анурия Oligo/anuria	10 (23%)

Примечание: здесь и далее – количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me[Q1;Q3]), качественные – в виде абсолютных и относительных (в скобках) показателей.

Note: Me – median, IQR – interquartile range.

Использовался непараметрический статистический анализ [11]. Корреляционный анализ проводился с применением критерия Спирмана, сравнительный анализ – с применением критерия Манн-Уитни в программе Statistica 6.0 (Statsoft, США). Критерием статистической значимости служил уровень p менее 0,05.

Результаты

Мы не выявили значимых различий концентрации персефина между пациентами, перенесшими и не перенесшими брадикардию при рождении, ни забранного в 1-е сутки жизни (44 [22;201] против 44 [22;201] нг/мл, $p=0,721$), ни забранного на 7-е сутки жизни (377 [44;827] против 123 [34;486] нг/мл, $p=0,222$), ни его динамики (219 [-1;787] против 21 [-14;206] нг/мл, $p=0,240$).

Также не обнаружили корреляции его концентрации с оценкой по Апгар ни на 1-й ($p=0,568$, 0,581, 0,751 для персефина 1, 7 суток

и его динамики, соответственно), ни на 5-й минуте жизни ребенка ($p=0,978$, 0,600, 0,607 для персефина 1, 7 суток и его динамики соответственно).

Оценка связи с уровнем сознания по ШСР не выявила корреляции ($p>0,050$) концентрации персефина 1, 7 суток и его динамики с уровнем сознания (**таблица 2**).

Также не выявили корреляции концентрации персефина ни с длительностью депрессии сознания, сохраняющейся после отмены седативной терапии ($p=0,213$, 0,355, 0,650 для персефина 1, 7 суток и его динамики), ни с временем восстановления непрерывного паттерна по аЭЭГ после отмены седации ($p=0,149$, 0,110, 0,743 для персефина 1, 7 суток и его динамики).

Не обнаружили значимой корреляции ($p>0,050$) уровня персефина 1, 7 суток и его динамики с уровнем стволовых рефлексов (**таблица 3**).

Таблица 2.

Корреляция уровня персефина 1 и 7 суток жизни и его динамики с уровнем сознания по ШСР.

Table 2.

Correlation of serum persephin on the 1st and 7th day of life with the level of consciousness according to Simpson-Reilly scale.

Параметры / Parameters	Возраст, дней жизни / Age, days of life						
	1	2	3	4	5	6	7
Персефин-1 / Persephin, 1 st day of life	0,767	0,710	0,720	0,401	0,922	0,804	0,879
Персефин-7 / Persephin, 7 th day of life	0,305	0,783	0,816	0,940	0,924	0,542	0,623
Персефин-д / Persephin, increment from the 1 st to the 7 th day of life	0,414	0,260	0,174	0,286	0,896	0,454	0,588

Примечание: «Персефин-1», «Персефин-7», «Персефин-д» – уровень значимости корреляции сывороточной концентрации персефина 1, 7 суток жизни и его динамики, соответственно, с уровнем сознания.

Параметры / Parameters	Возраст, дней жизни / Age, days of life						
	1	2	3	4	5	6	7
Персефин-1 / Persephin, 1 st day of life	0,49	0,169	0,133	0,42	0,998	0,827	0,908
Персефин-7 / Persephin, 7 th day of life	0,846	0,449	0,503	0,651	0,78	0,828	0,809
Персефин-д / Persephin, increment from the 1 st to the 7 th day of life	0,493	0,682	0,446	0,691	0,445	0,822	0,925

Примечание: «Персефин-1», «Персефин-7», «Персефин-д» – уровень значимости корреляции сывороточной концентрации персефина 1, 7 суток жизни и его динамики, соответственно, со стволовыми рефлексам.

Таблица 3.

Корреляция уровня персефина 1 и 7 суток жизни и его динамики со стволовыми рефлексам.

Table 3.

Correlation of serum persephin on the 1st and 7th day of life with brainstem reflexes.

Также мы не выявили различий уровня персефина между группами пациентов, имеющих клиническую картину генерализованных судорожных приступов и не имеющих их (персефин-1 – 123 [21;343] против 48 [22;246] нг/мл, $p=0,673$, персефин-7 – 378 [43;592] против 154 [38;699] нг/мл, $p=0,432$, динамика персефина – 146 [8;302] против 30 [-53;396] нг/мл, $p=0,491$)

Не установлено ассоциации концентрации персефина с необходимостью введения тиопентала, фенobarбитала, вальпроатов. Пациенты, получающие тиопентал, имели концентрацию персефина 1-х суток жизни 60 [17;245] нг/мл против 44 [22;327] нг/мл у пациентов, не получающих тиопентал ($p=0,775$). Уровень персефина 7-х суток жизни при этом составил 376 [45;674] против 234 [34;612] нг/мл соответственно ($p=0,444$), для динамики персефина – 39 [11;365] против 39 [-39;308] нг/мл соответственно ($p=0,364$).

У пациентов, получающих фенobarбитал, концентрация персефина 1-х суток жизни составила 78 [26;359] нг/мл против 41 [17;293] нг/мл у пациентов, не получавших фенobarбитал ($p=0,398$). Уровень персефина на 7-е сутки жизни составил 262 [42;1389] против 237 [34;511] нг/мл соответственно ($p=0,411$), для динамики персефина – 30 [-14;365] против 40 [3;308] нг/мл соответственно ($p=0,944$).

У пациентов, получающих вальпроаты, концентрация персефина 1-х суток жизни составила 26 [15;44] нг/мл против 60 [22;327] нг/мл у пациентов, не получавших вальпроаты ($p=0,366$). Уровень персефина на 7-е сутки жизни составил 263 [45;304] против 237 [41;785] нг/мл соответственно ($p=0,494$), для динамики персефина – 30 [-1;219] против 39 [-14;365] нг/мл соответственно ($p=0,641$).

Также мы не выявили различий между пациентами, имеющими нейросонографическую картину отека мозга и не имеющими ее, ни для

персефина 1-х суток жизни (52 [26;359] против 48 [22;326] нг/мл, соответственно, $p=0,737$), ни для персефина 7-х суток жизни (142 [42;392] против 349 [34;785] нг/мл соответственно, $p=0,558$), ни для динамики персефина (17 [-1;219] против 146 [-14;437] нг/мл соответственно, $p=0,266$).

Отсутствует корреляция уровня персефина с уровнем сывороточного протеина s100b. Протеин S100b 1-х суток жизни не коррелировал ни с уровнем персефина 1-х суток жизни ($p=0,095$), ни с уровнем персефина 7-х суток ($p=0,475$), ни с показателями динамики персефина ($p=0,127$). Аналогично, мы не выявили корреляции уровня протеина S100b 7-х суток жизни ни с уровнем персефина 1-х суток жизни ($p=0,988$), ни с уровнем персефина 7-х суток ($p=0,775$), ни с показателями динамики персефина ($p=0,448$).

Анализ ассоциации уровня персефина не выявил различий ни его концентрации на 1-е сутки жизни (136 [26;359] нг/мл в группе неблагоприятного исхода против 37 [17;326] нг/мл – благоприятного, $p=0,294$), ни показателей его динамики (219 [-1;878] нг/мл против 19 [-15;184], соответственно, $p=0,055$). При этом нами были выявлены значимые различия уровня персефина, составившие 378 [45;1389] нг/мл в группе неблагоприятного исхода против 61 [34;375] нг/мл – в группе благоприятного ($p=0,013$).

Анализ связи с атрофическими изменениями не показал различий уровня персефина между пациентами, имеющими тяжелые атрофические изменения головного мозга и не имеющими их (персефин-1 – 43 [15;201] нг/мл против 54 [22;327] нг/мл соответственно ($p=0,822$), персефин-7 – 263 [42;1389] нг/мл против 238 [41;612] нг/мл, $p=1,000$, динамика персефина – 30 [-1;289] нг/мл против 39 [-14;355] нг/мл, $p=0,975$).

Анализ клинического исхода не выявил корреляции длительности ИВЛ ни с уровнем пер-

сефина 1-х суток ($p=0,939$), ни с уровнем персефина 7-х суток жизни ($p=0,895$), ни с показателями динамики персефина ($p=0,448$). Аналогично мы не выявили корреляции с уровнем персефина длительности пребывания на ИВЛ ($p=0,759, 0,985, 0,885$ для персефина 1-х, 7-х суток и его динамики) и длительности госпитализации ($p=0,485, 0,541, 0,951$ для персефина 1-х, 7-х суток и его динамики).

Проведенный ROC-анализ не показал значимой ассоциации уровня персефина 1-х суток жизни с неблагоприятным исходом ($AUC=0,594, p=0,222$) (рисунок 1). Также на-

ми не было выявлено связи динамики уровня персефина с неблагоприятным исходом ($AUC=0,669, p=0,080$) (рисунок 2). При этом выявлена ассоциация уровня персефина 7-х суток жизни ($AUC=0,718, p=0,031$) с точкой отсечения, находящейся на уровне 828 нг/мл с чувствительностью 39% и специфичностью 100% (рисунок 3).

Обсуждение

Нейротрофические факторы – семейство полипептидов, длиной до 200 аминокислот. Физиологическая роль нейротрофических факто-

Рисунок 1.

ROC-анализ прогностической значимости персефина 1-х суток жизни.

Figure 1.

ROC analysis of the prognostic significance of persephin on the 1st day of life

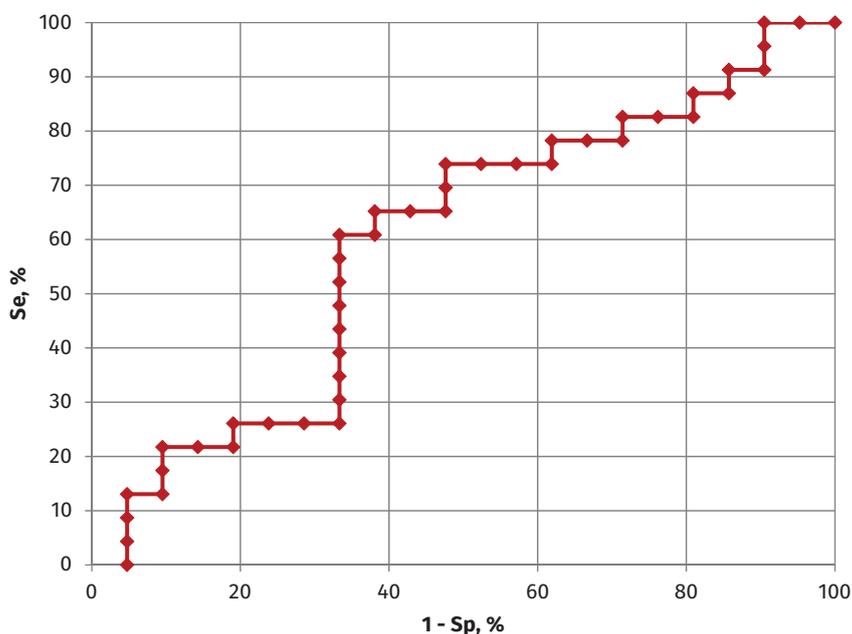
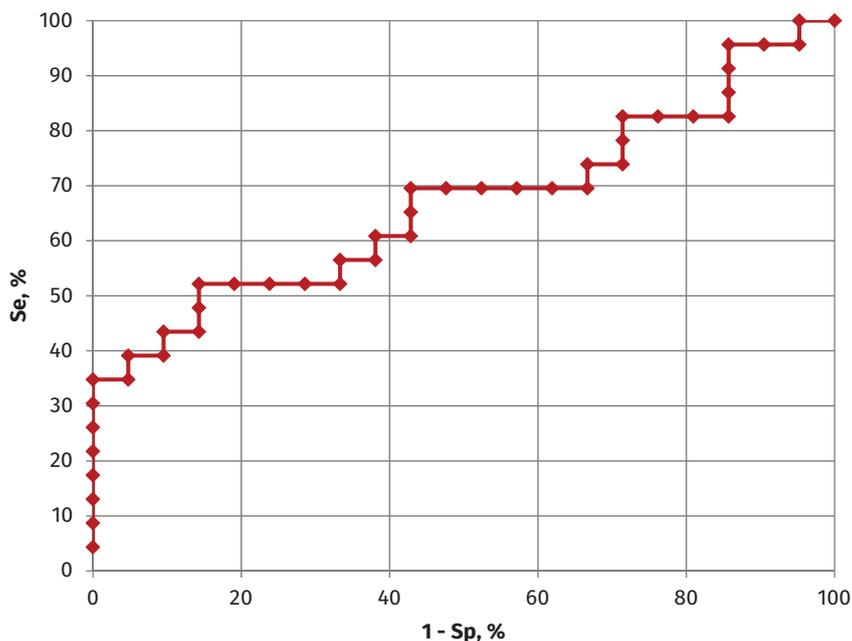


Рисунок 2.

ROC-анализ прогностической значимости 7-дневной динамики персефина.

Figure 2.

ROC analysis of the prognostic significance of persephin increment from the 1st to the 7th day of life



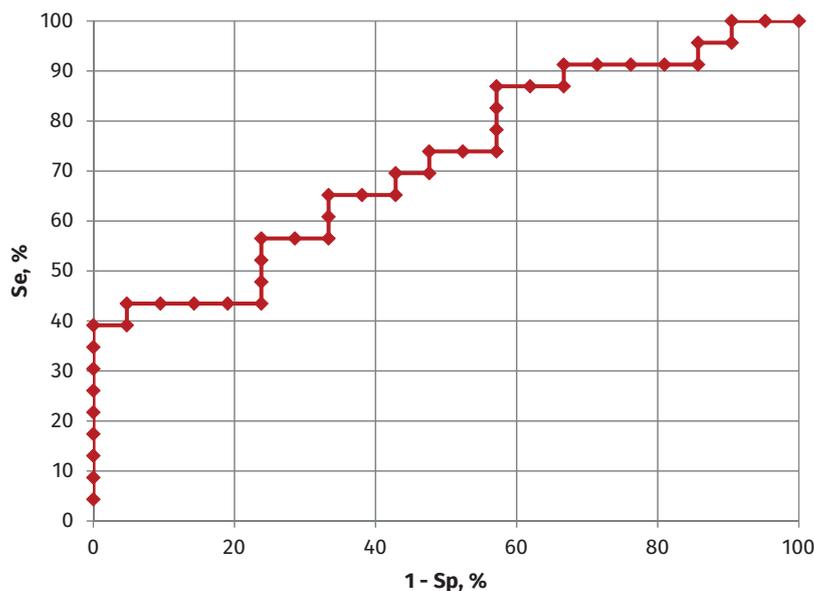


Рисунок 3.

ROC-анализ прогностической значимости персефина 7-х суток жизни

Figure 3.

ROC analysis of the prognostic significance of persephin on the 7th day of life

ров заключается в стимуляции миграции, дифференцировки, синаптогенеза, восстановления после повреждения, а также выживания клеток нейрональной ткани [12]. Из них наиболее клинически важными являются функции выживания и восстановления, которые несут перспективы клинического применения нейротрофинов при тяжелом повреждении головного мозга различной этиологии [13]. Кроме того, имеются данные о возможном усилении в присутствии нейротрофических факторов эффективности терапии стволовыми клетками за счет стимуляции их миграции и дифференцировки [14,15,16]. Однако диагностическая и прогностическая значимость применения нейротрофинов остается неясной. Имеются противоречивые данные об их диагностической ценности при поражении головного мозга в общем и в неонатологической практике в частности. Так, ряд исследователей не находят корреляции уровня нейротрофинов с тяжестью поражения головного мозга [17,18]. Другие исследователи подтверждают прямую корреляцию уровня нейротрофинов с тяжестью поражения головного мозга [5,6,19]. Еще в ряде работ сообщается об отрицательной корреляции концентрации нейротрофинов с тяжестью поражения ЦНС [20,21,22]. Также имеется исследование, выявившее как повышение, так и понижение уровня нейротрофинов, зависящее от формы поражения головного мозга новорожденного [23].

Персефин относится к подсемейству глиальных нейротрофинов (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), синтезируемых глиальными клетками. Кроме персефина к дан-

ному подсемейству относятся глиальный нейротрофический фактор, нейртурин и артемин. Физиологическая роль персефина еще изучается, известно, что он улучшает дифференцировку дофаминэргических нейронов, мотонейронов, участвует в онкогенезе, а также способствует ветвлению мочеточечникового зачатка [4, 24]. Диагностическая и прогностическая роль персефина как нейротрофического фактора при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга изучена не была.

Результаты нашего исследования выявили слабую корреляцию уровня персефина с признаками перенесенной гипоксии (брадикардия, оценка по Апгар), тяжестью церебральной депрессии (уровень сознания, стволовых рефлексов, показатели аЭЭГ) и судорожного синдрома (клиника судорог, практика применения антиконвульсантов), отеком головного мозга, уровнем протеина S100B, а также показателями исхода. Исключением стало наличие значимой корреляции уровня персефина 7-х суток жизни с неблагоприятным неврологическим исходом. Однако при отсутствии значимой корреляции уровня персефина с прочими критериями церебрального повреждения полученные данные расцениваются как сомнительные. Таким образом, данные исследования не подтверждают практическую значимость сывороточного персефина в диагностике церебрального повреждения и прогнозировании неврологического исхода заболевания.

Причина отсутствия диагностической значимости персефина может быть обусловлена как ограничениями всего семейства нейротрофиче-

ских факторов, так и физиологической ролью самого персефина. Важным условием значимого повышения концентрации вещества в крови является изменение его выделения из синтезирующих клеток и проникновение через гематоэнцефалический барьер. В условиях поражения головного мозга темп выделения обусловлен физиологической реакцией источника вещества в ответ на стресс, объемом поражения синтезирующих клеток, наличия вещества в клеточном депо и рядом других факторов [25]. Именно сложная комбинация факторов, обуславливающая изменение концентрации персефина в крови в условиях патологического состояния, и может обуславливать отсутствие однонаправленного изменения его концентрации. Также, являясь «узкоспециализированным» нейротрофином, персефин в условиях гипоксического стресса может не иметь физиологического смысла повышения темпа секреции [4]. Таким образом, требуются дополнительные данные об изменении темпа секреции персефина глиальными клетками в условиях воздействия гипоксии.

Результаты нашего исследования могут иметь важное практическое и научное значение в дальнейшей работе по оценке эффективности маркеров поражения головного мозга из группы нейротрофических факторов. Ограни-

чением данного исследования послужило отсутствие в выборке группы здоровых новорожденных, оценка концентрации персефина у которых позволила бы изучить его нормативные показатели, динамику концентрации в периоде новорожденности и влияние критического состояния на концентрацию персефина. Необходимы дальнейшие исследования для оценки диагностической и прогностической значимости персефина при различных формах повреждения головного мозга как у детей, так и у взрослых.

Заключение

Персефин обладает слабой диагностической и прогностической значимостью в оценке тяжести поражения головного мозга у новорожденных в критическом состоянии. Несмотря на полученные данные о корреляции его концентрации в возрасте 7 суток жизни с неблагоприятным исходом, роль персефина в прогнозировании неблагоприятного исхода сомнительна ввиду отсутствия значимой корреляции с клинико-параclinical признаками тяжелого поражения головного мозга. Требуются дополнительные исследования для изучения динамики его концентрации в периоде новорожденности как у здоровых пациентов, так и у пациентов с поражением головного мозга.

Литература:

1. Yıldız EP, Ekcici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):449–459. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1259567>
2. Гулиев Н.Д., Мамедбейли А.К., Рагимова Л.Р. Современные аспекты гипоксически-ишемических энцефалопатий у новорожденных. *Национальный журнал неврологии.* 2019;16(2):1-17. <https://doi.org/10.28942/nnj.v1i16.274>
3. Saarma M. GDNF - a stranger in the TGF-beta superfamily? *Eur J Biochem.* 2000;267(24):6968–6971. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01826.x>
4. Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahrner TJ, Baloh RH, Leitner ML, Tansey MG, Lampe PA, Heuckeroth RO, Kotzbauer PT, Simburger KS, Golden JP, Davies JA, Vejsada R, Kato AC, Hynes M, Sherman D, Nishimura M, Wang LC, Vandlen R, Moffat B, Klein RD, Poulsen K, Gray C, Garcés A, Johnson EM Jr, et al. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron.* 1998;20(2):245–253. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80453-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80453-5)
5. Magalhães RC, Moreira JM, Vieira ÉLM, Rocha NP, Miranda DM, Simões E Silva AC. Urinary Levels of IL-1 β and GDNF in Preterm Neonates as Potential Biomarkers of Motor Development: A Prospective Study. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8201423. <https://doi.org/10.1155/2017/8201423>
6. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, Chang T, Mayock DE, Mulkey SB, Van Meurs K, Juul S. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2018;194:67–75.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.060>
7. Reilly PL, Simpson DA, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Childs Nerv Syst.* 1988;4(1):30–33. <https://doi.org/10.1007/BF00274080>
8. Kwang Ho Lee, MD, Seong Jin Choi, MD, Yeong Gwan Jeon MD, Raing Kyu Kim MD, Dae Ja Um MD. Successful Hysterectomy and Therapeutic Hypothermia Following Cardiac Arrest due to Postpartum Hemorrhage. *Acute Crit Care.* 2016;31(4):359–363. <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00325>
9. Liu JF, Wu HW, Li ZG, Lu GZ, Yang X. aEEG monitoring analysis of lesion degree and long-term prognosis in newborns with HIE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(13):2863–2867.
10. Зубарева Е.А., Зубарев А.Р., Патрушева Е.Н. Нейросонография: итоги и перспективы развития. *Ультразвуковая диагностика.* 2000;2:99–112.
11. Трухачева Н.В. *Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
12. Cortés D, Carballo-Molina OA, Castellanos-Montiel MJ, Velasco I. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:258. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00258>
13. Walker MJ, Xu XM. History of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Its Use for Spinal Cord Injury Repair. *Brain Sci.* 2018;8(6):109. <https://doi.org/10.3390/brainsci8060109>
14. Douglas-Escobar M, Rossignol C, Steindler D, Zheng T, Weiss MD. Neurotrophin-induced migration and neuronal differentiation of multipotent astrocytic stem cells in vitro. *PLoS One.* 2012;7(12):e51706.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051706>
15. Zhao F, Qu Y, Liu H, Du B, Mu D. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells co-modified by TERT and BDNF: a novel neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *Int J Dev Neurosci.* 2014;38:147-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.014>
 16. Sidorova YA, Saarma M. [Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapeutic potential]. *Mol Biol (Mosk).* 2016;50(4):589-598. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0026898416040108>
 17. Daoud H, Alharfi I, Alhelali I, Charyk Stewart T, Qasem H, Fraser DD. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):427-435. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9879-1>
 18. Chiaretti A, Antonelli A, Riccardi R, Genovese O, Pezzotti P, Di Rocco C, Tortorolo L, Piedimonte G. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(3):195-204. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.07.016>
 19. Ведунова М.В., Терентьева К.А., Щелчкова Н.А., Косарева М.А., Мищенко Т.А., Халецкая О.В., Мухина И.В. Диагностическое значение определения концентрации нейротрофических факторов и нейронспецифической енолазы в крови новорожденных с нарушениями ЦНС. *Современные технологии медицины.* 2015;2(7):25-32. <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.03>
 20. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., Албагачиева Д.И., Эрлих А.Л., Трепилец С.В., Карпенко А.Б., Герасимов А.Ю., Трифонова А.С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010;89(1):20-25.
 21. Базарный В.В., Вольхина С.А., Михайлова Е.Ю. Нейротрофические факторы в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2015;4:54-56.
 22. Захарова Л.Н., Краева О.А., Чистякова Г.Н. Определение концентрации нейронспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(2):50-55. <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-50-55>
 23. Моргун А.В., Овчаренко Н.В., Таранушенко Т.Е., Устинова С.И., Окунева О.С., Антонова С.К., Гилязова Д.Ф., Успенская О.А., Салмина А.Б. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей. *Сибирское медицинское обозрение.* 2013;3(81):3-11.
 24. Fielder GC, Yang TW, Razdan M, Li Y, Lu J, Perry JK, Lobie PE, Liu D. The GDNF Family: A Role in Cancer? *Neoplasia.* 2018;20(1):99-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neo.2017.10.010>
 25. Murray DM. Biomarkers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-Review of the literature to date and future directions for research. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:281-293. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00013-8>

References:

1. Yıldız EP, Ekici B, Tatlı B. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an update on disease pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(5):449-459. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1259567>
2. Guliyev NDJ, Mammadbayli AK, Rahimova LR. Modern aspects of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *National Journal of Neurology.* 2019;16(2):1-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.28942/nj.v1i16.274>
3. Saarma M. GDNF - a stranger in the TGF-beta superfamily? *Eur J Biochem.* 2000;267(24):6968-6971. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01826.x>
4. Milbrandt J, de Sauvage FJ, Fahrner TJ, Baloh RH, Leitner ML, Tansey MG, Lampe PA, Heuckeroth RO, Kotzbauer PT, Simburger KS, Golden JP, Davies JA, Vejsada R, Kato AC, Hynes M, Sherman D, Nishimura M, Wang LC, Vandlen R, Moffat B, Klein RD, Poulsen K, Gray C, Garces A, Johnson EM Jr, et al. Persephin, a novel neurotrophic factor related to GDNF and neurturin. *Neuron.* 1998;20(2):245-253. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80453-5](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80453-5)
5. Magalhães RC, Moreira JM, Vieira ÉLM, Rocha NP, Miranda DM, Simões E Silva AC. Urinary Levels of IL-1β and GDNF in Preterm Neonates as Potential Biomarkers of Motor Development: A Prospective Study. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:8201423. <https://doi.org/10.1155/2017/8201423>
6. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, Chang T, Mayock DE, Mulkey SB, Van Meurs K, Juul S. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2018;194:67-75.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.060>
7. Reilly PL, Simpson DA, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Childs Nerv Syst.* 1988;4(1):30-33. <https://doi.org/10.1007/BF00274080>
8. Kwang Ho Lee MD, Seong Jin Choi MD, Yeong Gwan Jeon MD, Raing Kyu Kim MD, Dae Ja Um MD. Successful Hysterectomy and Therapeutic Hypothermia Following Cardiac Arrest due to Postpartum Hemorrhage. *Acute Crit Care.* 2016;31(4):359-363. <https://doi.org/10.4266/kjccm.2016.00325>
9. Liu JF, Wu HW, Li ZG, Lu GZ, Yang X. aEEG monitoring analysis of lesion degree and long-term prognosis in newborns with HIE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(13):2863-2867.
10. Zubareva EA, Zubarev AR, Patrusheva EN. Neyrosonografiya: itogi i perspektivy razvitiya. *Ul'trazvukovaya diagnostika.* 2000;2:99-112. (In Russ.).
11. Truhacheva NV. *Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskikh issledovanijah s primeneniem paketa Statistica.* Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.).
12. Cortés D, Carballo-Molina OA, Castellanos-Montiel MJ, Velasco I. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:258. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00258>
13. Walker MJ, Xu XM. History of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) and Its Use for Spinal Cord Injury Repair. *Brain Sci.* 2018;8(6):109. <https://doi.org/10.3390/brainsci8060109>
14. Douglas-Escobar M, Rossignol C, Steindler D, Zheng T, Weiss MD. Neurotrophin-induced migration and neuronal differentiation of multipotent astrocytic stem cells in vitro. *PLoS One.* 2012;7(12):e51706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051706>
15. Zhao F, Qu Y, Liu H, Du B, Mu D. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells co-modified by TERT and BDNF: a novel neuroprotective therapy for neonatal hypoxic-ischemic brain damage. *Int J Dev Neurosci.* 2014;38:147-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.06.014>
16. Sidorova YA, Saarma M. [Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands and their therapeutic potential]. *Mol Biol (Mosk).* 2016;50(4):589-598. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0026898416040108>
17. Daoud H, Alharfi I, Alhelali I, Charyk Stewart T, Qasem H, Fraser DD. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):427-435. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9879-1>
18. Chiaretti A, Antonelli A, Riccardi R, Genovese O, Pezzotti P, Di Rocco C, Tortorolo L, Piedimonte G. Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12(3):195-204. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.07.016>
19. Vedunova MV, Terentjeva KA, Shchelchkova NA, Kosareva MA, Mishchenko TA, Haleckaja OV, Mukhina IV. Determining Concentration of Neurotrophic Factors and Neuron Specific Enolase in the Blood of Newborns with Central Nervous System Damages as a New Approach in Clinical Diagnostics Determining Concentration of Neurotrophic Factors and Neuron specific Enolase in the Blood of Newborns with Central Nervous system Damages as a New Approach in Clinical Diagnostics. *Modern technologies in medicine.* 2015;2(7):25-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.03>
20. Golosnaya GS, Petrukhin AS, Krasil'shchikova TM, Albagachieva DI, Erlikh AL, Trepilets SV, Karpenko AB, Gerashimov AYU, Trifonova AS.

- Vzaimodeystvie neyrotroficheskikh i proapoptoticheskikh faktorov v patogeneze gipoksicheskogo porazheniya golovnoy mozga u novorozhdennykh. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2010;89(1):20-25. (In Russ).
21. Bazarnyi VV, Volkhina SA, Mikhaylova EY. The serum biomarkers in diagnostics of hypoxic-ischemic lesion of central nervous system at children. *Journal of Ural medical academic science*. 2015;4:54-56. (In Russ).
 22. Zaharova LN, Kraeva OA, Chistjakova GN. Evaluation of neuron-specific factors in the diagnostics of organic CNS damage in extremely preterm infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2016;61(2):50-55. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-2-50-55>
 23. Morgun AV, Ovcharenko NV, Taranushenko TE, Ustinova SI, Okuneva OS, Antonova SK, Giljazova DF, Uspenskaja OA, Salmina AB. Markers of apoptosis and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of central nervous system in newborns. *Siberian medical review*. 2013;3(81):3-11. (In Russ).
 24. Fielder GC, Yang TW, Razdan M, Li Y, Lu J, Perry JK, Lobie PE, Liu D. The GDNF Family: A Role in Cancer? *Neoplasia*. 2018;20(1):99-117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neo.2017.10.010>
 25. Murray DM. Biomarkers in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy-Review of the literature to date and future directions for research. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:281-293. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00013-8>

Сведения об авторах

Задворнов Алексей Анатольевич, кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГАУЗ «Кузбасская областная детская клиническая больница» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 21).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5549-873x

Григорьев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Статья поступила: 30.06.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey A. Zadornov, MD, PhD, Anesthesiologist & Intensivist, Neonatal Intensive Care Unit, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital (21, Voroshilova Street, Kemerovo, 650065, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5549-873x

Prof. Evgeny V. Grigoriev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine, Traumatology and Orthopaedics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Received: 30.06.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34>

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КСЕНОПЕРИКАРДИАЛЬНЫХ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ

МУХАМАДИЯРОВ Р.А.^{1*}, МИЛЬТО И.В.², КУТИХИН А.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

Резюме

Цель. Описание морфологического строения створок ксеноперикардиальных биопротезов (БП) клапанов сердца, извлеченных из митральной позиции при замене протеза по причине эндокардита.

Материалы и методы. Исследовано 7 эпокси-обработанных ксеноперикардиальных БП модели «ЮниЛайн» (ЗАО «Неокор», г. Кемерово), извлеченных из митральной позиции при повторных хирургических вмешательствах в связи с развитием позднего протезного эндокардита. Образцы фиксировали в забуференном параформальдегиде с постфиксацией в тетраоксиде осмия. После обезвоживания в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне образцы заключали в эпоксидную смолу. После полимеризации смолы образцы шлифовали, а затем полировали до нужной глубины образца. Для повышения электронного контраста образцы обрабатывали спиртовым раствором уранилацетата в процессе обезвоживания и цитратом свинца по Рейнольдсу после полировки эпоксидных блоков. Образцы визуализировали посредством сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах при ускоряющем напряжении 15 кВ.

Результаты. В изученных образцах створок БП отмечали деградацию и дезинтеграцию внеклеточного матрикса, что проявлялось в разрыхлении, фрагментации и снижении электронной плотности коллагеновых и эластиновых волокон. В структуре створок наблюдали появление клеток реципиента, среди которых идентифицировали макрофаги, гигантские клетки инородных

тел, нейтрофилы, эндотелиальные клетки и гладкие миоциты. Наибольшее количество клеток находилось на поверхностях створок. Несмотря на сходство клеточного состава, локализация клеток на желудочковой и предсердной поверхностях была различной. В центральной части створок отмечали присутствие единичных клеток, преимущественно макрофагов.

Заключение. Развитие протезного эндокардита сопровождается миграцией клеток реципиента в структуру БП. Заселение клетками является следствием развития структурных нарушений поверхностей створок и приводит к дезинтеграции внеклеточного матрикса в центральной части створок.

Ключевые слова: макрофаги, воспаление, биопротезы клапанов сердца, протезный эндокардит, сканирующая электронная микроскопия, внеклеточный матрикс.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Для цитирования:

Мухамадияров Р.А., Мильто И.В., Кутихин А.Г. Морфологическое исследование ксеноперикардиальных биопротезов клапанов сердца с инфекционным эндокардитом. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 25-34. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34>

*Корреспонденцию адресовать:

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: rem57@rambler.ru

© Мухамадияров Р.А. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ULTRASTRUCTURAL PATHOLOGY OF BIOPROSTHETIC HEART VALVES WITH INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Rinat A. Mukhamadiyarov^{1**}, Ivan V. Milto², Anton G. Kutikhin¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

English ▶**Abstract**

Aim. To study the ultrastructure of mitral bioprosthetic heart valves (BHVs) which failed due to infective endocarditis.

Materials and Methods. Here we examined 7 ethylene glycol diglycidyl ether-treated xenopericardial BHVs excised during repeated BHV replacement because of prosthetic endocarditis. After being fixed in formalin and postfixed in osmium tetroxide, BHVs were dehydrated and stained in uranyl acetate with the subsequent embedding into epoxy resin, grinding, polishing, and lead citrate counterstaining. Upon the sputter coating with carbon, we visualised the BHV microanatomy by means of backscattered scanning electron microscopy at 15 kV voltage.

Results. The extracellular matrix underwent degradation and disintegration resulting in loosening, fragmentation, and reduction in the electron density of collagen and elastin fibers. We observed a number of recipient cells (macrophages, multinucleated giant cells, neutrophils, endothelial cells and smooth muscle cells) within the BHVs. The highest number of cells was localized on the

valve surfaces. The localization of the recipient cells on the ventricular and atrial surfaces was different. The central part of the valves was abundantly populated by macrophages.

Conclusion. Prosthetic endocarditis is accompanied by the migration of recipient cells into the BHV structure, which is the consequence of surface and extracellular matrix disintegration.

Keywords: macrophages, inflammation, bioprosthetic heart valves, infective endocarditis, scanning electron microscopy, extracellular matrix.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 «Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

For citation:

Rinat A. Mukhamadiyarov, Ivan V. Milto, Anton G. Kutikhin. Ultrastructural pathology of bioprosthetic heart valves with infectious endocarditis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 25-34. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-25-34>

****Corresponding author:**

Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: rem57@rambler.ru
©Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov et al.

Введение

Несмотря на высокие гемодинамические свойства и низкую тромбогенность по сравнению с механическими протезами, биологические протезы клапанов сердца (БП) имеют существенный недостаток – ограниченный срок службы из-за развития структурных дисфункций. В общей сложности 20% имплантированных БП демонстрируют признаки дисфункции

в течение 10 лет, а 30% – в течение 15 лет после имплантации [1]. У новых поколений перикардальных протезов долговечность клапанов выше, и структурные дисфункции наблюдаются у 10% клапанов через 10 лет, 20% – через 15 лет и 40% – через 20 лет [2, 3]. Доля ПЭ от всех случаев инфекционного эндокардита в различных клинико-эпидемиологических исследованиях варьирует от 1% до 10%, но при этом дан-

ная патология демонстрирует высокий уровень осложнений и смертности [4, 5, 6].

БП изготавливаются из химически обработанной ксеноткани, полимеров и медицинских сплавов. Такая сложная структура предполагает наличие иммунной реакции организма реципиента на внедрение чужеродного материала. Однако в настоящее время клинический опыт работы с БП намного превышает фундаментальные знания об особенностях взаимодействия между структурными элементами БП и тканями реципиента. Литература содержит довольно мало сведений о гистологических особенностях развития структурных нарушений створок при ПЭ; также отсутствуют патологоанатомические критерии выраженности ПЭ [7, 8].

ПЭ чаще всего связан с образованием в структуре протеза вегетаций, образованных стафило-, стрепто- и энтерококками, микоплазмами или грибами [6, 7, 9]. Клинико-патологические особенности ПЭ различаются в зависимости от возбудителя, что требует совершенствования его диагностики, в алгоритме которой важную роль играет гистологическое исследование [8].

В настоящей работе предпринимается попытка установить механизмы и оценить динамику развития ПЭ за счет использования нового и оригинального метода исследования – сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах в модификации авторов статьи. Метод позволяет получить качественное изображение структуры различных клеточных популяций и структур внеклеточного матрикса, имеющее визуальное сходство с получаемым при просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, данный метод позволяет исследовать всю площадь створок БП в широком диапазоне увеличений (от 35 до 7500).

Цель исследования

Описание морфологического строения створок ксеноперикардиальных протезов клапанов сердца, извлеченных из митральной позиции при замене клапана по причине развития ПЭ.

Материалы и методы

Исследовано 7 эпоксиобработанных ксеноперикардиальных БП модели «ЮниЛайн» (ЗАО «Неокор», г. Кемерово), извлеченных из митральной позиции при повторных хирургических вмешательствах в связи с развитием позднего ПЭ. Когорту реоперированных паци-

ентов составили 4 женщины и 3 мужчин. Средний возраст пациентов на момент выполнения повторных операций соответствовал $52,4 \pm 8,3$ годам при средней продолжительности функционирования БП $7,6 \pm 3,3$ года.

Критериями диагноза ПЭ были клинические проявления инфекционно-токсического синдрома до хирургических вмешательств, а также выявление микробных вегетаций при предоперационной эхокардиографии клапанов сердца. Результаты гемокультур в большинстве случаев были отрицательными, что являлось следствием предшествующего использования антимикробных препаратов широкого спектра действия.

В исследования были включены только БП, удаленные из митральной позиции. Предварительно выполняли рутинную макроскопическую оценку всех эксплантированных клапанов на содержание соединений кальция. При обнаружении крупных минеральных отложений, вызывающих деструкцию соединительнотканых структур и значительно нарушающих послойное строение створок, образцы исключались из последующего анализа. Единичные мелкокристаллические включения не являлись препятствием для проведения исследования.

После извлечения фрагменты БП помещали в забуференный (рН 7,4) 10% водный раствор формалина (В06-003, БиоВитрум). После точной фиксации (2 смены раствора формалина по 12 часов каждая) фрагменты БП постфиксировали 1% тетраоксидом осмия (OsO_4 , 19110, Electron Microscopy Sciences) в 0,1М фосфатном буфере в течение 12 часов, затем окрашивали 2% тетраоксидом осмия в течение 48 часов. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации, окрашивали 2% уранилацетатом (22400-2, Electron Microscopy Sciences) в 95% этаноле (10 часов), обезвоживали 99,7% изопропанолом (06-002, БиоВитрум) в течение 5 часов и ацетоном (150495, ЛенРеактив) в течение 1 часа, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Epon (14120, Electron Microscopy Sciences)) в соотношении 1:1 (10 часов), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 часа) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Struers, США) в свежей порции смолы при 60°C. После этого образцы в эпоксидных блоках подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США). Шлифы контрастировали цитратом свинца (17810,

Electron Microscopy Sciences) в течение 7 минут путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление на полированную поверхность оксидных блоков углерода (толщина покрытия 10-15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Образцы просматривали в сканирующем электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 15 кВ.

На цифровых микрофотографиях идентифицировали различные клеточные популяции, определяли их локализацию и взаимодействие между собой и с другими элементами ткани.

Результаты

На основании морфологических особенностей можно выделить три типа структурной организации створок БП митрального клапана при ПЭ.

При **первом типе** (рисунок 1А) структура створок БП морфологически сходна с таковой у нативного клапана: центральная часть створок представлена параллельно ориентированными коллагеновыми волокнами, в обоих поверхностных слоях присутствует незначительное нарушение плотности расположения коллагеновых волокон. В меж-

клеточном матриксе, примыкающем к предсердной поверхности створок, разрыхление коллагеновых волокон было более выраженным и сопровождалось образованием свободных пространств. Кроме того, на предсердной поверхности присутствовали отложения фибрина. При **втором типе** строения (рисунок 1Б) наблюдали утолщение створок, которое происходило за счет расширения центральной части створок БП. В поверхностных слоях створок БП, расположенных выше и ниже утолщения, наблюдали нарушение расположения коллагеновых волокон. **Третий тип** строения створок БП при ПЭ (рисунок 1В) сходен с первым типом, однако коллагеновые волокна утрачивали тангенциальное расположение относительно поверхности створок и формировали глобулярные структуры с хаотичным расположением волокон.

Желудочковая поверхность в различных участках створок БП была представлена либо эндотелием, либо содержащим клетки слоем фибрина, свидетельствующем о наличии пристеночного тромба (рисунок 2). Эндотелиоциты не всегда имели контакт с подлежащими структурами БП клапана, часто между ними находились макрофаги (рисунок 2 А, Б). Отложения фибрина имели неровный свободный край и содержали макрофаги и нейтрофилы, при этом максимальное количество клеток присутствовало на границе между

Рисунок 1.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите. А – относительно сохранная створка с плотной центральной частью (I тип, ув. x70), Б – створка с волокнистыми глобулами в её центральной части (II тип, ув. x47), В – створка с утолщенной центральной частью (III тип, ув. x45).

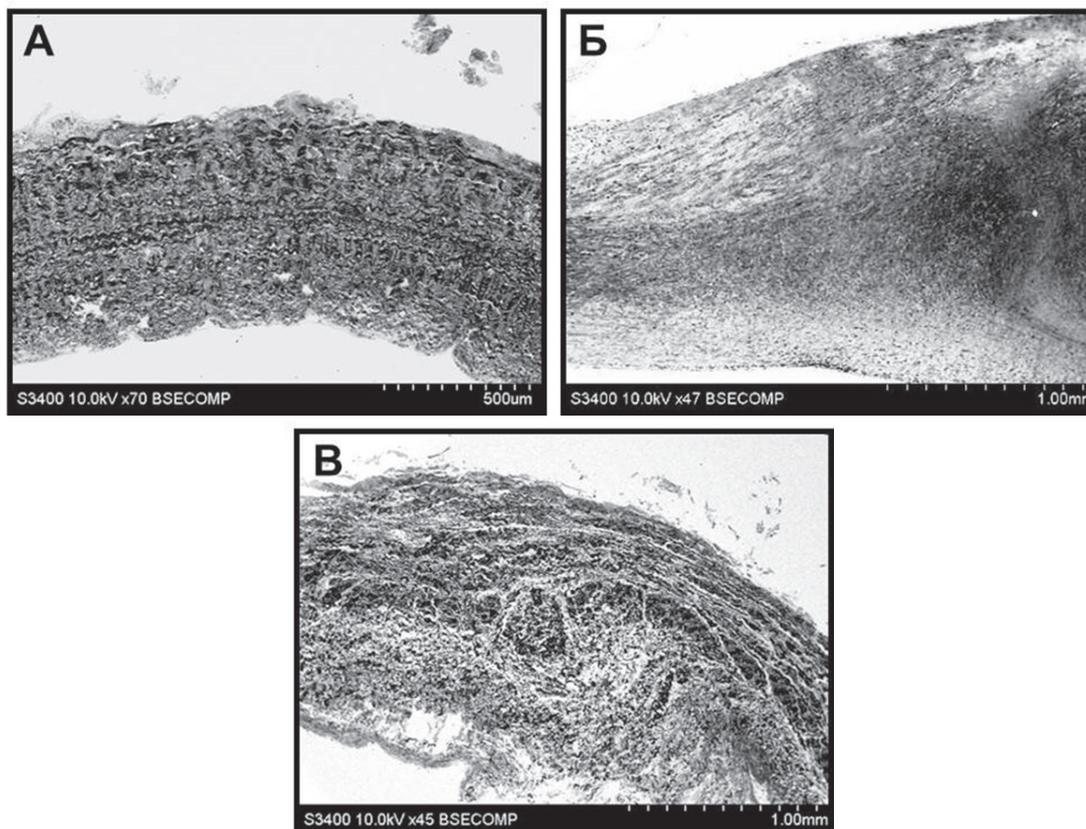


Figure 1.

Types of BHV leaflet alterations in the patient with infective endocarditis. A – relatively intact valve with the dense central part (type I, x70 magnification), B – leaflet with fibrous globules in the central part (type II, x47 magnification), C – leaflet with the thick central part (type III, x45 magnification).

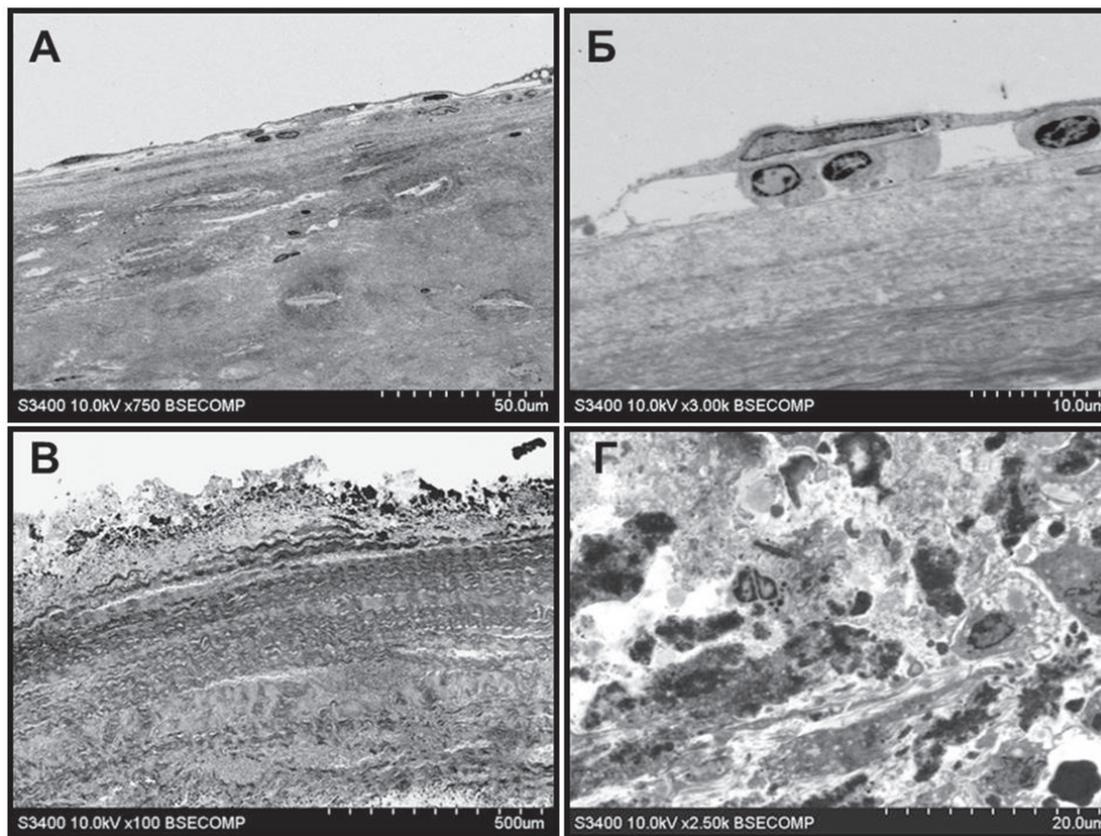


Рисунок 2.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (желудочковая поверхность). А – обзорный снимок эндотелизированной поверхности (ув. x750), Б – прицельный снимок эндотелиоцита с подлежащими макрофагами (ув. x3000), В – деструкция поверхностного слоя створки, отложения фибрина (ув. x100), Г – инфильтрация створки нейтрофилами, макрофагами и пенными клетками (ув. x2500).

Figure 2.

BHV leaflet, infective endocarditis, ventricular surface. A – endothelialized BHV surface (x750 magnification), B – endothelial cell with macrophages beneath (x3000 magnification), C – leaflet surface destruction (x100 magnification), D – immune cell infiltration (macrophages, neutrophils, and foam cells, x2500 magnification).

фибриновым слоем и внеклеточным матриксом створок (рисунок 2В, Г). Эти клетки представлены макрофагами, нейтрофилами, эритроцитами (рисунок 2В, Г).

Коллагеновые волокна внеклеточного матрикса под фибриновым слоем имели сниженную электронную плотность и разрыхленную структуру, свидетельствующую об их частичной дезинтеграции, вероятно, вследствие выделяемых иммунокомпетентными клетками протеаз (рисунок 3А, Б).

Клетки в желудочковой поверхности, находящиеся в участке под слоем эндотелия, образовывали слои, расположенные параллельно желудочковой поверхности створки БП (рисунок 4).

Вероятно, такая слоистость обусловлена латеральной миграцией клеток. Параллельно эндотелизированной желудочковой поверхности створок БП наблюдали наличие щелевидных полостей, которые содержали гладкие миоциты (рисунок 4А, Б). Непосредственный контакт гладких миоцитов с материалом внеклеточного матрикса обычно отсутствовал, между ними наблюдали наличие микроскопических полостей (рисунок 4А, Б). Области внеклеточного матрикса на границе с полостями, содержащими гладкие миоциты, имели повышенную электронную плотность (рисунок 4А, Б). Микроокружение гладких миоцитов содержало значительное количество макрофагов и нейтрофилов (рисунок 4В).

Рисунок 3.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (предсердная поверхность): граница между межклеточным матриксом створки и отложениями фибрина. Деструкция коллагеновых волокон и инфильтрация створки лейкоцитами. А – начальная стадия разрушения, относительно интактные, но деформированные и истонченные коллагеновые волокна (ув. x750), Б – дезинтегрированные коллагеновые волокна (ув. x1500).

Figure 3.

BHV leaflet, infective endocarditis, atrial surface: border between the extracellular matrix and fibrin deposits. Collagen destruction and leukocyte infiltration. A – initiation of the destruction (x750 magnification), B – degradation of the collagen fibers (x1500 magnification).

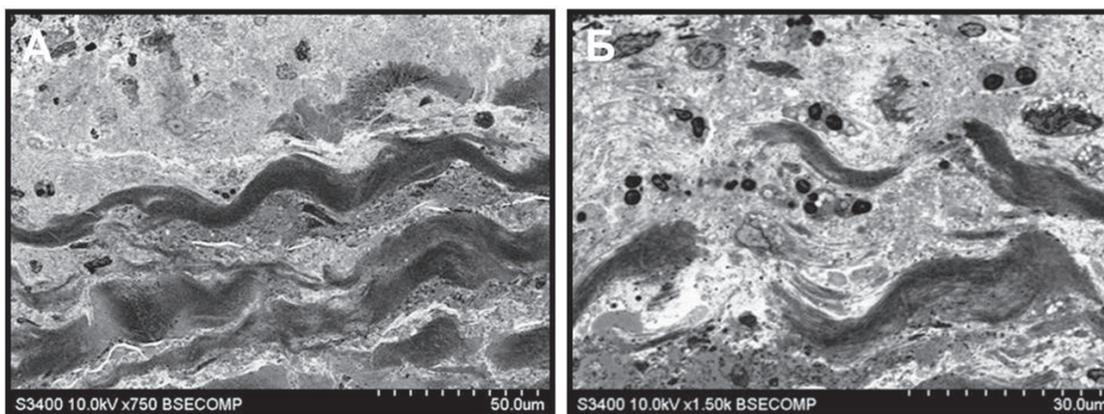


Рисунок 4.

Участок створки ксеноперикардиального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите, покрытый эндотелием (желудочковая поверхность). А – гладкие миоциты в окружении нейтрофилов и макрофагов (ув. $\times 1000$), Б – прицельный снимок гладкого миоцита (ув. $\times 2000$), В – прицельный снимок нейтрофилов и макрофагов (ув. $\times 1500$).

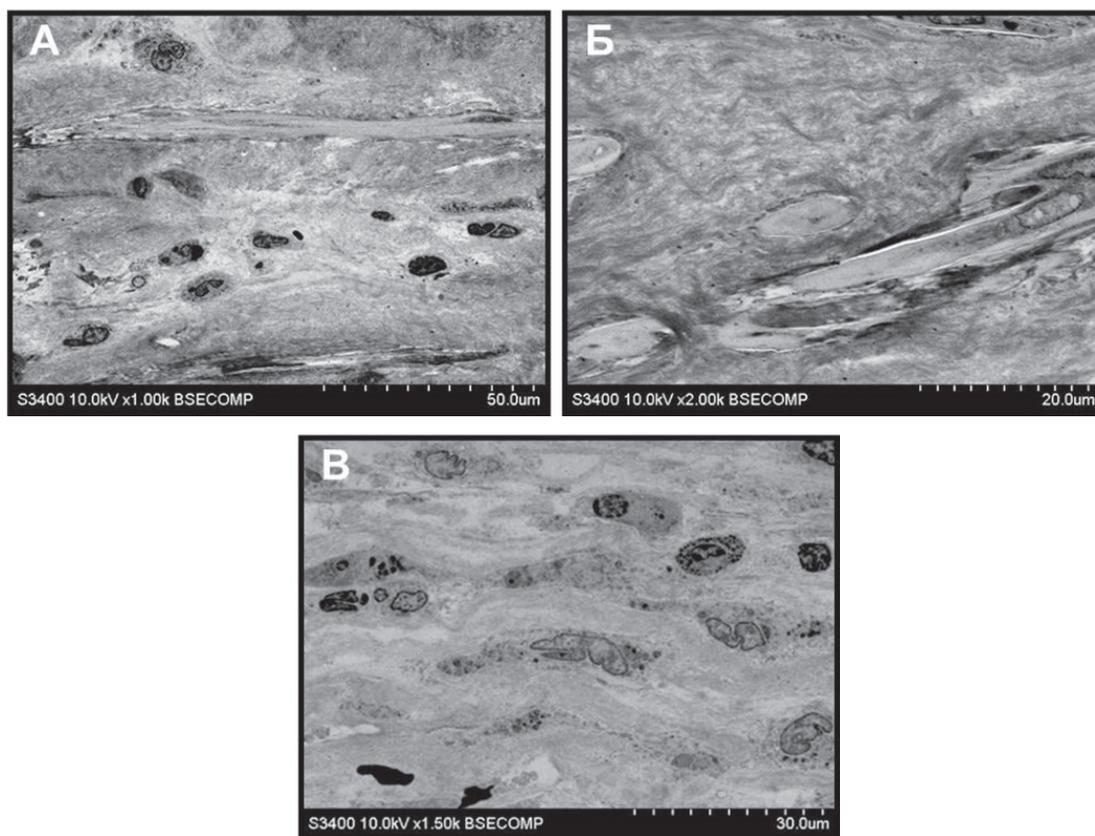


Figure 4.

BHV leaflet, infective endocarditis, ventricular surface. A – smooth muscle cell surrounded by neutrophils and macrophages ($\times 1000$ magnification), B – smooth muscle cell ($\times 2000$ magnification), C – neutrophils and macrophages ($\times 1500$ magnification).

На предсердной поверхности БП клапана наблюдали наличие гладкого фибринового (фибриноподобного) слоя умеренной электронной плотности, покрытого на отдельных участках эндотелием (рисунок 5). Контакт между слоем фибрина и внеклеточным матриксом створки БП обычно отсутствовал, а в пространстве между ними находились макрофаги, реже нейтрофилы и эритроциты (рисунок 5А, Б). В некоторых образцах БП клапанов отмечали наличие складок, направленных в толщу створки (рисунок 5В). На границе поверхностного слоя внеклеточного матрикса отмечали наличие большого количества макрофагов, формирующих сплошной слой (рисунок 5Г). Некоторые макрофаги из этого слоя мигрировали во внутренние слои внеклеточного матрикса створки (рисунок 5Г).

Центральная часть внеклеточного матрикса створок БП клапана была представлена волокнистыми структурами, образованными коллагеновыми и эластическими волокнами, имеющими различную степень сохранности (рисунок 6). Центральная часть внеклеточного матрикса створок БП обычно была интактна, тогда как со стороны обеих поверхностей створок во внеклеточном матриксе наблюдали нарушение структуры. Следует отметить, что даже при относительной сохранности внеклеточного матрикса

створок БП отмечали различия в электронной плотности коллагеновых волокон: темные участки перемежались более светлыми (рисунок 6А). Иногда в центральной части створок встречались участки, имеющие поперечные разрывы, проходящие через слой волокон с двух сторон, тем самым изолируя небольшой промежуток от общей структуры матрикса (рисунок 6Б). Внутри него отмечали нарушение ориентации коллагеновых волокон, которая из параллельной становилась хаотичной (рисунок 6Б). На обеих поверхностях створок наблюдали миграцию макрофагов в центральную часть БП (рисунок 6В). Кроме того, макрофаги мигрировали вдоль коллагеновых волокон внеклеточного матрикса (рисунок 6В). Помимо макрофагов, в деструкции внеклеточного матрикса принимали участие пенные клетки и клетки инородных тел (рисунок 6В, Г).

Обсуждение

Несмотря на внимание к исследованию развития, течения и исходам ПЭ, в научной литературе нет детального морфологического описания этой нозологии в динамике. Изученные образцы створок БП митральных клапанов были эксплантированы у пациентов с выраженной клинической и гемодинамической картиной ПЭ, которые

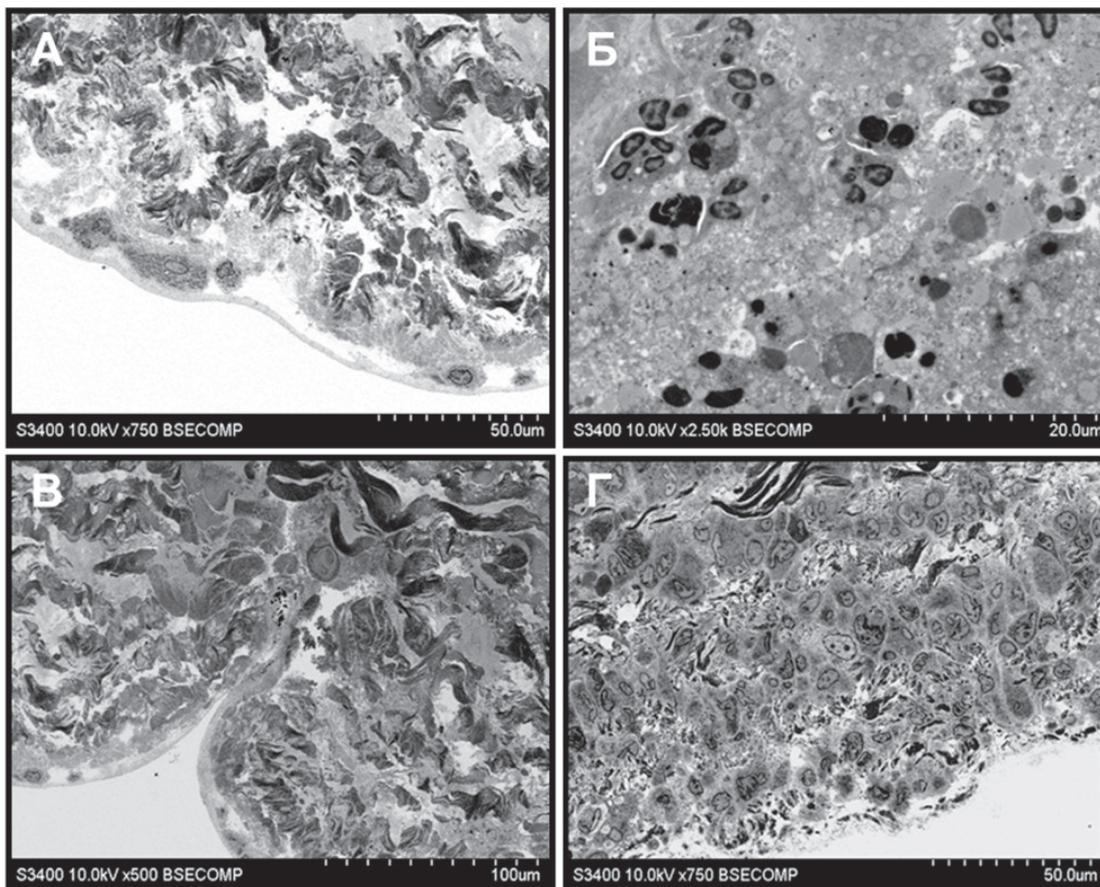


Рисунок 5.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (предсердная поверхность). А – деструкция коллагеновых волокон в поверхностном слое створки (ув. x750), Б – инфильтрация створки нейтрофилами, макрофагами и клетками инородных тел (ув. x2500), В – складки, выстланные эндотелием, которые следуют в толщу створки (ув. x500), Г – сплошной слой макрофагов на границе внеклеточного матрикса (ув. x750).

Figure 5.

BHV leaflet, infective endocarditis, atrial surface. A – collagen destruction (x750 magnification), B – immune cell infiltration (neutrophils, macrophages, and multinucleated giant cells. x2500 magnification), C – folded endothelial layer (x500 magnification), D – macrophage layer (x750 magnification).

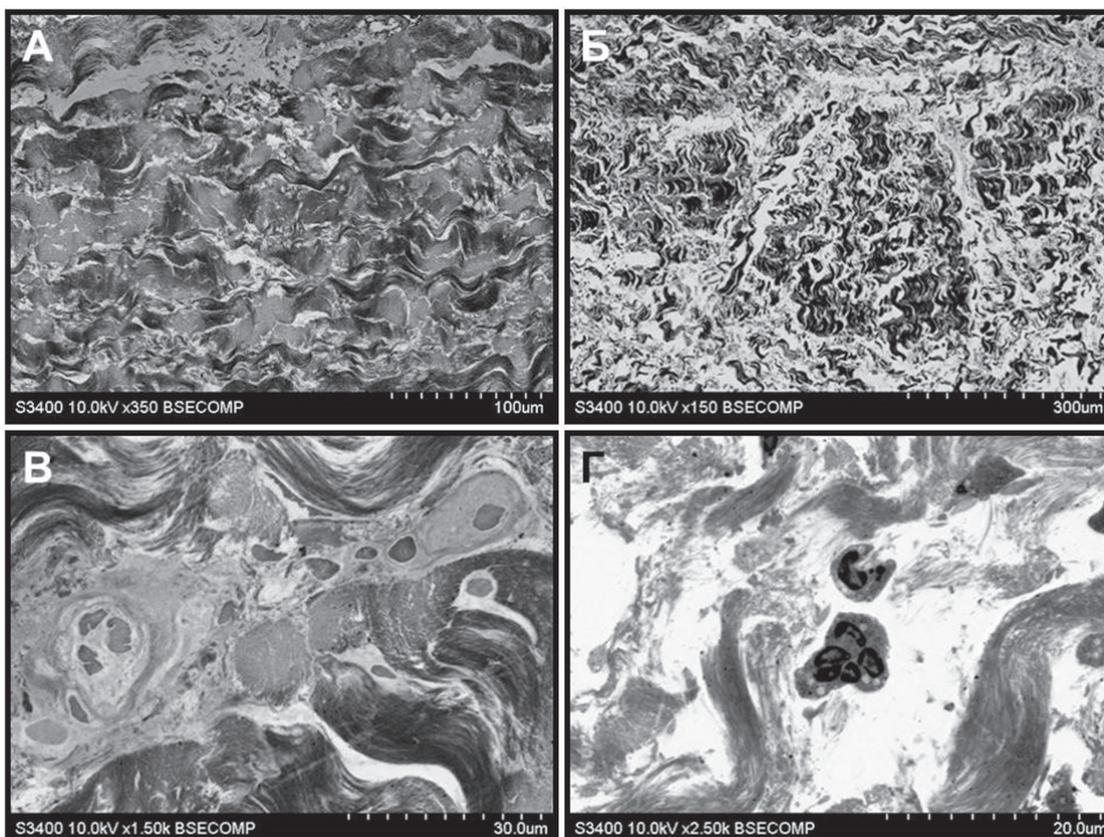


Рисунок 6.

Створка ксеноперикардального биопротеза клапана сердца при протезном эндокардите (центральная часть). А (ув. x350), Б (ув. x1500) – деструкция волокон внеклеточного матрикса, В – клетки инородных тел (ув. x1500), Г – инфильтрация створки

Figure 6.

BHV leaflet, infective endocarditis, central part. A (x350 magnification), B (x1500 magnification) – extracellular matrix destruction, C – multinucleated giant cells (x1500 magnification), D – immune cell infiltration and collagen fragmentation (x2500 magnification).

прошли курс антибиотикотерапии. Вероятно, по этой причине в диапазоне использованных увеличений (42-7500) присутствие колоний микроорганизмов в пораженных ПЭ БП не наблюдалось.

Согласно представленным данным, нарушение структуры внеклеточного матрикса БП в наибольшей мере проявлялось в поверхностных слоях створок БП. Ограничения, связанные со сроком удаления БП, не позволяют определить, какая из поверхностей створок начинает разрушаться первой. Вместе с тем структура этих поверхностей была различной.

На желудочковой поверхности наблюдали наличие либо эндотелиального слоя, либо неровного слоя фибрина, содержащего иммунокомпетентные клетки. Именно области, покрытые фибрином, служили в качестве места проникновения клеток вглубь внеклеточного матрикса створок. За период миграции через фибриновый слой до места контакта с коллагеновыми волокнами внеклеточного матрикса БП моноциты дифференцируются в макрофаги и далее активно участвуют в деструкции волокон внеклеточного матрикса.

Предсердная поверхность БП покрыта тонким слоем уплотнённого фибрина, иногда покрытого эндотелием. Под слоем фибрина обычно присутствовало пространство, за которым следовал слой, состоящий из нескольких рядов макрофагов. Если на желудочковой поверхности макрофаги локализовались в виде отдельных очагов, то на предсердной поверхности слой макрофагов был сплошным. Это противоречит данным некоторых авторов, показавших присутствие иммунокомпетентных клеток главным образом в слое фибрина, и может объясняться различными стадиями деструкции створок и конструкционными особенностями изучаемых БП [7, 10]. Фибриновый слой на предсердной поверхности створок БП, вероятно, обладал высокой проницаемостью и не препятствовал проникновению через него моноцитов, лимфоцитов, эритроцитов, нейтрофилов и других гранулоцитов вглубь створок.

Несмотря на визуальную сохранность внутренних слоев внеклеточного матрикса створок БП, при исследовании на больших увеличениях также отмечали наличие деструктивных процессов, которые проявлялись в виде светлых бесструктурных участков между темными коллагеновыми волокнами, появлением клеток между пучками коллагеновых волокон и наличием гранулярных структур. Особенно выражено деструкция внеклеточного матрикса протекала в присутствии гигантских клеток инородных тел.

В целом во всех изученных образцах наблюдали явно выраженные деструктивные изменения створок БП, приводившие к гемодинамически значимым нарушениям работы сердца. На стадии эксплантации клапанов бактериальных колоний в створках обнаружено не было, однако деструкция внеклеточного матрикса была очень активной.

В норме внеклеточный матрикс БП, подвергшийся химической обработке в процессе производства, обладает низкой иммуногенностью и повышенной резистентностью к воздействию макрофагов. Вероятно, в случаях инфицирования створок гранулоциты крови, взаимодействуя с бактериями, высвобождают свободные радикалы, активируя воспалительный процесс, и секретуют провоспалительные цитокины, привлекая моноциты. Поврежденный участок створок БП дополнительно изолируется слоем фибрина, облегчающего прикрепление клеток реципиента, но и защищающего бактерии от гранулоцитов [7].

В настоящее время в литературе обсуждается вопрос о гистологических маркерах протекания ПЭ. Есть мнение, что на наличие бактериальной инфекции в БП указывает присутствие в створках маркеров острого воспаления – нейтрофилов и других гранулоцитов. С этой же точки зрения присутствие большого количества макрофагов и гигантских многоядерных клеток инородных тел, являющихся маркерами хронического воспаления, указывает на процессы деструкции без инфекции. С нашей точки зрения, у больных, прошедших курс интенсивной антибиотикотерапии, обе гистологические картины могут быть различными стадиями одного и того же процесса.

Согласно данным ряда авторов, для развития ПЭ требуется наличие двух основных событий: повреждение структуры клапана и бактериальная инокуляция [11, 12]. Если в результате воздействия бактерий повреждение поверхностных слоев внеклеточного матрикса створок БП будет значительным, возрастает вероятность миграции макрофагов в толщу створок и деструкции матрикса БП секретруемыми металлопротеазами. Так как в створках БП отсутствуют процессы регенерации, эти повреждения являются необратимыми и могут служить местами привлечения гранулоцитов и моноцитов, образуя очаги хронического воспаления. Результатом этих процессов является деструкция створок БП после гибели бактерий. Макрофаги мигрируют вдоль и поперек коллагеновых волокон. Клетки инородных тел значительно ускоряют процессы деструкции внеклеточного матрикса створок БП, однако среди

иммунокомпетентных клеток преобладающими являются макрофаги. Интересно, что, по данным литературы, в explantированных вследствие ПЭ БП количество макрофагов в 2–3 раза выше, чем при эндокардите нативных клапанов [13, 14].

В целом структурное повреждение поверхности створок БП может рассматриваться как один из важнейших стартовых механизмов развития протезных дисфункций независимо от причин его появления. Например, повреждение створок клапанов острым инструментом в процессе производства БП через два года приводило к развитию в этих местах процессов хронического воспаления и клеточной инфильтрации [15].

Возможная защитная роль эндотелиоцитов на поверхности створок в настоящее время остается под вопросом. Можно ожидать, что полноценный эндотелий будет изолировать не клеточный матрикс створок от бактериальной и клеточной инфильтрации, снижать тромбо- и иммуногенность. Представленные результаты и данные других авторов демонстрируют наличие эндотелия на желудочковой и, в меньшей степени, предсердной поверхностях створок. Иммуногистохимическими методами показано, что в этом случае эндотелий представлен преимущественно зрелыми CD31-положительными клетками [11, 14], в то время как CD34-положительные

эндотелиальные прогениторные клетки встречались очень редко [11].

Приведенные результаты, указывающие на важное значение повреждений поверхности створок в развитии дальнейшей деградации створок БП, подтверждают необходимость совершенствования методов ранней диагностики ПЭ. Именно этой проблеме в настоящее время уделяется особое внимание [8, 9, 12].

Заключение

Продолжающийся процесс деструкции БП клапанов даже при отсутствии возбудителя указывает на необходимость использования методов ранней диагностики и лечения ПЭ. В случае уже начавшейся деструкции створок БП даже адекватно выполненная антибиотикотерапия может оказаться неэффективной. Уже имеющихся повреждений матрикса створок БП может оказаться достаточно для дальнейшего разрушения БП при участии макрофагов и других иммунокомпетентных клеток реципиента. К мерам профилактики и замедления скорости развития ПЭ можно отнести не только совершенствование диагностики и медикаментозной терапии, но и создание новых поколений БП с повышенной устойчивостью поверхностных слоев створок БП к колонизации бактериями и воздействию макрофагов.

Литература :

- Lepidi H, Casalta J-P, Fournier P-E, Habib G, Collart F, Raoul D. Quantitative Histological Examination of Bioprosthetic Heart Valves. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):590-596. <https://doi.org/10.1086/500135>
- Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Rosell EE, Sabik JF, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1239-1247. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.070>
- Kossar AP, George I, Gordon R, Ferrari G. Bacterial infiltration and bioprosthetic valve failure: Emerging diagnostics for emerging therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(4):1279-1282. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.07.149>
- Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, Bauriedel G. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(4):453-462. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.4.453>
- Синицкий М.Ю., Асанов М.А., Тхоренко Б.А., Одаренко Ю.Н., Понасенко А.В. Микрофлора периферической крови пациентов с инфекционным эндокардитом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(10): 636-640. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640>
- Butany J, Zhou T, Leong SW, Cunningham KS, Thangaroopan M, Jegatheeswaran A, Feindel C, David TE. Inflammation and infection in nine surgically explanted Medtronic Freestyle stentless aortic valves. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(5):258-267. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.01.009>
- Мухамадияров Р.А., Рутковская Н.В., Мильто И.В., Сидорова О.Д., Барбараш Л.С. Клеточный состав explantированных биопротезов клапанов сердца при инфекционном эндокардите. *Архив патологии*. 2019;81(6):16-23. <https://doi.org/10.17116/patol20198106116>
- Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, El-Khoury R, Marchand M, Aupart M. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):831-837. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030>
- Bosio S, Leekha S, Gamb SI, Wright AJ, Terrell CL, Miller DV. Mycobacterium fortuitum prosthetic valve endocarditis: a case for the pathogenetic role of biofilms. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):361-364. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.001>
- Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, Schlichting N, Kullnick Y, Gräber S, Buschmann T, Hagl C, Bagaev E; CardiOmics group; Clinical Microbiology group; Bioinformatics group. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;S0022-5223(19)30451-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.019>
- Côté N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthetic structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(2):123-129. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000372>
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
- Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-1048. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>

15. Skowasch D, Schrempf S, Wernert N, Steinmetz M, Jabs A, Tuleta I, Welsch U, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B, Bauriedel G. Cells of primarily extra-valvular origin in degenerative aortic valves and bioprostheses. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2576-2580. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi458>

References:

- Lepidi H, Casalta J-P, Fournier P-E, Habib G, Collart F, Raoul D. Quantitative Histological Examination of Bioprosthetic Heart Valves. *Clin Infect Dis*. 2006;42(5):590-596. <https://doi.org/10.1086/500135>
- Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Rosell EE, Sabik JF, Smedira NG, Svensson LG, Lytle BW, Blackstone EH. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1239-1247. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.10.070>
- Kossar AP, George I, Gordon R, Ferrari G. Bacterial infiltration and bioprosthetic valve failure: Emerging diagnostics for emerging therapies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159(4):1279-1282. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.07.149>
- Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, Bauriedel G. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices*. 2006;3(4):453-462. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.4.453>
- Sinitsky MYu, Asanov MA, Tkorenko BA, Odarenko YuN, Ponasenko AV. Microflora of peripheral blood obtained from patients with infective endocarditis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(10):636-640. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-636-640>
- Butany J, Zhou T, Leong SW, Cunningham KS, Thangaroopam M, Jegatheeswaran A, Feindel C, David TE. Inflammation and infection in nine surgically explanted Medtronic Freestyle stentless aortic valves. *Cardiovasc Pathol*. 2007;16(5):258-267. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2007.01.009>
- Mukhamadiyarov RA, Rutkovskaya NV, Mil'to IV, Sidorova OD, Barbarash LS. The cellular composition of explanted bioprosthetic heart valves in infective endocarditis. *Arkhiv Patologii*. 2019;81(6):16-23. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/0000000000000372>
- Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, El-Khoury R, Marchand M, Aupart M. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):831-837. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030>
- Bosio S, Leekha S, Gamb SI, Wright AJ, Terrell CL, Miller DV. Mycobacterium fortuitum prosthetic valve endocarditis: a case for the pathogenetic role of biofilms. *Cardiovasc Pathol*. 2012;21(4):361-364. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2011.11.001>
- Oberbach A, Friedrich M, Lehmann S, Schlichting N, Kullnick Y, Gräber S, Buschmann T, Hagl C, Bagaev E; CardiOmics group; Clinical Microbiology group; Bioinformatics group. Bacterial infiltration in structural heart valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;S0022-5223(19)30451-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2019.02.019>
- Côté N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(2):123-129. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000372>
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Ploska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319>
- Cahill TJ, Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016;387(10021):882-893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00067-7)
- Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-1048. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886>
- Skowasch D, Schrempf S, Wernert N, Steinmetz M, Jabs A, Tuleta I, Welsch U, Preusse CJ, Likungu JA, Welz A, Lüderitz B, Bauriedel G. Cells of primarily extra-valvular origin in degenerative aortic valves and bioprostheses. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2576-2580. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi458>

Сведения об авторах

Мухамадияров Ринат Авхадиевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины ФБГНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, составление рисунков, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5558-3229

Мильто Иван Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634055, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: сбор и обработка данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-9764-4392

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, составление рисунков, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 03.08.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Rinat A. Mukhamadiyarov, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5558-3229

Prof. Ivan V. Milto, MD, DSc, Professor, Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634055, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9764-4392

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Received: 03.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-35-45>

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КЛАССОВ M, A, G И КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕМЕНТА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

ПОНАСЕНКО А.В. *, ХУТОРНАЯ М.В., ЦЕПОКИНА А.В., КУДРЯВЦЕВА Ю.А

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Установить особенность динамики компонентов системного иммунитета при полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материалы и методы. Обследовано 110 пациентов с инфекционным эндокардитом подострого течения (80 случаев поражения нативных тканей и 30 случаев деструкции биологического протеза клапана сердца). Концентрацию биологических маркеров в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа: наборами для *in vitro* количественного определения циркулирующих иммунных комплексов C3d и C1q, содержащих IgG, методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами производителей - CIC-C3d (IBL, Нидерланды) и CIC-C1q (BUHLMANN, Швеция). Количественное определение C5a компонента комплемента проводили с использованием набора «HUMAN C5a EISA TEST KIT» (Hycult Biotech, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя. Уровень С-реактивного белка (CRP) определяли набором «hsCRP ELISA» (Biomerica, США). Концентрации общих циркулирующих иммуноглобулинов классов А, М и G проводили с использованием наборов «IgA общий-ИФА-БЕСТ»,

«IgM общий-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) соответственно.

Результаты. Установлено, что пациенты старше 50 лет имеют системное воспаление в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца в 2 раза чаще по сравнению с более молодыми пациентами и в 3 раза чаще – полиорганную недостаточность как осложнение хирургического лечения клапанного порока. Выявлены особенности напряженности иммунного ответа у лиц пожилого возраста, ассоциированные с рисками развития полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца: повышение концентраций компонента C3d и компонента C5a и низкое содержание IgM и IgG. Концентрация IgM ниже 9,50 мг/мл, IgG ниже 2,00 мг/мл увеличивает риск развития полиорганной недостаточности в три раза (3,07 (1,96-4,04), $p=0,001$).

Заключение. Данные исследования могут быть использованы для составления прогнозов при оценке риска развития осложнений у данной категории пациентов.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, кардиохирургия, полиорганная недостаточность, иммуноглобулины, компоненты комплемента, оценка риска.

Для цитирования:

Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Кудрявцева Ю.А. Иммуноглобулины классов M, A, G и компоненты комплемента в качестве маркеров развития полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде хирургического лечения инфекционного эндокардита. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 35-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-35-45>

*Корреспонденцию адресовать:

Понасенко Анастасия Валериевна, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: [понаав@kemcardio.ru](mailto:pонаав@kemcardio.ru)
©Понасенко А.В. и др.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаменталь-

ной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

ORIGINAL RESEARCH

IgM, IgA, IgG, AND COMPLEMENT COMPONENTS AS PRE-OPERATIVE MARKERS FOR THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS IN EARLY POST-OPERATIVE PERIOD

ANASTASIA V. PONASENKO**, MARIA V. KHUTORNAYA, ANNA V. TSEPOKINA, YULIYA A. KUDRYAVTSEVA

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

English ►**Abstract**

Aim. Here, we studied whether the immunoreactivity in pre-operative period defines early postoperative complications in patients with infective endocarditis (IE).

Materials and Methods. We consecutively enrolled 110 patients with subacute IE (80 with native-valve IE and 30 with prosthetic valve IE) who underwent a heart valve replacement, then measuring the levels of IgM, IgA, IgG, and complement components in their serum and evaluating their correlation with an adverse early postoperative outcome.

Results. Compared with patients < 50 years of age, those ≥ 50 years of age had 2-fold and 3-fold higher prevalence of systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome in the early postoperative period. Notably, these numbers correlated with increased C3d and C5a along with reduced Ig M and IgG. IgM below 9.5 mg/mL and IgG below 2.0mg/mL indicated a 3-fold higher risk of multiple organ dysfunction

syndrome (OR = 3.07, 95% CI = 1.96-4.04, p=0,001).

Conclusion. Serum IgM, IgG, and complement factors C3d and C5a may be used as prognostic markers of multiple organ dysfunction syndrome in the early postoperative period.

Keywords: infective endocarditis, cardiac surgery, multiple organ dysfunction syndrome, immunoglobulins, complement components, risk assessment.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2019-0002 «Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors».

For citation:

Anastasia V. Ponasenko, Maria V. Khutornaya, Anna V. Tsepokina, Yuliya A. Kudryavtseva. IgM, IgA, IgG, and complement components as pre-operative markers for the development of multiple organ dysfunction syndrome in patients with infective endocarditis in early postoperative period. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 35-45. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-35-45>

****Corresponding author:**

Dr. Anastasia V. Ponasenko, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: ponaav@kemcardio.ru

©Dr. Anastasia V. Ponasenko et al.

Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) актуальна во многих странах мира. Согласно данным многочисленных зарубежных и российских исследований, заболеваемость ИЭ в год составляет 3–10 случаев на 100 тыс. человек [1,2]. Одновременно, несмотря на развитие методов диагностики и лечения, летальность при ИЭ остается высокой и составляет более 20%. В структуре смертности при ИЭ в настоящее время важную роль играют осложнения после хирургической коррекции пороков клапанов, возникшие в результате микробной колонизации клапанных структур сердца. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН) – сочетание недостаточности функций различных органов и систем диагностируется после операций в условиях ИК у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ). ПОН является основной причиной летальных исходов в клинической практике интенсивной терапии [3], которая составляет более чем 50% всех случаев и пока не имеет тенденции к снижению [4]. Точные патофизиологические пути развития ПОН к настоящему моменту не известны, но многие данные указывают на то, что во время проведения хирургического вмешательства и экстракорпорального кровообращения инициируется цепь событий, сопровождающаяся активацией одновременно нескольких эндогенных метаболических путей и развитием системного воспалительного ответа (СВО). Дискоординация во времени и выраженности системной воспалительной реакции в итоге приводит к нарушению функций органов и систем и выражается в развитии синдрома ПОН [5,6]. Многими авторами, исследующими данную проблему, предполагается, что самый важный механизм, лежащий в основе развития ПОН – иммунная дисрегуляция [3,5]. Одновременно в ранее проведенных исследованиях установлено, что течение подострого инфекционного эндокардита сопровождается общими признаками нарушения показателей иммунологической реактивности [7]. Еще более 20 лет назад показано, что нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета занимают ведущее место в патогенезе ИЭ [8]. Наблюдается появление циркулирующих противотканевых антител, отражающих перенастройку В-лимфоцитов на тканевые антигены хозяина и развитие аутоиммунного процесса на фоне увеличения концентрации циркулирующих иммунных комплексов и С3 компонента комплемента. У большинства паци-

ентов с ИЭ отмечается повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), увеличены уровни сывороточных IgA, IgM, IgG, титры ревматоидного фактора [9]. Такое длительное напряжение иммунного фона приводит к сокращению резервных возможностей регуляции иммунного гомеостаза. В связи с этим можно предполагать, что дисфункция иммунной системы с одновременным разнонаправленным действием на отдельные патогенетические пути обеспечивает формирование и прогрессирование ПОН у этой категории пациентов. Таким образом, определение ранних и надежных признаков риска развития ПОН может оказаться полезным для профилактики этого тяжелого клинического состояния и обеспечить снижение количества летальных исходов у пациентов с инфекционным эндокардитом, проходящих хирургическую коррекцию клапанного порока.

Для клинической оценки тяжести ПОН широко используется шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure) [10]. Однако эта шкала используется для оценки состояния пациента в ОРИТ, но не применима для предоперационной оценки риска развития ПОН на дооперационном этапе. Выраженность системного воспалительного ответа (СВО) оценивается в ОРИТ с помощью объективной шкалы оценки тяжести состояния больных APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II по W. Knaus et al., 1985). Однако и она, также как и шкала SOFA, не применима для использования в прогностических целях. Шкала EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) предназначена для оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования и также используется для оценки риска оперативных вмешательств при клапанной патологии, как с искусственным кровообращением, так и без него [11], но не отражает всех рисков, связанных с состоянием иммунитета у пациентов с инфекционным эндокардитом. По мере накопления знаний все больше исследователей утверждают, что следует уделять внимание именно исследованию иммунитета у кардиохирургических пациентов [12–14].

Таким образом, для улучшения шкал оценки рисков неблагоприятного исхода хирургической коррекции клапанной патологии у пациентов с инфекционным эндокардитом необходим поиск дополнительных маркеров, имеющих как высокую предсказательную способность, так и

Таблица 1.

Клинико-лабораторные признаки разделения на группы по клиническому течению раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца.

Table 1.

Clinicopathological features of patients with a distinct clinical course in the early postoperative period upon heart valve replacement because of IE.

Критерий / Criterion	Группа / Group		
	Без осложнений / Without complications	СВО / Systemic inflammatory response syndrome	ПОН / Multiple organ dysfunction syndrome
SOFA, баллы / SOFA score	0	1-3	4 и более
APACHEII, баллы / APACHEII score	0-5	6-11	12 и более
Жидкостный баланс / Fluid balance	Положительный / positive	Отрицательный / negative	Резко отрицательный / distinctly negative
Потребность в норадреналине / Need in norepinephrine	Нет / no	Однократное введение / Single introduction	Длительное введение / Long introduction
SvO ₂ , %	70 (68;79)	65 (60;67)	60 (58;67)
EuroSCORE	0-2	2-5	2-5

простоту исполнения в практическом здравоохранении.

Цель исследования

Установить особенность динамики компонентов системного иммунитета при полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования у пациентов с инфекционным эндокардитом.

Материалы и методы

Характеристика исследуемых групп

В исследование включено 110 пациентов с диагнозом «инфекционный эндокардит», получивших хирургическое лечение в объёме протезирования клапанов сердца в кардиохирургическом отделении ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» с марта 2015 по март 2019 гг.

По результатам клинической картины в раннем послеоперационном периоде (в отделении ОРИТ) были сформированы три группы срав-

нения: первая – 39 человек без особенностей течения послеоперационного периода (группа – «Без осложнений»), вторая – 49 человек с признаками осложненного системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде (группа СВО), третья – 22 человека с выявленными в раннем послеоперационном периоде признаками недостаточности функций двух или более органов и систем (группа ПОН).

Клинико-лабораторные признаки пациентов, характеризующие разделение пациентов на группы по клиническому течению раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца у пациентов с ИЭ, представлены в **таблице 1**.

В общей обследованной группе преобладали мужчины (71 против 39 женщин). Половозрастные характеристики пациентов, вошедших в определённые группы, сформированные по одному из клинико-лабораторных вариантов системного воспаления в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца, представлены в **таблице 2**.

Таблица 2.

Распределение пациентов по полу и возрасту в группах, сформированных в зависимости от течения послеоперационного периода.

Table 2.

Distribution of patients with distinct early postoperative clinical course by age and gender.

Группа / Group	Средний возраст / Average age	Мужчины / Males		Женщины / Females	
		n	%	n	%
Без осложнений / without complications (n=39)	42 (33; 51)	27	75	9	25
СВО / Systemic inflammatory response syndrome (n=49)	50 (35; 58)	32	65	17	35
ПОН / Multiple organ dysfunction syndrome (n=22)	60 (56; 68)	12	48	13	52

Диагноз «Инфекционный эндокардит» установлен на основании клинической картины, данных эхо-кардиографического исследования (ЭхоКГ), микробиологических исследований крови (посевы на дифференциальные питательные среды). У всех включённых в исследование пациентов при ЭхоКГ визуализировались подвижные вегетации на клапанах, флуктуирующие в соответствии с током крови. Дополнительно диагноз верифицировали по международным модифицированным критериям Duke (1 большой и 1 малый критерий или 3 малых критерия), 2005 г. Положительными бактериологическими посевами, проведёнными на этапе госпитализации в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и предоперационной подготовки, подтвержден 21 случай заболевания. В качестве возбудителя ИЭ *Staphylococcus aureus* идентифицирован при посевах в 30% случаев, по 15% случаев пришлось на *Staphylococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidermidis*. Другие микроорганизмы, такие как *Streptococcus viridians*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus equi*, *Acinetobacter lwoffii* и прочие, выявлялись менее чем в 10% или в единичных посевах.

Для подтверждения первичного диагноза изучали гистологическим методом состояние клапана и прилежащих тканей сердца, удалённых во время протезирования поврежденного клапана (визуально определяемые вегетации на поверхности клапанных структур, нарушение слоев тканей клапана, лейкоцитарная инфильтрация, положительная окраска на бактерии).

У всех пациентов выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии ПА – ПБ (по классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско, 1935), функциональный класс ХСН по международной классификации NYHA (New York Heart Association - Нью-Йоркская Ассоциация кардиологов, 1994) варьировал от II до III. Инфекционный эндокардит нативного клапана установлен у 72,30% всех обследованных (80 пациентов), ИЭ биологического протеза клапана сердца – у 27,70% (30 пациентов). Время функционирования протеза клапана до момента клинического проявления дисфункции протеза, обусловленного инфекционным эндокардитом, варьировало от 6 месяцев до 9 лет. Стоит отметить, что в 12,70% случаев (14 пациентов) одновременно развился инфекционный эндокардит на нативном клапане и про-

тезе другого клапана сердца. В 39,10% случаев инфекционный эндокардит поражал митральный клапан (n=43), а аортальный – в 19,10% (n=21). Одновременное поражение митрального и аортального клапанов выявлено у 20 пациентов (18,2% от всех случаев). К моменту оперативного вмешательства во всех случаях ранее проведена медикаментозная терапия для компенсации проявлений сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний, активность инфекционного эндокардита минимизировали проведением предварительного консервативного лечения с применением антибактериальной терапии. Все оперативные вмешательства по протезированию клапанов сердца проводились в условиях искусственного кровообращения (ИК). Длительность ИК при проведении операции по клапанному протезированию составила 115 (85; 150) минут, а время пережатия аорты – 81 (60; 109) минуту. Органопротекцию осуществляли путем кардиopleгии кровью (35,45% случаев, n=39) и препаратом «Кустодиол» (CUSTODIOL, Германия), (64,55%, n=71). Во время хирургического вмешательства замещающую терапию свежезамороженной донорской плазмой получили 25 пациентов (22,73%), трансфузионную терапию донорской свежезамороженной плазмой в сочетании с компонентами крови (эритромаасса и тромбоконцентрат) провели 75 пациентам (68,18%).

Посевы крови на культуральные дифференциальные питательные среды произведены трехкратно в первые сутки после операции. Положительных результатов не получено.

Наиболее частыми осложнениями послеоперационного периода являлись сердечная недостаточность (81,08%, n=60) и легочная недостаточность (35,14%, n=26). Острая почечная недостаточность зарегистрирована у 7 пациентов (9,46%), а острая печеночная недостаточность – у 6 (8,11 %). Неврологические расстройства наблюдались у 7 человек (9,46%), острое нарушение мозгового кровообращения – у 6 (8,11%). Сочетание недостаточности двух и более систем органов диагностировано у 29 пациентов (31,9%).

Сбор биологического материала для исследования

Для получения сыворотки кровь собирали из центральной локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки с активатором свертывания производства Vacuette (Greinerbio-one, Австрия)

натошак, в покое, в объёме 9 миллилитров, за сутки до предполагаемого хирургического вмешательства. Для осаждения форменных элементов пробирку с кровью выдерживали 20–30 мин. и затем центрифугировали (1500 об./мин. в течение 15 мин.). Сыворотку аликвотировали по 300 мкл в стерильные пробирки типа «Эппендорф», маркировали, архивировали до проведения исследования в морозильной камере при -70°C . В день исследования аликвоту размораживали в условиях холодильника (-20°C) в течение двух часов, затем доводили до комнатной температуры на лабораторном столе при комнатной температуре, встряхивали и проводили короткое центрифугирование для сброса капель. Повторное замораживание сыворотки не проводили. Все остатки и отходы после проведения исследования утилизировали согласно установленным требованиям.

Иммуноферментный анализ

Концентрацию биологических маркеров в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа: наборами для *invitro* количественного определения циркулирующих иммунных комплексов C3d и C1q, содержащих IgG, методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами производителей – CIC–C3d (IBL, Нидерланды) и CIC–C1q (BUHLMANN, Швеция). Количественное определение C5a компонента комплемента проводили с использованием набора «HUMAN C5a EISA TEST KIT» (Hycult Biotech, Нидерланды) в соответствии с инструкцией производителя. Уровень С-реактивного белка (CRP) определяли набором «hsCRPELISA» (Biomerica, США). Концентрации общих циркулирующих иммуноглобулинов классов А, М и G проводили с использованием наборов «IgA общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ» и «IgG общий-ИФА-БЕСТ» (АО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия) соответственно.

Статистическая обработка

Анализ данных проводили при помощи программного обеспечения Statistica 10.0 и GraphPadPrism 8.0, используя методы непараметрической статистики. Проверка нормальности распределения данных проведена методом Колмогорова-Смирнова. Для сравнения данных, полученных для разных групп, использованы методы Краскела-Уолиса и U-критерий Манна-Уитни. Средние значения выражали в

виде медианы и интерквартильного размаха (ME (25Q;75Q)). Учитывая небольшой объём выборки исследования, приняли считать статистически значимыми различия при р-уровне менее 0,001 ($p < 0,001$).

Результаты и обсуждение

Установлено, что пациенты старшей возрастной группы (старше 50 лет) имеют системное воспаление в послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца в 2 раза чаще по сравнению с более молодыми пациентами, а полиорганную недостаточность как осложнение хирургического лечения клапанного порока – в 3 раза чаще (**таблица 1**). Выявленная закономерность соответствует имеющимся на настоящий момент данным о сложностях хирургического лечения инфекционного эндокардита у пациентов старшего возраста [15]. Выявляемые осложнения хирургического лечения чаще обусловлены затруднениями в диагностике ИЭ у этой категории больных и связаны с наличием сопутствующих заболеваний, маскирующих клиническое проявление ИЭ на ранних этапах, отсутствием выраженной лихорадки, а эхокардиография может быть малоинформативна при наличии возрастного кальциноза. В раннем послеоперационном периоде у таких пациентов застойная сердечная и гепаторенальная недостаточность, также как и общемозговые симптомы, развиваются чаще вследствие длительной общей интоксикации.

Оценивая состояние иммунного ответа на дооперационном этапе в группах, разделённых по клиническим признакам наличия осложнений в раннем послеоперационном периоде, выявили, что активность воспаления, оцениваемая по концентрации С-реактивного белка (СРБ), у пациентов группы ПОН в этот период статистически значимо ($p=0,0001$) выше (**таблица 3**).

Тем не менее по результатам межгруппового анализа определено, что нельзя использовать уровень СРБ как маркер риска полиорганной недостаточности из-за отсутствия статистически значимых отличий в его концентрациях между группами пациентов с гладким течением послеоперационного периода и группой пациентов с СВО ($p=0,066$), а также между группами с СВО и группой с признаками полиорганной недостаточности (**рисунок 1**).

Схожа с определением концентрации СРБ ситуация с определением концентрации общего

Показатель/ Parameter	Группа/Group			p
	Без осложнений/ Without complications (n=39)	СВО/Systemic inflammatory response syndrome (n=49)	ПОН/Multiple organ dysfunction syndrome (n=29)	
IgA, мг/мл/ IgA, mg/mL	2,37 (2,07; 3,17)	2,36 (1,60; 3,18)	1,61 (1,37; 2,34)	0,002
IgM, мг/мл/ IgM, mg/mL	1,60 (1,41; 1,84)	1,12 (0,94; 1,62)	0,74 (0,59; 0,85)	0,0001
IgG, мг/мл / IgG, mg/mL	3,94 (2,71; 5,58)	3,46 (2,28; 5,98)	1,76 (1,63 1,82)	0,0001
СРБ, мг/л / C-reactive protein, mg/L	14,0 (10,7; 16,3)	15,7 (11,6; 21,0)	21,5 (15,8; 24,0)	0,0001
С3d-IgG, МкгЭкв/мл C3d-IgG, µg/mL	18,9 (14,9; 26,1)	23,4 (19,1; 27,6)	37,9 (35,1; 43,4)	0,0001
C1C-C1q, нг/мл/ C1C-C1qng/mL	7,2 (5,9; 11,6)	14,2 (10,7; 17,2)	11,5 (7,2; 18,3)	0,0001
C5a-desArg, нг/мл/ C5a-desArg, ng/mL	2,8 (2,0; 4,3)	4,2 (2,9; 5,5)	6,1 (5,4; 8,1)	0,0001

Таблица 3.

Сывороточные концентрации биологических маркеров иммунного ответа у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе протезирования клапанов сердца в зависимости от течения раннего послеоперационного периода

Table 3.

Serum concentrations of immune response biomarkers in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period

IgA (рисунок 2). При наличии статистически значимых ($p < 0,001$) отличий в сывороточном содержании общего IgA у лиц группы «Без осложнений» от такового у пациентов группы «ПОН» в раннем послеоперационном периоде не получено достоверного подтверждения отличия концентраций при попарном сравнении анализируемых групп (рисунок 2).

Подтверждая ранее полученные данные других авторов [16], отмечаем, что концентрации IgA у лиц группы ПОН, относящихся к старшей возрастной категории, снижены. На фоне дефицита IgA у этой категории пациентов выше частота возрастных нарушений биоценоза кишечника [17,18], а нарушения в кишечном микро-

Рисунок 2.

Концентрации общих иммуноглобулинов классов А, М и G у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе обследования в зависимости от течения раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца

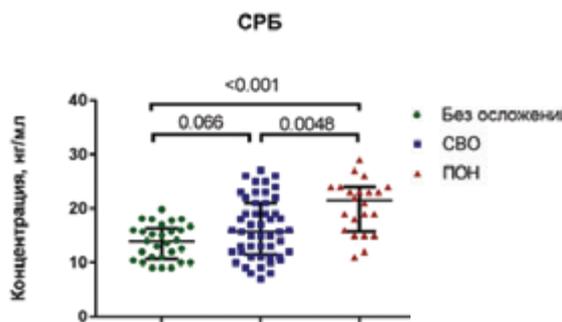


Рисунок 1.

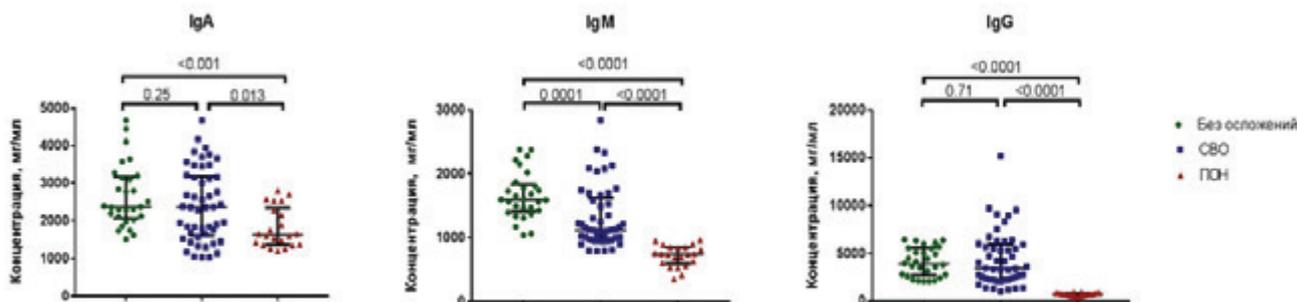
Концентрации С-реактивного белка у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе обследования в зависимости от течения раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца

Figure 1.

Serum concentrations of immune response biomarkers in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period

Figure 2.

IgA, IgM, and IgG levels in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period



биотическом пейзаже приводят к повышенной кишечной проницаемости и эндотоксемии [19], что может иметь значение для формирования полиорганной недостаточности, так как увеличивается риск активации воспаления и увеличения эндотоксической нагрузки при транслокации кишечной микрофлоры, которая сопровождает операции, проводимые с использованием экстракорпорального кровообращения.

IgA, продуцируемый большинством плазматических клеток (костного мозга, селезенки и лимфатических узлов), является важным звеном гуморального иммунитета. Точные функции сывороточного IgA изучены мало, однако известно, что сывороточный IgA может активировать комплемент по альтернативному пути и способен обезвреживать микробы и токсины [20,21]. При низких титрах сывороточного IgA происходит мономерное взаимодействие с трансмембранным рецептором FcαRI миелоидных клеток, что инициирует запуск ингибирующих сигналов, блокирующих активацию воспалительного ответа [22,23]. В то же время существует предположение, что сывороточный IgA является потенциальным регулятором образования иммунных комплексов, и его пониженные уровни, вероятно, способствуют образованию иммунных комплексов с участием других антител [24]. Стойкие иммунные комплексы вызывают высвобождение цитокинов иммунными клетками, обеспечивая хроническое течение воспалительного иммуноопосредованного ответа, создавая порочный круг, который и приводит к повреждению собственных тканей. Все вышеперечисленное может определять пролонгирование воспалительного ответа у пожилых людей.

В 2018 году Мальцева Н. В. с соавторами [25] показали, что уровень секреторного иммуноглобулина А (sIgA), определяемый в сыворот-

ке крови больных ИЭ, может служить лучшим из иммунных показателей в качестве дифференцировочного критерия острого и подострого инфекционного эндокардита. Концентрации sIgA менее 10 мг/л ассоциировались с клиническим течением подострого ИЭ, что также характеризует иммунопатологические изменения, связанные с угнетением функции В-лимфоцитов, которые возможны не только по причине длительного вялотекущего воспаления, но и, в нашем исследовании, как отражение возрастных особенностей у пожилых.

Наиболее значимые отличия отмечены при определении концентрации IgM и IgG (рисунок 2). Низкие концентрации этих иммуноглобулинов на дооперационном этапе у пациентов с полиорганной недостаточностью демонстрируют срыв адаптационных процессов и дифференцируют эту группу лиц как имеющих наибольший риск осложнений послеоперационного периода. Установлено, что концентрации IgM ниже 9,50 мг/мл, а IgG ниже 2,00 мг/мл увеличивают риск развития полиорганной недостаточности в 3 раза (3,07 (1,96-4,04), $p=0,001$).

Циркулирующие иммунные комплексы, имеющие в своём составе IgG и C1q компонент комплемента, не имеют дифференцирующего значения для определения риска полиорганной недостаточности. Однако их концентрации статистически значимо ниже у лиц с гладким течением послеоперационного периода (рисунок 3).

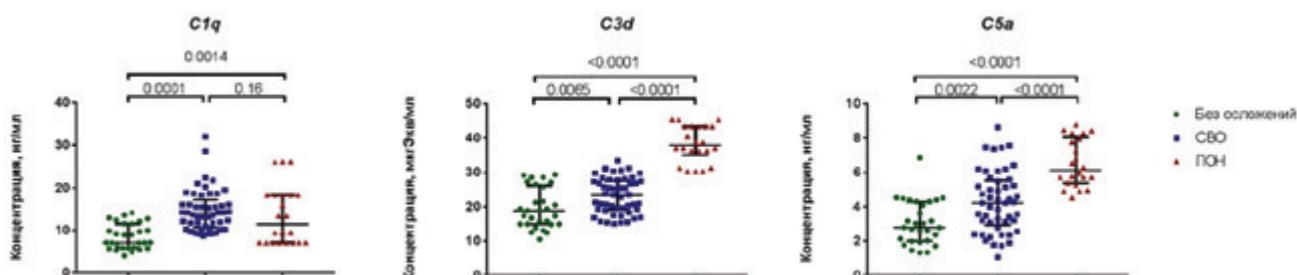
Наиболее выражены изменения, характеризующие активацию системы комплемента по альтернативному пути. Так, количество циркулирующих иммунных комплексов с компонентом C3d и концентрация компонента C5a статистически значимо выше у пациентов с развившейся в послеоперационном периоде полиорганной недостаточностью (рисунок 3).

Рисунок 3.

Концентрации циркулирующих иммунных комплексов и C5a компонента комплемента у пациентов с инфекционным эндокардитом на дооперационном этапе обследования в зависимости от течения раннего послеоперационного периода протезирования клапанов сердца

Figure 3.

Concentrations of circulating immune complexes and C5a complement component in patients with infective endocarditis before the heart valve replacement, stratified in relation to the clinical course of the early postoperative period



Система комплемента является мощным эффекторным механизмом врожденного иммунного ответа [26]. Всего система комплемента включает более 30 белков, обнаруживаемых как в системном кровотоке, так и в тканях. После активации одного из трех каскадов комплемента происходит ряд протеолитических и белок-белковых взаимодействий, приводящих к опсонизации микробных агентов или молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями клеток и тканей, привлечению лейкоцитов к месту инфекции или повреждения и/или лизису патогена [27]. Ранее считалось, что основной функцией комплемента является активация врожденной иммунной системы. Однако в настоящее время в исследовательских публикациях появляется все больше сообщений о новых функциях белков комплемента в модулировании адаптивного иммунитета, включая прямые и косвенные эффекты на активацию Т-клеток. Van der Touw с соавторами продемонстрировали возможность сигнальных путей комплемента через компоненты C3a и C5a активировать белки передачи внеклеточных сигналов PI3K γ и Akt во всех клетках [28]. Сигнальный путь PI3K γ /Akt способствует активации Th1 в Tregs, но также может усиливать цитотоксичность NK-клеток через контроль экспрессии фосфорилированного транскрипционного фактора FoxpO1 (предотвращая индукцию Foxp3) [29]. Отчет группы Carroll и Isenman подчеркнул роль компонента C3d в усилении ответа В-клеток на антиген [30].

Несмотря на то, что ряд авторов [31] указывают на необходимость дальнейшей работы, чтобы оценить, взаимодействует ли C5a напрямую с Т-клетками для модуляции индукции и стабильности Tregs у людей, и определить специфические сигнальные пути у человека, уже сейчас ясно, что роль системы комплемента в регуляции как врожденного, так и адаптивного иммунитета велика и в будущем возможно использовать это звено иммунного ответа в качестве терапевтической мишени.

Таким образом, выявленное в нашем исследовании увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов с компонентом C3d и концентрация компонента C5a при развитии

полиорганной недостаточности может быть как звеном патогенеза формирования органной дисфункции, так и свидетельством происходящей дискоординации в иммунном ответе, активированном при открытой операции по замене клапана сердца, проводящейся с использованием искусственного кровообращения на фоне уже имеющихся нарушений врожденного и адаптивного звеньев иммунного ответа у лиц с подострым инфекционным эндокардитом.

На основании данного исследования в клиническую практику ОРИТ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» внедрена новая медицинская технология «Способ прогнозирования развития осложнений после протезирования клапанов сердца у пациентов с инфекционным эндокардитом на основании комплекса воспалительных маркеров, определяемых в сыворотке крови», которая успешно прошла апробацию и позволила принять решение о применении дополнительных терапевтических мер профилактической направленности.

Заключение

Наша работа продемонстрировала наличие дискоординации иммунного ответа у лиц с подострым течением инфекционного эндокардита еще на дооперационном этапе протезирования клапанов сердца, что имеет клиническое выражение в развитии ранних послеоперационных осложнений хирургического лечения клапанного порока. Наибольшее прогностическое значение для оценки риска развития полиорганной недостаточности в раннем послеоперационном периоде протезирования имеют низкие значения концентраций IgM и IgG при параллельном определении высоких концентраций циркулирующих иммунных комплексов, содержащих C3d компонент комплемента и высокие концентрации C5a компонента комплемента. Клиническая апробация полученных в результате исследования данных подтвердила эффективность использования этих маркеров при оценке риска развития осложнений в раннем послеоперационном периоде протезирования клапанов сердца у пациентов с подострым инфекционным эндокардитом.

Литература :

1. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2017;16(1):63-70. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192>
2. Данилов А. И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(4):107-111.
3. Бабаев М.А., Еременко А.А., Винницкий Л.И., Бунятян К.А. Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного

- кровообращения. *Общая реаниматология*. 2010;6(3):76-81. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-76>.
4. Бабаев М. А. Еременко А.А., Минболатова Н.М. Дземешкевич С.Л. Синдром полиорганной недостаточности у больных после операций в условиях искусственного кровообращения. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;2:119-123.
 5. Партылова Е.А., Петрищев Ю.И., Кудрявцев И.В. Малкова О.Г., Левит А.Л. Состояние иммунитета и его влияние на частоту развития полиорганной недостаточности у пациентов после операций на сердце. *Общая реаниматология*. 2019;15(4):32-41. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-32-41>
 6. Понасенко А.В., Хуторная М.В., Головкин А.С., Савостьянова Ю.Ю., Григорьев Е.В. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013;4:71-76.
 7. Асанов М.А., Понасенко А.В. Роль комплекса IL-33/ST2 в модуляции иммунного ответа при инфекционном эндокардите (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(2):120-131. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-120-131>
 8. Воробьева А.М., Баланник З.Т., Руденко А.В., Ходаковская Л.Н., Беспалова Е.Я., Войтюк Т.В. Результаты изучения некоторых показателей иммунореактивности у хирургических больных инфекционным эндокардитом. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 1998;2-3:47-49.
 9. Беганская ЛА, Ройтман АП, Бугров АВ, Долгов ВВ, Морозов АГ, Федорова ТА. Современная лабораторная диагностика инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины. *Медицинский алфавит*. 2017;1(6):11-19.
 10. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ. Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1609-1>
 11. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-882. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00799-6)
 12. Keynan Y, Singal R, Kumar K, Arora RC, Rubinstein E. Infective endocarditis in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013;29(4):923-951. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.011>
 13. Понасенко А.В., Сеницкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбараш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(6):48-59.
 14. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Scheffold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med Exp*. 2014;5(1):49. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>
 15. Бурлова Е.С., Лукьянова О.В., Аркадьева Г.В. Клинический опыт диагностики и лечения инфекционного эндокардита у больного пожилого возраста. *Лечебное дело*. 2015;1:27-31.
 16. Сергеева Е.В. Состояние иммунитета у лиц пожилого возраста. *Экология человека*. 2010;5:55-58.
 17. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Кардио-дигестивные ассоциации. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;6(142):4-8.
 18. Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В., Шевьева Е.Н. Микробиоценоз кишечника при ревматоидном артрите в пожилом возрасте. *Клиническая геронтология*. 2011;17(3-4):8-12.
 19. Плотникова Е.Ю., Краснов О.А. Метаболический синдром и кишечная микрофлора: что общего? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;12(112): 64-73.
 20. Шитикова М.Г. Иммуноглобулин А (IgA): строение, рецепторы взаимодействия, селективный дефицит. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2019;1: 52-60. <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.52>
 21. Aleyd E, van Hout MW, Ganzevles SH, Hoesben KA, Everts V, Bakema JE, van Egmond M. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fcα receptor 1. *J Immunol*. 2014;192(5):2374-83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300261>
 22. Bakema JE, van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor FcαRI: a multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6):612-624. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.36>
 23. van Gool MMJ, van Egmond M. IgA and FcαRI: Versatile Players in Homeostasis, Infection, and Autoimmunity. *Immunotargets Ther*. 2021;9:351-372. <https://doi.org/10.2147/ITT.S266242>
 24. Leong KW, Ding JL. The unexplored roles of human serum IgA. *DNA Cell Biol*. 2014;33(12):823-829. <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2639>
 25. Мальцева Н.В., Лапуненко Т.А., Смирнова А.Ш., Архипова С.В., Горбатовский Я.А. Способ дифференциальной диагностики остро и подостро инфекционного эндокардита по иммунному показателю. Патент РФ на изобретение № 2017137094. 18.12.2018. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_37364390_55767342.PDF. Ссылка активна на 26 августа 2019.
 26. Clarke EV, Tenner AJ. Complement modulation of T cell immune responses during homeostasis and disease. *J Leukoc Biol*. 2014;96(5):745-756. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0214-109R>
 27. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chimentini MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):532-541. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000633>
 28. van der Touw W, Cravedi P, Kwan WH, Paz-Artal E, Merad M, Heeger PS. Cutting edge: Receptors for C3a and C5a modulate stability of alloantigen-reactive induced regulatory T cells. *J Immunol*. 2013;190(12):5921-5925. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300847>
 29. Kwan WH, van der Touw W, Paz-Artal E, Li MO, Heeger PS. Signaling through C5a receptor and C3a receptor diminishes function of murine natural regulatory T cells. *J Exp Med*. 2013;210(2):257-268. <https://doi.org/10.1084/jem.20121525>
 30. Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*. 2012;37(2):199-207. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.002>
 31. Strainic MG, Liu J, Huang D, An F, Lalli PN, Muqim N, Shapiro VS, Dubyak GR, Heeger PS, Medof ME. Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4+ T cells. *Immunity*. 2008;28(3):425-435. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.001>

References:

1. Danilov AI, Kozlov SN, Evseev AV. Updated recommendations of the european society of cardiology for the management of patients with infective endocarditis. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2017;16(1):63-69. (In Russ). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.12.10192>
2. Danilov AI, Kozlov RS, Ljamec LL. Structure of risk factors of infective endocarditis in russian federation. *Vestnik of the Smolensk state medical academy*. 2018;17(4):107-111. (In Russ).
3. Babayev MA, Yeremenko AA, Vinnitsky LL, Bunyatyan KA. Causes of multiple organ dysfunction during cardiopulmonary operations under extracorporeal circulation. *General reanimatology*. 2010;6(3):76-81. (In Russ). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-3-76>
4. Babayev MA, Eremenko AA, Minbolatova NM, Dzemeshkevich SL. The multiple organ failure syndrome after cardiac surgery with artificial blood circulation. *Khirurgiya. Pirogov russian journal of surgery*. 2013;2(2): 119-123. (In Russ).
5. Partylova EA, Petrishchev JuI, Kudryavtsev IV, Malkova OG, Levit AL. Immunity and Its Effect on the Incidence of Multiple Organ Failure in Patients after the Heart Surgery. *General reanimatology*. 2019;15(4):32-41. (In Russ). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-4-32-41>
6. Ponasenko AV, Hutornaja MV, Golovkin AS, Savost'janova JuJu, Grigor'ev EV. Vklad provospalitel'nykh citokinov v formirovaniyesistemnogovospalitel'el'noogovetapospoleoperacijprotezirovaniyaklapanovserdca. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2013;4:71-76. (In Russ).
7. Asanov MA, Ponasenko AV. The role of IL-33/ST2 system in the modulation of the immune response in infective endocarditis (a literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(2): 20-131. (In Russ). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-120-131>
8. Vorobjeva AM, Balannik ZT, Rudenko AV, Khodakovskaya LN, Bespalova EY, Voitjuk TV. The results of investigation of some indices of immunoresponsibility among patients with bacterial endocarditis surgically operated. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 1998;2-3:47-49. (In Russ).
9. Beganskaya LA, Roytman AP, Bugrov AV, Dolgov VV, Morozov AG, Fyodorova TA. Modern laboratory diagnosis of infective endocarditis from standpoint of evidence-based medicine. *Medical alphabet*. 2017;1(6):11-19. (In Russ).
10. de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, Vincent JL, Parienti JJ. Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1609-1>
11. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic Euro-

- SCORE. *Eur Heart J*. 2003;24(9):881-882. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00799-6)
12. Keynan Y, Singal R, Kumar K, Arora RC, Rubinstein E. Infective endocarditis in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2013;29(4):923-951. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.06.011>
 13. Ponasenko AV, Sinitcky MJu, Khutornaya MV, Barbarash OL. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *General reanimatology*. 2017;13(6):48-59. (In Russ). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2017-6-48-59>
 14. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Scheffold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *Intensive Care Med*. 2014;5(1):49. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>
 15. Burlova ES, Lukiyanova O.V., Arkadieva G.V. Diagnosis and treatment of infective endocarditis in elderly patient: case report. *Lechbeboedelo*. 2015;1:27-31. (In Russ).
 16. Sergeeva EV. The status of immunity of elderly people. *Human ecology*. 2010;5:55-58. (In Russ).
 17. Lazebnik LB, Komissarenko IA, Levchenko SV. Cardio digestive association. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2017;(6):4-8. (In Russ).
 18. Gul'neva MYu, Noskov SM, Malafeeva EV, Shev'eva EN. Mikrobiotsenoz kishhechnika pri revmatoidnom artrite v pozhilom vozraste. *Klinicheskoyagerontologiya*. 2011;17(3-4):8-12. (In Russ).
 19. Plotnikova EY, Krasnov OA. Metabolic syndrome and intestinal microflora: what overall? *Experimental and clinical gastroenterology journal*. 2014;12(112): 64-73 (In Russ).
 20. Shytikova M. Immunoglobulin A (IgA): the structure, receptors of interaction, selective IgA deficiency. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2019;1: 52-60. (In Russ). <https://doi.org/10.14427/jipai.2019.1.52>
 21. Aleyd E, van Hout MW, Ganzevles SH, Hoeben KA, Everts V, Bakema JE, van Egmond M. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fcα receptor I. *J Immunol*. 2014;192(5):2374-83. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300261>
 22. Bakema JE, van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor FcαRI: a multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2011;4(6):612-624. <https://doi.org/10.1038/mi.2011.36>
 23. van Gool MMJ, van Egmond M. IgA and FcαRI: Versatile Players in Homeostasis, Infection, and Autoimmunity. *Immunotargets Ther*. 2021;9:351-372. <https://doi.org/10.2147/ITT.S266242>
 24. Leong KW, Ding JL. The unexplored roles of human serum IgA. *DNA Cell Biol*. 2014;33(12):823-829. <https://doi.org/10.1089/dna.2014.2639>
 25. Maltseva NV, Laputenko TA, Smirnova ASH, Arkhipova SV, Gorbatoyskiy YaA. Method for differential diagnosis of acute and subacute infectious endocarditis to immune indicator. Patent No. 2017137094. 12/18/2018. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_37364390_55767342.PDF. Accessed: 26 august 2021.
 26. Clarke EV, Tenner AJ. Complement modulation of T cell immune responses during homeostasis and disease. *J Leukoc Biol*. 2014;96(5):745-756. <https://doi.org/10.1189/jlb.3MR0214-109R>
 27. Conigliaro P, Triggianese P, Ballanti E, Perricone C, Perricone R, Chimentini MS. Complement, infection, and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):532-541. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000633>
 28. van der Touw W, Cravedi P, Kwan WH, Paz-Artal E, Merad M, Heeger PS. Cutting edge: Receptors for C3a and C5a modulate stability of alloantigen-reactive induced regulatory T cells. *J Immunol*. 2013;190(12):5921-5925. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300847>
 29. Kwan WH, van der Touw W, Paz-Artal E, Li MO, Heeger PS. Signaling through C5a receptor and C3a receptor diminishes function of murine natural regulatory T cells. *J Exp Med*. 2013;210(2):257-268. <https://doi.org/10.1084/jem.20121525>
 30. Carroll MC, Isenman DE. Regulation of humoral immunity by complement. *Immunity*. 2012;37(2):199-207. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.08.002>
 31. Strainic MG, Liu J, Huang D, An F, Lalli PN, Muqim N, Shapiro VS, Dubyak GR, Heeger PS, Medof ME. Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4+ T cells. *Immunity*. 2008;28(3):425-435. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.001>

Сведения об авторах

Понасенко Анастасия Валерьевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, их интерпретация, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3002-2863

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: проведение экспериментальной части исследования, написание первого варианта статьи.
ORCID: 0000-0002-9714-4080

Цепочкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: проведение экспериментальной части исследования, написание первого варианта статьи.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук, заведующая отделом экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: утверждение версии для публикации.
ORCID: 0000-0002-6134-7468

Статья поступила: 16.03.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Anastasia V. Ponasenko, MD, PhD, Head of the Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3002-2863

Mrs. Maria V. Khutornaya, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the experiments; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9714-4080

Ms. Anna V. Tsepokina, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the experiments; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-4467-8732

Dr. Yuliya A. Kudryavtseva, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6134-7468

Received: 16.03.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-46-55>

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ОСОКИНА А.В.^{1*}, КАРЕТНИКОВА В.Н.^{1,2}, ПОЛИКУТИНА О.М.¹, ГРУЗДЕВА О.В.¹, СОЛОДИЛОВА Т.П.², КОСАРЕВА С.Н.², МОТОВА А.В.², ПЕЧЕРИНА Т.Б.¹, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

На сегодняшний день нет точных методов прогнозирования риска неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с инфарктом миокарда (ИМ) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Однако существует целый спектр показателей крови, изучение которых в качестве индикаторов фиброзирования миокарда и, в свою очередь, неблагоприятного течения ХСН, активно продолжается. Статья посвящена изучению С-концевого пропептида проколлагена I типа (P1CP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (P1INP) – наиболее перспективных маркеров ремоделирования миокарда и прогрессирования ХСН, в том числе при сохранной ФВ ЛЖ.

Цель. Изучение взаимосвязей маркеров фиброирования P1INP и P1CP со структурно-функциональными характеристиками миокарда у пациентов с ИМпST и сохраненной ФВ ЛЖ.

Материал и методы. В исследование включены 83 больных (72,2% мужчин и 27,8% женщин) с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) и сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$ по Симпсону), средний возраст которых 58,8 года. В течение первых суток госпитализации всем пациентам определяли концентрации P1CP и P1INP методом иммуноферментного анализа лабораторными наборами BSM Diagnostics (США) и выполняли расчет от-

ношения P1/P1I. Для сравнения полученных значений изучаемых маркеров сформирована контрольная группа здоровых добровольцев ($n=20$), сопоставимая по возрасту и полу с изучаемой выборкой пациентов.

Результаты. Значения маркеров у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST составили: P1CP – 609,0 (583,0;635,0) нг/мл ($p=0,047$) (выше значений группы контроля в 3,4 раза); P1INP – 26,0 (18,9;34,9) нг/мл ($p=0,049$), что выше значений группы контроля в 3,6 раза.

Заключение. В выборке пациентов с ИМ и сохраненной сократительной способностью миокарда в первые сутки заболевания выявлено значительное превышение концентраций P1INP (в 3,6 раз) и P1CP (в 3,4 раза) относительно значений контрольной группы. Установлена отрицательная корреляционная связь между P1CP и скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана. Поиск показателей, характеризующих усугубление диастолической дисфункции пациентов с ХСН и сохраненной ФВ после острого коронарного синдрома, должен быть продолжен с целью своевременной коррекции лечения, предотвращения декомпенсации недостаточности и, в последующем, летальных исходов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, фиброзирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, неблагоприятный прогноз.

Для цитирования:

Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М., Груздева О.В., Солодилова Т.П., Косарева С.Н., Мотова А.В., Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Сывороточные маркеры фиброза при инфаркте миокарда с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 46-55. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-46-55>

*Корреспонденцию адресовать:

Осокина Анастасия Вячеславовна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, E-mail: av.osokina80@yandex.ru
© Осокина А.В. и др.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных ис-

следований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0003 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

ORIGINAL RESEARCH

SERUM MARKERS OF CARDIAC FIBROSIS IN PATIENTS SUFFERING FROM HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION UPON ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

ANASTASIA V. OSOKINA^{1**}, VIKTORIA N. KARETNIKOVA^{1,2}, OLGA M. POLIKUTINA¹, OLGA V. GRUZDEVA¹, TATIANA P. SOLODILOVA², SVETLANA N. KOSAREVA², ANNA V. MOTOVA², TAMARA B. PECHERINA¹, OLGA L. BARBARASH^{1,2}.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. Currently, there is no method which accurately predicts an adverse outcome of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) upon ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Here we studied the prognostic significance of procollagen type I C-terminal propeptide (PICP) and procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP) in patients with post-STEMI HFpEF.

Material and Methods. The study included 83 patients (60 men and 23 women) with post-STEMI HFpEF (left ventricular EF \geq 50%) and 20 age- and gender-matched healthy controls. Serum concentrations of PICP and PIIINP were measured on the 1st day of hospitalization using enzyme-linked immunosorbent assay with the following calculation of PICP/PIIINP ratio.

Results. Serum PICP and PIIINP on the 1st day of STEMI significantly (3.4-fold) exceeded the values of the control group and were as follows: PIIINP: 26.0 (18.9; 34.9) ng/mL ($p = 0.047$); PICP: 609.0 (583.0; 635.0) ng/mL ($p = 0.049$).

Conclusion. Elevated values of procollagens indicate that cardiac fibrosis commences within the 24 hours after STEMI onset. The pivotal role of cardiac fibrosis in the formation of diastolic dysfunction suggests the usefulness of serum procollagens to predict the development of HFpEF in a long-term period upon STEMI.

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction; cardiac fibrosis; heart failure with preserved left ventricular ejection fraction; adverse outcome.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases No. 0546-2019-0003 "Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in a large industrial region of Siberia".

◀ English**For citation:**

Anastasia V. Osokina, Viktoria N. Karetnikova, Olga M. Polikutina, Olga V. Gruzdeva, Tatiana P. Solodilova, Svetlana N. Kosareva, Anna V. Motova, Tamara B. Pecherina, Olga L. Barbarash. Serum markers of cardiac fibrosis suffering from heart failure with preserved left ventricular ejection fraction upon ST-segment elevation myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 46-55. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-46-55>

****Corresponding author:**

Dr. Anastasia V. Osokina, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: av.osokina80@yandex.ru

© Dr. Anastasia V. Osokina et al.

Введение

Известно, что образование фиброзной ткани свойственно всем органам. Данный процесс прогрессирует с увеличением возраста [1]. Доказано, что различные патологические состояния повышают интенсивность фиброобразования, приводя к преобладанию выработки коллагена над его распадом. Сердечно-сосудистая система не является исключением. Важно отметить, что заболеваемость в данной области сохраняется высокой, как и частота смертельных исходов [2, 3]. Зачастую длительное повышение артериального давления, наличие ишемической болезни сердца и/или различные нарушения углеводного обмена, а также их сочетание способствуют формированию повышенной жесткости миокарда. Кроме роста заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлено увеличение доли пациентов с сохранённой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – около половины от всех больных ХСН [4, 5]. Доказано, что у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), ухудшение сократительной способности миокарда ЛЖ в определенной степени обусловлено отложением коллагена в интерстиции интактного миокарда. В подавляющем большинстве случаев фиброз миокарда (ФМ) приводит к ригидности полостей сердца, нарушая тем самым их диастолическую функцию (ДФ), потенцируя развитие ХСН и ее усугубление [6, 7].

На сегодняшний день отсутствуют точные методы оценки риска неблагоприятного течения ХСН у больных ИМ с сохраненной ФВ ЛЖ. Также отсутствует возможность эффективного прогнозирования прогрессирования и декомпенсации ХСН на амбулаторном этапе наблюдения, основываясь только на стандартных, общепринятых лабораторных и инструментальных данных. Так, показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), характеризующие ДФ миокарда, лишь косвенно отражают возможные патологические процессы, составляющие ее основу, в том числе и ФМ. Вышеизложенные аргументы поясняют обоснованность продолжающегося поиска сывороточных маркеров, инициирующих формирование и распространение фиброзной ткани в миокарде как одну из основных причин его ремоделирования с последующим развитием и усугубления ХСН.

В последние годы ведется активное изучение ряда показателей крови в качестве индикаторов ФМ и неблагоприятного течения ХСН [8]. Однако до сих пор отсутствуют однозначные сведения об участии различных биологи-

ческих маркеров в процессе активации ФМ и его прогрессировании [9]. Этим обусловлен продолжающийся поиск высокоспецифических сывороточных маркеров, сигнализирующих об особенностях ФМ и тем самым свидетельствующих о неблагоприятном течении ХСН [10].

В представленной работе изложены результаты изучения С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIINP) как наиболее перспективных сывороточных маркеров синтеза коллагена в прогностическом аспекте.

Цель исследования

Изучение взаимосвязей маркеров фиброобразования PIINP и PICP со структурно-функциональными характеристиками миокарда у пациентов с ИМпСТ и сохраненной ФВ ЛЖ.

Материал и методы

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Формирование исследуемой группы больных проводилось на протяжении 1,5 месяца в соответствии с критериями включения и исключения. В процессе формирования выборки были соблюдены принципы Хельсинкской декларации и стандарты надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Обследованы 83 пациента, средний возраст выборки составил 58,8 лет. Мужчины представлены наибольшая часть анализируемой выборки, $n=60$ (72,4%), женщины - $n=23$ (27,6%).

Критерии включения:

- ИМпСТ (диагноз, установленный с учетом критериев европейского общества кардиологов (2015г.);
- ФВ ЛЖ более 50% включительно;
- возраст пациента более 18 и менее 75 лет;
- информированное согласие на участие в исследовании, подписанное самим пациентом;
- успешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу индексного острого коронарного синдрома (ОКС);

Критерии исключения:

- ФВ ЛЖ менее 50%;
- тяжесть острой сердечной недостаточности IV по классификации Killip;
- возраст более 75 лет включительно;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- ИМ, развившийся как осложнение ЧКВ или

коронарного шунтирования (КШ);

- летальный исход в течение 24 часов с момента госпитализации.

На момент госпитализации в 100% случаев проводились общепринятые стандартные обследования. Коронароангиография (КАГ) проводилась с использованием ангиографического аппарата INNOVA 3100 (США). ЭхоКГ (Sonos 2500, Hewlett Packard, США) – с определением стандартных показателей по стандартной методике в одно- и двухмерном режиме. Допплер-ЭхоКГ – в режиме импульсной и непрерывно-волновой методики. Для характеристики ДФ оценивался трансмитральный поток с определением следующих показателей [11]:

- E – отношение пиковой скорости раннего диастолического и А-предсердного наполнения (E/A);
- ВИР – время изоволюметрической релаксации;
- DT – время потока раннего диастолического наполнения с применением импульсной доплер-ЭхоКГ;
- e' – скорость раннего расслабления миокарда ЛЖ по мере подъема митрального кольца во время раннего наполнения ЛЖ;
- E/e' – соотношение E-волны кровотока на митральном клапане (МК) к e'-волне;

На этапе стационарной терапии в 100% случаев в сыворотке венозной крови определялась концентрация маркеров (PCRP, PIIINP) методом иммуноферментного анализа (лабораторные наборы BCM Diagnostics (США)) с вычислением отношения PI/PIII.

В окончательный анализ вошли результаты обследований 83 больных ИМпСТ с сохраненной ФВ ЛЖ (по Симпсону). Полученные зна-

чения изучаемых маркеров сравнивались со значениями контрольной группы, в которую вошли 20 здоровых добровольцев (100%), сопоставимых с изучаемой выборкой пациентов по возрасту ($\approx 57,9$ года) и полу (женщины – n=5(25%), мужчины – n=15(75%)). Концентрации маркеров в этой группе имели следующие значения: PCRP – 179,2 [163,5; 194,9] нг/мл PIIINP – 7,2 [6,8; 7,5] нг/мл; PI/PIII – 24,8.

ЧКВ со стентированием симптомзависимой артерии было выполнено всем пациентам при поступлении в стационар. На протяжении всей госпитализации каждый пациент получал стандартную терапию в соответствии с рекомендациями [12].

Статистическая обработка выполнялась с использованием программы Statistica 6.0. Уровень статистической значимости (p)<0,05 выявленных различий считался достоверным. Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Посредством коэффициента ранговой корреляции Спирмена определялась зависимость между переменными.

Результаты

Клинико-anamnestические данные пациентов, вошедших в окончательный анализ, отображены в **таблице 1**. Оценка факторов риска формирования ФМ продемонстрировала наличие АГ в анамнезе более чем у 2/3 выборки, n=61 (73,5%) пациент. В 18,1% случаев регистрировались нарушения углеводного обмена (из них 12% составили пациенты с сахарным диабетом 2 типа) и только у трех пациентов зафиксирован факт перенесенного ранее ИМ, что составило 3,6% изучаемой выборки.

Показатели Features	n	%
Мужчины / Male gender	60	72,3
Женщины / Female gender	23	27,7
Курение / Smoking	38	45,8
Нарушение углеводного обмена / Carbohydrate metabolism disorders	15	18,1
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	18	21,7
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	61	73,5
Отягощенный семейный анамнез по ИБС / Family history of coronary artery disease	3	3,6
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	2	2,4
ЧКВ (давностью ≥ 1 год до настоящего исследования) / Percutaneous coronary intervention (≥ 1 year before the event)	2	2,4

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Таблица 1.

Клинико-anamnestические данные больных ИМпСТ и сохраненной ФВ ЛЖ.

Table 1.

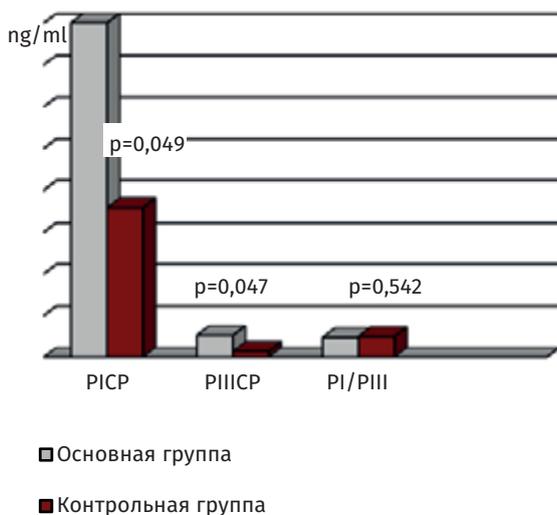
Clinicopathological features of the patients suffering from heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) upon ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Рисунок 1.

Результаты сравнения концентрации PICP, PIIINP, PI/PIII основной и контрольной групп

Figure 1.

Comparison of serum procollagen type I C-terminal propeptide (PICP), procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP), and PI/PIII ratio in patients with post-STEMI HFpEF and healthy age- and gender-matched individuals.



Результаты лабораторных исследований продемонстрировали статистически значимые различия концентрации сывороточных маркеров у пациентов с ИМпСТ относительно значений маркеров контрольной группы: PICP – 609,0 (583,0; 635,0) нг/мл ($p=0,047$) (полученный результат выше значений группы контроля в 3,4 раза); PIIINP – 26,0 (18,9; 34,9) нг/мл ($p=0,049$), что выше значений контрольной группы в 3,6 раза (рисунки 1). Отношение PI/PIII изучаемой выборки составило 23,4 нг/мл и не достигло значимых различий при сравнении с контрольными значениями.

На момент госпитализации согласно результатам электрокардиографии (ЭКГ) у 44 (53%) пациентов регистрировались признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. По данным ЭхоКГ, признаки гипертрофии миокарда в виде утолщения межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщины задней стенки (ЗС) ЛЖ более 1,1 мм визуализировались у 55 (66,1%) человек. У 59 (71,1%) пациентов отмечена дисфункция ЛЖ при нормальных его размерах, у 22 (26,5%) исследуемых – дилатация, в 43 (51,8%) случаях – нарушение локальной сократимости.

Для диагностики диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ проведена оценка трансмитрального потока: E – 57,5 (50; 70) см/с, A 70 (60; 79) см/с, E/A – 0,79 (0,71; 1,18), DT – 196 (170; 222), ВИР – 110,5 (104; 118).

В результате корреляционного анализа удалось выявить связи между изучаемыми биохимическими маркерами и клинико-анамнестическими характеристиками, а также показателями Эхо-КГ (таблица 2).

Полученные данные свидетельствуют о наличии прямых корреляционных связей между кон-

центрацией PIIINP с возрастом пациента, с клиническими проявлениями стенокардии и ХСН в анамнезе. Кроме того, уровень концентрации PIIINP зависит от значений КСО, КДО и КСР, КДР ЛЖ. Наличие постинфарктного кардиосклероза в анамнезе ассоциировано с ростом концентрации PICP. Кроме того, получена отрицательная корреляционная связь между показателем ЭхоКГ – Eп (v движения фиброзного кольца МК) и концентрацией PICP, находящаяся на границе статистической значимости. Eп – показатель ДФ, который отражает скорость (v) движения фиброзного кольца МК в фазу ранней диастолы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии ассоциации между концентрацией PICP в периферической крови и скоростью движения фиброзного кольца МК в период ранней диастолы.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали более высокие концентрации маркеров синтеза коллагена PICP и PIIINP у пациентов с ИМпСТ и сохраненной ФВ ЛЖ относительно концентрации этих маркеров в группе здоровых лиц сопоставимого пола и возраста.

Белки PICP и PIIINP образуются в процессе синтеза коллагена I и III типов, которые, в свою очередь, являются основными белками интерстиция миокарда, отвечающими за поддержание его нормальной структуры [13]. В процессе ФМ преобладает синтез коллагена I и III типов над их деградацией и, как следствие, происходит накопление избытка этих волокон.

Различают два вида накопления коллагена. Первый – очаговый (заместительный) фиброз, который характеризуется замещением погибших кардиомиоцитов с последующим формированием рубцов и преобладанием коллагена III типа (волокон небольшого диаметра с минимальным количеством сшивок). Второй – диффузный, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и отличается избытком коллагена I типа (волокон наибольшего диаметра с большим количеством поперечных сшивок). При этом изменение депонирования коллагена в миокарде сопутствует различным патологическим процессам. Большинство из опубликованных в настоящее время работ посвящено изучению процесса ФМ у пациентов с АГ, нарушениями ритма, метаболическим синдромом и другими заболеваниями [14, 15]. В некоторых работах повышенные уровни PIIINP и PICP считаются предиктора-

Маркеры Marker	Показатель Feature	r	p
PIIINP	Возраст Age	0,55	0,016
	Клиника стенокардии в анамнезе Chronic coronary syndrome	0,54	0,018
	Клиника ХСН в анамнезе Chronic heart failure	0,68	0,002
	Частота сердечных сокращений Resting heart rate	0,36	0,003
	Фракция выброса ЛЖ Left ventricular ejection fraction	- 0,49	0,014
	Масса миокарда ЛЖ Left ventricular mass	0,42	0,039
	КДР Left ventricular end-diastolic dimension	0,60	0,002
	КДО Left ventricular end-diastolic volume	0,53	0,006
	КСР Left ventricular end-systolic dimension	0,62	0,002
	КСО Left ventricular end-systolic volume	0,62	0,002
PICP	u движения фиброзного кольца МК Mitral annulus velocity	- 0,37	0,047
	ПИКС Cardiac fibrosis	0,69	0,001
PI/PIII	Клиника ХСН в анамнезе Chronic heart failure	- 0,63	0,014
	Частота сердечных сокращений Resting heart rate	- 0,72	0,003
	Конечный диастолический индекс Left ventricular end-diastolic volume index	0,95	0,048
	Конечный систолический индекс Left ventricular end-systolic volume index	0,48	0,037

Таблица 2.

Результаты корреляционного анализа между PIIINP, PICP и показателями эхокардиографии

Table 2.

Correlation between serum procollagen type I C-terminal propeptide (PICP), procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP), PI/PIII ratio and echocardiography parameters.

Примечания: КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объем, КСР – конечный систолический размер, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, МК – митральный клапан, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, u – скорость.

ми повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, а также демонстрируют ассоциацию с сердечной смертностью. Согласно данным Говорина А.В. с соавторами (2016 г.), у больных ИМ в первые трое суток заболевания отмечено увеличение концентрации PICP до 61,4 нг/мл с сохранением высоких значений на более поздних сроках заболевания – на 12-е и 22-е сутки [16, 17].

Повышенные значения проколлагенов, полученные в результате исследования больных

ИМпST и сохраненной ФВ ЛЖ в первые сутки, являются сигналом активного прогрессирующего ФМ, что закономерно для течения острого коронарного синдрома. Именно преобладание выработки коллагена III типа свидетельствует об активном процессе формирования рубцовой ткани в зоне некроза. Однако основной задачей данного исследования была оценка вероятных ассоциаций биологических маркеров ФМ со структурно-функциональными показателями сердца, посредством которой можно было бы

прогнозировать постинфарктное ремоделирование сердца и связанную с ним ХСН, несмотря на сохраненную ФВ [18]. Мы выявили значительное превышение концентраций PIIINP (в 3,6 раз) и PICP (в 3,4 раза) у пациентов изучаемой выборки относительно значений контрольной группы. Получен ряд статистически значимых связей между PIIINP и рядом анамнестических данных, таких как возраст и наличие в анамнезе стенокардии, ХСН и некоторых ультразвуковых характеристик (ФВ ЛЖ, КДР, КСР, КДО, КСО, ММЛЖ). Относительно PICP удалось выявить ассоциацию с одним из показателей Эхо-КГ, отражающим ДД – Em (скоростью движения фиброзного кольца митрального клапана). В процессе корреляционного анализа не было установлено связей между PIIINP и показателями Эхо-КГ, характеризующими наличие ДД.

По данным исследований, проведенных Драпкиной О.М. с соавторами (2018 г.), показано значимое повышение концентрации PIIINP у пациентов с абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного и липидного обмена и гипертонической болезнью [19]. В изучаемой нами выборке большая часть пациентов характеризовалась наличием АГ в анамнезе. Данное заболевание уже обладает доказанным профибротическим потенциалом и оказывает влияние на концентрацию биомаркеров фиброза. Известно, что наличие АГ характеризуется формированием гипертрофии миокарда ЛЖ. В проведенном исследовании более 2/3 пациентов имели подтвержденную на ЭКГ и ЭхоКГ гипертрофию миокарда. В гипертрофированном миокарде содержится меньше коллагена III типа (эластичного) и отмечается преобладание коллагена I типа (жесткого). Нарушение баланса коллагена неизменно приводит к изменению его концентрации в миокарде, что негативным образом сказывается на функциональных возможностях. ФМ ответственен за переход бессимптомной ДД в диастолическую сердечную недостаточность и за усугубление ДД у паци-

ентов с диастолической сердечной недостаточностью [20].

Дальнейший поиск прогностически значимой ассоциации «сывороточный маркер+показатель ЭхоКГ и/или данные анамнеза» полностью оправдан, так как имеет существенное значение в определении тактики лечения и предупреждения декомпенсации ХСН у пациентов, перенесших ИМ, имеющих сохраненную сократительную функцию миокарда ЛЖ. В дальнейшем научном поиске необходимо учитывать особенности течения основного заболевания, его стадийность и изучать особенности динамики сывороточных маркеров на более поздних сроках заболевания.

К ограничениям данного исследования следует отнести наличие у пациентов некоторых патологических состояний (хронической болезни почек, нарушений жирового и углеводного обмена), самостоятельно воздействующих на концентрацию PICP и PIIINP в сыворотке крови. Кроме того, процесс трансформации коллагенов из проколлагенов в большей степени характерен для самого миокарда, данный факт объясняет некоторое ограничение значимости определения изучаемых маркеров в периферической крови.

Заключение

У пациентов с ИМпСТ и сохраненной ФВ ЛЖ в первые сутки заболевания выявлено значительное превышение концентрации PICP (в 3,4 раза) и PIIINP (в 3,6 раза) в периферической крови относительно значений группы контроля. Установлена значимая отрицательная корреляционная связь между C-концевым пропептидом проколлагена I типа и скоростью движения фиброзного кольца МК. Тем не менее, поиск показателей, указывающих на усугубление ДД у пациентов с ХСН и сохраненной ФВ после острого коронарного синдрома, должен быть продолжен для своевременной коррекции лечения, предотвращения декомпенсации ХСН и, в последующем, летальных исходов.

Литература :

1. Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Шестакова Н.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. *Медицинский совет*. 2017;12:75-81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>
2. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, Ronco C. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2433-2448. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.024>
3. Ambale-Venkatesh B, Liu CY, Liu YC, Donekal S, Ohyama Y, Sharma RK, Wu CO, Post WS, Hundley GW, Bluemke DA, Lima JAC. Association of myocardial fibrosis and cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(2):168-176. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeey140>

4. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):7-13. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
5. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, Perel P, Piñeiro D, Chioncel O, Colque R, de Boer RA, Gomez-Mesa JE, Grancelli H, Lam CSP, Martinez-Rubio A, McMurray JJV, Mebazaa A, Panjraht G, Piña IL, Sani M, Sim D, Walsh M, Yancy C, Zannad F, Sliwa K. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Glob Heart*. 2019;14(3):197-214. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.07.004>
6. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, Trochu JN, Butler J. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.58>
7. Соломакина Н.И., Беленков Ю.Н., Варшавский В.А. *Фиброз миокарда при систолической и диастолической хронической сердечной недостаточности*. М.: Медпрактика-М; 2014.
8. Gandhi PU, Gaggin HK, Redfield MM, Chen HH, Stevens SR, Anstrom KJ, Semigran MJ, Liu P, Januzzi JL Jr. Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 as a Biomarker of Diastolic Dysfunction and Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the RELAX Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):860-869. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.08.002>
9. López B, González A, Querejeta R, Zubillaga E, Larman M, Díez J. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(4):385-392. <https://doi.org/10.1002/ejhf.246>
10. Vainio LE, Szabó Z, Lin R, Ulvila J, Yrjölä R, Alakoski T, Piuhola J, Koch WJ, Ruskoaho H, Fouse SD, Seeley TW, Gao E, Signore P, Lipson KE, Magga J, Kerkelä R. Connective Tissue Growth Factor Inhibition Enhances Cardiac Repair and Limits Fibrosis After Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(1):83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.10.007>
11. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галаявич А.С., Гарганеева А.А., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Козилова Н.А., Коц Я.И., Лопатин Ю.М., Мартынов А.И., Моисеев В.С., Ревизишвили А.Ш., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Соколов Е.И., Сторожаков Г.И., Фомин И.В., Чесникова А.И., Шляхто Е.В., Акчурин Р.С., Аронов Д.М., Архипов М.В., Барт Б.Я., Белоусов Ю.Б., Бойцов С.А., Гендлин Г.Е., Голиков А.П., Голицын С.П., Гуревич М.А., Даниелян М.О., Довгалевский П.Я., Задонченко В.С., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Кузнецов В.А., Лазебник Л.Б., Насонов Е.Л., Недогода С.В., Никитин Ю.П., Оганов Р.Г., Панченко Е.П., Перепеч Н.Б., Подзолков В.И., Поздняков Ю.А., Раков А.Л., Руда М.Я., Рылова А.К., Симоненко В.Б., Сидоренко Б.А., Староверов И.И., Сулимов В.А., Тарловская Е.И., Терещенко С.Н., Фомина И.Г., Чазова И.Е., Драпкина О.М. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7(81)):379-472.
12. Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П., Грацианский Н.А., Комаров А.Л., Панченко Е.П., Певзнер Д.В., Явелов И.С. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*. 2014;9(4):3-60.
13. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. *Cells*. 2019;8(10):1128. <https://doi.org/10.3390/cells8101128>
14. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):64-70. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688264-70>
15. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med*. 2019;65:70-99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>
16. Климчук Д.О., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Прокофьева Т.В. Оценка уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и постинфарктного кардиосклероза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;1(156):74-76.
17. Говорин А.В., Ращина Е.В., Фетисова Н.В., Соколова Н.А. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2016;3(131):75-79. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-75-79>
18. Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В., Фролова С.А., Барбараш О.Л. Оценка сердечно-луждечного сосудистого индекса у больных с ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016;5(2):51-58. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-2-51-58>
19. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2016;26:1727-1731.
20. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козилова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галаявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(56):8-158. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

References:

1. Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnose it. *Medical council*. 2017;12:75-81. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>
2. Husain-Syed F, McCullough PA, Birk HW, Renker M, Brocca A, Seeger W, Ronco C. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(22):2433-2448. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.024>
3. Ambale-Venkatesh B, Liu CY, Liu YC, Donekal S, Ohyama Y, Sharma RK, Wu CO, Post WS, Hundley GW, Bluemke DA, Lima JAC. Association of myocardial fibrosis and cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(2):168-176. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej140>
4. Fomin IV. Chronic heart failure in the Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian journal of cardiology*. 2016;21(8):7-13. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
5. Ferreira JP, Kraus S, Mitchell S, Perel P, Piñeiro D, Chioncel O, Colque R, de Boer RA, Gomez-Mesa JE, Grancelli H, Lam CSP, Martinez-Rubio A, McMurray JJV, Mebazaa A, Panjraht G, Piña IL, Sani M, Sim D, Walsh M, Yancy C, Zannad F, Sliwa K. World Heart Federation Roadmap for Heart Failure. *Glob Heart*. 2019;14(3):197-214. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2019.07.004>
6. Bloom MW, Greenberg B, Jaarsma T, Januzzi JL, Lam CSP, Maggioni AP, Trochu JN, Butler J. Heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17058. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.58>
7. Solomakhina NI, Belenkov YuN, Varshavskiy VA. *Fibroz miokarda pri sistolicheskoy i diastolicheskoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti*. Moscow : M.: Medpraktika-m, 2014. (In Russ).
8. Gandhi PU, Gaggin HK, Redfield MM, Chen HH, Stevens SR, Anstrom KJ, Semigran MJ, Liu P, Januzzi JL Jr. Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7 as a Biomarker of Diastolic Dysfunction and Functional Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the RELAX Trial. *JACC Heart Fail*. 2016;4(11):860-869. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.08.002>
9. López B, González A, Querejeta R, Zubillaga E, Larman M, Díez J.

- Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(4):385-392. <https://doi.org/10.1002/ejhf.246>
10. Vainio LE, Szabó Z, Lin R, Ulvila J, Yrjölä R, Alakoski T, Piuhola J, Koch WJ, Ruskoaho H, Fouse SD, Seeley TW, Gao E, Signore P, Lipson KE, Magga J, Kerkelä R. Connective Tissue Growth Factor Inhibition Enhances Cardiac Repair and Limits Fibrosis After Myocardial Infarction. *JACC Basic Transl Sci.* 2019;4(1):83-94. <https://doi.org/10.1016/j.jaccbs.2018.10.007>
 11. Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, Koroteev AV, Mareev YuV, Ovchinnikov AG, Belenkov YuN, Vasyuk YuA, Galyavich AS, Garganeeva AA, Gilyarevsky SR, Glezer MG, Koziolova NA, Kots YaI, Lopatin YuM, Martynov AI, Moiseev VS, Revishvili ASH, Sitnikova MYu, Skibitsky VV, Sokolov EI, Storozhakov GI, Fomin IV, Chesnikova AI, Shlyakhto EV, Akchurin RS, Aronov DM, Arkhipov MV, Bart BYa, Belousov YuB, Boitsov SA, Gendlin GE, Golikov AP, Golitsyn SP, Gurevich MA, Danielyan MO, Dovgalevsky PYa, Zадionchenko VS, Karpov RS, Karpov YuA, Kobalava ZhD, Kuznetsov VA, Lazebnik LB, Nasonov EL, Nedogoda SV, Nikitin YuP, Oganov RG, Panchenko EP, Perepech NB, Podzolkov VI, Pozdnyakov YuA, Rakov AL, Ruda MYa, Rylova AK, Simonenko VB, Sidorenko BA, Staroverov II, Sulimov VA, Tarlovskaya EI, Tereshchenko SN, Fomina IG, Chazova IE, Drapkina OM. Sehf, rsc and rsmim national guidelines on chf diagnostics and treatment (fourth revision). approved at the sehf congress on december 7, 2012, at the sehf board of directors meeting on march 31, 2013, and at the rsc congress on september 25, 2013. *Russian heart failure journal.* 2013;14(7(81)):379-472. (In Russ).
 12. Ruda MYa, Averkov OV, Golitsyn SP, Graciansky NA, Komarov AL, Panchenko EP, Pevzner DV, Yavelov IS. Diagnosis and management of st-segment elevation myocardial infarction. *Russian cardiology bulletin.* 2014;9(4):3-60. (In Russ).
 13. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular Mechanisms of Cardiac Remodeling and Regeneration in Physical Exercise. *Cells.* 2019;8(10):1128. <https://doi.org/10.3390/cells8101128>
 14. Drapkina OM, Zyatenskova EV. Evaluation of cardiovascular remodeling and epicardial fat thickness in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Therapeutic archive.* 2016;88(2):64-70. (In Russ).
 15. Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med.* 2019;65:70-99. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>
 16. Klimchuk DO, Polunina OS, Sevostyanova IV, Voronina LP, Polunina EA, Prokofeva TV. Assessment of C-terminal telopeptide type I collagen in patients with chronic heart failure on the background of atrial fibrillation and post-infarction cardiosclerosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016;1(156):74-76. (In Russ).
 17. Govorin AV, Ratsina EV, Fetisova NV, Sokolova NA. Blood level of collagen biomarkers and sulfated glycosaminoglycans in acute transmural myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(3):75-79. (In Russ). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-3-75-79>
 18. Sumin AN, Osokina AV, Shcheglova AV, Frolova SA, Barbarash OL. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with coronary artery disease with a different type of diastolic dysfunction of the left ventricle. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy.* 2016;5(2):51-58. (In Russ). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-2-51-58>
 19. Drapkina OM, Ziatenkova EV. Fibrosis markers in metabolic syndrome. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2016;(26):1727-1731. (In Russ).
 20. Mareev VYU, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YUL, Vasyuk YUA, Garganeeva AA, Gendlin GE, Glezer MG, Gautier SV, Dovzhenko TV, Kobalava ZHD, Koziolova NA, Koroteev AV, Mareev YUV, Ovchinnikov AG, Perepech NB, Tarlovskaya EI, Chesnikova AI, Shevchenko AO, Arutyunov GP, Belenkov YUN, Galyavich AS, Gilyarevsky SR, Drapkina OM, Duplyakov DV, Lopatin YUM, Sitnikova MYU, Skibitsky VV, Shlyakhto EV. Russian heart failure society, russian society of cardiology, russian scientific medical society of internal medicine guidelines for heart failure: chronic (chf) and acute decompensated (adhf). Diagnosis, prevention and treatment. *Cardiology.* 2018;58(S6): 8-158 (In Russ). <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

Сведения об авторах

Осокина Анастасия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, подготовка иллюстраций.

ORCID: 0000-0002-7784-5824

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6), ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министрства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: разработка дизайна исследования, написание текста (обзор, редактирование, проверка критически важного содержания).

ORCID: 0000-0002-9801-9839

Поликутина Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

ORCID: 0000-0001-7458-6962

Authors

Dr. Anastasia V. Osokina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7784-5824

Prof. Viktoriya N. Karetnikova, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002 Russian Federation); Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9801-9839

Dr. Olga M. Polikutina, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Radiology Diagnostics, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: review publications on the topic of the article, check critical content.

ORCID: 0000-0001-7458-6962

Dr. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Солодилова Татьяна Петровна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор клинического материала.

ORCID: 0000-0003-0210-3145

Косарева Светлана Николаевна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор клинического материала.

ORCID: 0000-0002-2168-2106

Мотова Анна Вадимовна, аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор клинического материала.

ORCID: 0000-0002-3721-6599

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6).

Вклад в статью: сбор клинического материала.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН; директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6); заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: утверждение рукописи для публикации, проверка критически важного содержания.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Dr. Tatiana P. Solodilova, MD, PhD Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; provided the medical care.

ORCID: 0000-0003-0210-3145

Dr. Svetlana N. Kosareva, MD, PhD Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; provided the medical care.

ORCID: 0000-0002-2168-2106

Dr. Anna V. Motova, MD, PhD Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; provided the medical care.

ORCID: 0000-0002-3721-6599

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pathology, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: collected the data; provided the medical care.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation); Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 06.07.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 06.07.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-56-63>

КРИТИЧЕСКИЕ АКУШЕРСКИЕ СОСТОЯНИЯ В ПАНДЕМИЮ COVID-19 И В ДОЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е.^{1*}, ИОЗЕФСОН С.А.¹, ФРОЛОВА Н.И.¹, БРУМ О.Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

²Забайкальский краевой перинатальный центр, г. Чита, Россия

Резюме

Цель. Провести анализ критических акушерских состояний (КАС) в Забайкальском крае в год пандемии COVID-19 2020 года в сравнении с доэпидемическим периодом 2019 года.

Материалы и методы. Дизайн – ретроспективный анализ. Объекты исследования: первичная медицинская документация 34 пациенток категории «near miss» (NM) и 3 случаев материнской смертности (МС) за 2020 год; 22 случаев NM и 3 случаев МС за 2019 год.

Результаты. Коэффициент жизнеугрожающих состояний (КЖУС, (NM+МС) на 1000 живорожденных) возрос с 2,0 в доэпидемическом периоде до 3,0 в год пандемии COVID-19. В 2019 г. структура МС представлена только акушерскими причинами; в 2020 году – только экстрагенитальной патологией: 66,7% – сосудистыми заболеваниями; 33,3% – COVID-19. Лидирующими причинами «near miss» в 2019 и 2020 гг. явились акушерские кровотечения, вызванные преимущественно отслойкой плаценты, и тяжелая преэклампсия. Позитивными

тенденциями являются и увеличение индекса выживаемости (соотношение NM:МС) с 7,3:1 до 11,3:1, и снижение индекса смертности (МС/(NM + МС) × 100) с 12,0% до 8,1%.

Заключение. Анализ структуры и причин случаев КАС позволяет оценить систему организационных и лечебных мероприятий в действии, выявить региональные проблемы службы родовспоможения, возникшие в период пандемии COVID-19, и изыскать дополнительные ресурсы для снижения материнской заболеваемости и смертности в условиях сохраняющейся опасности распространения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: критические акушерские состояния; near miss; материнская смертность; COVID-19.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Белокриницкая Т.Е., Иоозефсон С.А., Фролова Н.И., Брум О.Ю. Критические акушерские состояния в пандемию COVID-19 и в доэпидемический период. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(3): 56-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-56-63>

*Корреспонденцию адресовать:

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а, E-mail: tanbell24@mail.ru
© Белокриницкая Т.Е. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CRITICAL OBSTETRIC CONDITIONS DURING PANDEMIC (COVID-19) AND PRE-PANDEMIC YEARS

TATIANA E. BELOKRINITSKAYA^{1**}, SERGEY A. IOZEFSON¹, NATALY I. FROLOVA¹, OLGA YU. BRUM²

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

²Transbaikalian Regional Perinatal Centre, Chita, Russian Federation

Abstract

Aim. To assess the structure of critical obstetric conditions and maternal mortality in Transbaikalian Region in pandemic (COVID-19) and pre-pandemic years (2020 and 2019, respectively).

Materials and Methods. We retrospectively analysed “near miss” (NM) and maternal deaths (MD) in 2019 and 2020, further calculating the severe maternal outcome ratio (SMOR), the summary indicator which includes both NM and MD per 1000 live births.

Results. In a pandemic year (2020), we observed an increase in SMOR in comparison with a pre-pandemic year (3.0 vs 2.0, respectively). In 2019, maternal mortality was exclusively caused by obstetric complications, while extragenital pathology (cardiovascular disease and COVID-19) was responsible for that in 2020. However, the main causes of «near miss» in 2019 and 2020 were similar, including obstetric haemorrhage because

of placental abruption and severe pre-eclampsia. Maternal near-miss mortality ratio (MNM/MD) increased from 7.3 : 1 in 2019 to 11.3 : 1 in 2020, and mortality index $(MD/(MNM + MD) \times 100)$ reduced from 12.0 to 8.1. Therefore, fewer women with life-threatening conditions died in 2020 as compared with 2019, indicating a better quality of obstetric care.

Conclusion. Analysis of the critical obstetric conditions can probably find regional issues of maternal healthcare during the COVID-19 pandemic and propel the policy makers to find additional resources to minimise maternal morbidity and mortality.

Keywords: near miss; maternal mortality; COVID-19 pandemic.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Tatiana E. Belokrinitskaya, Sergey A. Iozefson, Nataly I. Frolova, Olga Yu. Brum. Critical obstetric conditions during pandemic (COVID-19) and pre-pandemic years. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 56-63. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-56-63>

**Corresponding author:

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, 39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation, E-mail: tanbell24@mail.ru
© Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya et al.

Введение

Показатель материнской смертности является важным критерием деятельности акушерско-гинекологической службы, и это один из наиболее важных интегративных критериев оценки социально-экономических, экологических, политических факторов, воздействующих на состояние здоровья населения [1,2]. Материнская смертность – статистический показатель, характеризующий частоту случаев смерти женщин, наступившей в период беременности, родов или в течение последующих 42 дней от любого патологического состояния, связанного с беременностью и родами (не учитываются несчастные случаи или группа случайных причин) [1,2].

Согласно рекомендациям экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2011) и информационного письма Минздрава России (2021) при оценке службы родовспоможения применяют анализ случаев «near miss» – «почти потерянных» или «едва не умерших» [1,2]. «Near miss» – это пациентки с органной дисфункцией или недостаточностью, требующие

интенсивной терапии и перевода в реанимационное отделение, которые погибли бы при отсутствии проведения соответствующего лечения [1,2,6]. Материнские случаи «near miss» определяются как случаи женщин, близких к смерти из-за осложнений, возникших во время беременности, родов и в течение 42 дней после родов, но выживших [1,2,6]. Перечень потенциально опасных для жизни женщин условий, по данным ВОЗ, – это массивное послеродовое кровотечение, тяжёлая преэклампсия, эклампсия, сепсис, разрыв матки [1,2,6].

Убедительно показано, что аудит случаев, «близких к потере матерей» («maternal near miss») и материнской смертности, способствует оптимизации оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам и принятию эффективных управленческих решений по их профилактике как на региональном уровне, так и в масштабах государства [1,6,7,8].

При оценке случаев тяжелой материнской заболеваемости необходимо проводить синхронный анализ «near miss» и случаев материн-

ской смертности с обозначением причин, способствующих снижению материнской смертности. Анализ должен касаться как общего числа критических акушерских состояний (near miss и случаев материнской смертности), так и ведущих причин материнской смертности: акушерских кровотечений, преэклампсии, сепсиса, экстрагенитальных заболеваний. Определены индикаторы, по которым проводится оценка [1,2,6]:

1. МС (материнская смерть) – это смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней после прерывания беременности, но не от случайных причин.

2. КМС – коэффициент (показатель) материнской смертности: $KMS = MS / ЖР \times 1000$, где ЖР – дети, признанные живорожденными на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.12.2011 № 1687н.

3. КАС (NM) (критические акушерские состояния (near miss) – выжившие при критическом состоянии пациентки во время беременности, родов или в течение 42 дней после прерывания беременности.

KNM коэффициент КАС (NM):

$$KNM = KAC(NM) / ЖР \times 1000.$$

4. КЖУС – коэффициент жизнеугрожающих состояний:

$$КЖУС = КАС(NM) + МС / ЖР \times 1000.$$

5. ИВ – индекс выживаемости:

$$ИВ = КАС(NM) / МС.$$

6. ИС – индекс смертности:

$$ИС = [МС / (КАС(NM) + МС)] \times 100 (\%).$$

При этом необходимо отметить, что ИС < 5% оценивается, как высокое качество медицинской помощи, ИС > 20% свидетельствует о низком качестве ухода [8].

Качественные данные представлены как частота событий (процент наблюдений, n и %). Математический анализ включал методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение χ^2 Пирсона, отношение шансов (ОШ), доверительный интервал (95%ДИ), достигнутый уровень значимости (p). Значения считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Цель исследования

Провести анализ критических акушерских состояний в Забайкальском крае в год эпидемии COVID-19 2020 года в сравнении с доэпидемическим периодом 2019 года.

Материалы и методы

Отбор медицинской документации для конфиденциального аудита проводился по критериям состояния «near miss», рекомендованным Методическим письмом МЗ РФ №15-4/383 от 11.03.2021 г. «О методических подходах к оценке и анализу критических состояний (near miss) на основании критериев ВОЗ» [2]. С этой целью все критические акушерские состояния, предусмотренные Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н) и Регламентом мониторинга критических акушерских состояний в Российской Федерации (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18.01.2021 № 15-4/66) (приложения № 1,2), распределяются по группам органной дисфункции на основе диагностических критериев ВОЗ (2011 г.):

1. Сердечно-сосудистые нарушения.
2. Респираторные нарушения.
3. Почечные нарушения.
4. Нарушения свертывающей системы крови/гематологические нарушения.
5. Печеночные нарушения.
6. Неврологические нарушения.
7. Нарушения, связанные с маткой [1,2,6].

Проанализировано 3 случая МС и 22 случая NM за 2019 г, 3 случая материнской летальности и 34 истории болезни пациенток категории «near miss», проходивших лечение в медицинских организациях Забайкальского края в 2020 году.

Результаты и обсуждение

Соотношение материнской смертности (МС) к КАС («near miss») в исследуемой популяции составило в 2019 г – 1:7,3; в 2020 – 1:11,3. Другими исследователями показано, что это соотношение существенно различается по странам и регионам одной страны и составляет: в России – 1:16, в США – 1:70; в Китае – 1:38; в Бразилии – 1:5,5 [6]; в Забайкальском крае – 1:11 [7]; в Пермском крае – 1:22 [9].

Средний возраст пациенток, находившихся в критическом состоянии, составил 30,5 лет [19–42].

Доля жительниц районов края и проживающих в городах за анализируемые периоды времени не различалась и составила соответственно: 64% (14/22) и 36% (8/22) в 2019 году; 53% (18/34) и 47% (16/34) в 2020 году ($\chi^2=0,624$; $p=0,430$).

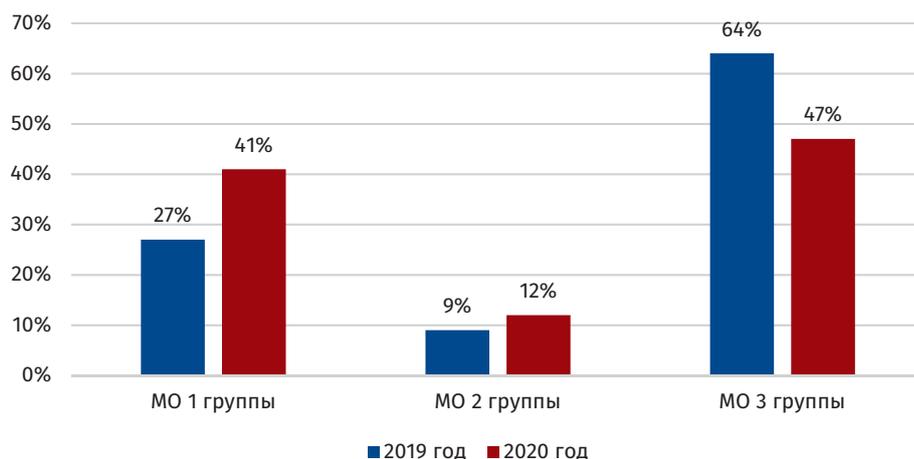


Рисунок 1.

Распределение случаев «near miss» в зависимости от уровня медицинских организаций

Figure 1.

Distribution of "near miss" cases depending on the level of healthcare facilities

Распределение КАС в зависимости от уровня медицинских организаций службы родовспоможения представлено на **рисунке 1**. В стационарах 1-го уровня находилось в 2019 г. 27% (6/22), в 2020 г. – 41% (14/34, $\chi^2=1,13$; $p=0,289$); 2-го уровня: в 2019 г. – 9% (2/22), в 2020 г. – 12% (4/34, $\chi^2=0,10$; $p=0,753$); 3-го уровня: в 2019 г. – 63% (14/22), в 2020 г. – 47% (16/34, $\chi^2=1,48$; $p=0,225$). В целом удельный вес КАС в период пандемии COVID-19 на 1–2-м уровнях возрос в 1,5 раза: с 36% (8/22) в 2019 году до 53% (18/34, $\chi^2=1,48$; $p=0,279$) в 2020 году.

Доля преждевременных родов у матерей с КАС в 2019 и 2020 годах не имела статистически значимых отличий (в том числе в учреждениях 1-й группы) и составила в целом: 54,5%

(12/22) и 44% (15/34, $\chi^2 = 0,58$; 0,585) соответственно.

В **таблице 1** представлена структура КАС в 2019 г и 2020 г.

Ведущей причиной КАС («near miss») в Забайкальском крае в 2020 году явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – 56% (19/34), при этом её доля в стационарах 1-го уровня составила 52% (10/19), в стационарах 2-го уровня – 11% (2/19), в стационарах 3-го уровня – 37% (7/18). Частота случаев ПОНРП на 1-м уровне в 2019 году была на 12% меньше в сравнении с 2020 годом: 40% (4/10) против 52% (10/19, $\chi^2=0,42$; $p=0,700$). Ассоциативной связи ПОНРП с заболеванием COVID-19 не выявлено (ОШ=1,67;

Причины NM Causes of maternal "near miss"	2019 (n = 22)	2020 (n = 34)	χ^2	p	ОШ OR	95%ДИ 95% CI
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты Placental abruption	10 (45%)	19 (54%)	0,582	0,446	0,658	0,224-1,934
Кровотечение в послеродовом и послеродовом периоде Postpartum haemorrhage	5 (23%)	5 (15%)	0,586	0,445	1,706	0,431-6,758
Преэклампсия, HELLP синдром Pre-eclampsia and HELLP syndrome	4 (18%)	3 (9%)	1,070	0,302	2,296	0,461-11,439
Разрыв матки Uterine rupture	1 (4,5%)	0	1,574	0,210		
Послеродовые септические заболевания Sepsis	2 (9%)	0	3,205	0,074		
Внематочная беременность Ectopic pregnancy	0	2 (6%)	1,342	0,247		
Экстрагенитальные заболевания Extragenital diseases	0	4 (12%)	1,79	0,146		
Анестезиологические осложнения Anaesthetic complications	0	1 (3%)	0,66	1,00		

Таблица 1.

Структура КАС в Забайкальском крае в 2019 и 2020 годах

Table 1.

Prevalence of critical obstetric conditions in Transbaikalian Region in pre-pandemic year (2019) and pandemic year (2020).

95% ДИ 0,35-7,88).

Аntenатальная гибель плода при ПОНРП в 2020 году наступила в 15 случаях, что составило 44%: 1-й уровень – 26% (9/34); 2-й уровень – 0% (0/34); 3-й уровень – 18% (6/34). В 2019 году частота антенатальной гибели плода была статистически значимо ниже и составила 23% (5/22, $\chi^2=6,0$; $p=0,026$). Установлена прямая корреляционная зависимость умеренной силы между антенатальной гибелью плода и оказанием медицинской помощи на 1-м уровне ($Z=1,98$; $p=0,048$).

Второе ранговое место в структуре «near miss» заняли послеродовые акушерские кровотечения – 15% (5/34), обусловленные полным предлежанием плаценты, полным предлежанием с вращением плаценты, вращением нормально расположенной плаценты, гипотонией матки. Их удельный вес был в стационарах 1-го уровня – 20% (1/5), 2-го уровня – 40% (2/5), 3-го уровня – 40% (2/5), т.е. 80% этих осложнений возникло в медицинских организациях 2-й и 3-й группы, что обеспечило выживаемость пациенток и отсутствие данных нозологий среди причин МС.

Тяжёлая преэклампсия выявлена у 3 пациенток – 9% (3/34): на 1-м уровне – 33% (1/3), на 3-м уровне – 67% (2/3).

Внематочная беременность, прервавшаяся по типу разрыва трубы с массивным внутрибрюшным кровотечением и геморрагическим шоком, отмечена в 6% (2/34): по одному случаю на 1-м и 3-м уровне – по 50% (1/2).

Тяжёлая экстрагенитальная патология как причина КАС отмечена в 12% (4/34). Доля беременных с сахарным диабетом, артериальной гипертензией составила 6% (2/34), с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 – 6% (2/34).

В одном случае (3%) зарегистрировано осложнение анестезиологического пособия в виде кислотно-аспирационного пневмонита во время проведения планового кесарева сечения в учреждении 3-го уровня, что во многом предопределило благоприятный исход и ещё раз подтверждает обоснованность современной стратегии, направленной на своевременную маршрутизацию беременных на плановое кесарево сечение в учреждения 2-й и 3-й группы.

В результате возникших экстренных ситуаций родоразрешены путем операции кесарева сечения в 2019 году – 91% (20/22) пациенток, в 2020 году – 79% (27/34, $\chi^2=1,31$; $p=0,253$). По жизненным показателям в 2019 году выполнено 20 ги-

стерэктомий у 22 женщин с КАС (91%). В 2020 году количество органосохраняющих операций существенно снизилось и составило 38% (13/34, $\chi^2=15,3$; $p=0,001$) от всех случаев «near miss».

Существенное снижение гистерэктомий в 2020 году по сравнению с 2019 годом объясняется тем, что в регионе внедрена оценка индивидуальной реакции пациентки на кровопотерю и алгоритм помощи строится, в первую очередь, на основе показателей гемодинамики [10]. Во-вторых, в медицинских организациях 2-й и 3-й группы стали более своевременно и чаще использовать баллонную тампонаду полости матки, деваскуляцию матки, перевязку внутренних подвздошных артерий (25%), применять реинфузию аутокрови при помощи аппарата «Cell-Saver» (20%).

Структура материнской смертности в доэпидемическом 2019 году была представлена только акушерскими причинами: внематочная беременность 33,33% (1/3), острая жировая дистрофия печени 33,33% (1/3), акушерский сепсис 33,33% (1/3). В 2020 году причинами материнской летальности в 100% стали экстрагенитальные заболевания. Отметим, что пандемия COVID-19 внесла относительно небольшой вклад, составив 33,3% (1/3); больший удельный вес пришелся на сосудистые заболевания – 66,7% (2/3) (обширный геморрагический инсульт на фоне артерио-венозной мальформации (АВМ) головного мозга и надклапанный разрыв аорты на фоне идиопатического некроза среднего слоя эктазированной восходящего отдела аорты с множественными очагами аэластоза – синдром Гзеля-Эрдхейма). АВМ сосудов головного мозга и синдром Гзеля-Эрдхейма, послужившие причиной фатальных сосудистых катастроф, у обоих погибших пациенток были выявлены лишь посмертно. Средний возраст погибших пациенток составил 33+2,6 лет и не отличался от женщин группы NM ($p>0,05$).

Оценочные индикаторы за сравниваемые периоды времени (2019 и 2020 гг.), рекомендованные для анализа КАС ВОЗ и Минздравом России [1,2], представлены в **таблице 2**.

При анализе оценочных индикаторов КАС в Забайкальском крае выявлен рост коэффициента жизнеугрожающих состояний (NM+МС на 1000 живорожденных) с 2,0 в доэпидемическом периоде до 3,0 в год пандемии COVID-19. Исходя из одинакового числа случаев МС в 2019 г и 2020 г и увеличения коэффициента КНМ (NM на 1000 живорожденных) с 1,8 до 2,8, мы заключаем, что

Индикаторы <i>Indicators</i>	2019	2020
Живорожденные, чел <i>Live births</i>	12560	12369
КАС (NM), чел <i>Maternal near miss (MNM) cases</i>	22	34
Материнская смерть, чел <i>Maternal death (MD) cases</i>	3	3
Материнская смертность (МС) <i>Maternal mortality (per 100,000 live births)</i>	23,9	24,3
KNM (коэффициент NM на 1000 живорожденных) <i>MNM ratio (MNMR), NM per 1,000 live births</i>	1,8	2,8
КЖУС (коэффициент жизнеугрожающих состояний), (NM+МС) на 1000 живорожденных <i>Severe maternal outcome ratio (SMOR), (NM+MD) per 1000 live births</i>	2,0	3,0
ИВ (индекс выживаемости), NM/МС <i>Maternal near-miss mortality ratio (MNM/MD)</i>	7,3	11,3
ИС (индекс смертности), $[МС/(NM + МС)] \times 100 (\%)$ <i>Mortality index, $MD/(MNM + MD) \times 100 (\%)$</i>	12,0%	8,1%

Таблица 2.

Оценочные индикаторы КАС в Забайкальском крае в 2019 и 2020 годах

Table 2.

Maternal near-miss indicators in Transbaikalian Region in pre-pandemic year (2019) and pandemic year (2020).

рост коэффициента жизнеугрожающих состояний произошел за счет увеличения числа критических акушерских состояний категории «near miss». Позитивными тенденциями являются и увеличение индекса выживаемости (соотношение NM:МС) с 7,3:1 до 11,3:1, и снижение индекса смертности с 12,0% до 8,1%, которые можно расценивать как некоторое улучшение качества медицинской помощи [1].

Таким образом, при аудите «near miss» в доэпидемический период (2019 год) и в пандемию COVID-19 (2020 год) выявлены проблемы своевременной маршрутизацией пациенток и отсутствие готовности учреждений 1-й и 2-й группы к оказанию экстренной квалифицированной помощи в полном объеме, включая оперативную и реанимационную помощь. Изменение структуры материнской смертности в сторону преобладания неуправляемых и не-акушерских причин свидетельствует о необходимости тщательного обследования женщин на этапе прегравидарной подготовки и улучшения взаимодействия с профильными специалистами (кардиологами, неврологами, нейрохирургами, инфекционистами и др.) при ведении этих беременных.

Акушерские кровотечения, преэклампсия/эклампсия и гипертензивные расстройства, сепсис являются во всем мире ведущими причинами случаев, едва не приведших к летальному исходу, занимая 50–80% в общей структуре NM [11]. Поэтому экспертами ВОЗ в качестве

глобальной цели современного акушерства поставлено снижение МС за счет активного воздействия на эти управляемые осложнения и предотвратимые факторы, которые являются общими для всех стран мира [1–3]. Организационными факторами риска NM являются: недооценка степени риска на амбулаторном этапе, нарушение маршрутизации беременных (несоответствие степени тяжести осложнений/состояния пациентки и прогнозируемых рисков мощности учреждения), несоблюдение утвержденных алгоритмов действий и оказания медицинской помощи при возникновении критической акушерской ситуации, отсутствие возможности оказания необходимой диагностической, лечебной, консультативной помощи (оснащение, кадры), территориальная удаленность и отсутствие доступа к быстрой транспортировке в стационар более высокого уровня [1, 3, 5, 7].

Заключение

Анализ структуры и причин случаев КАС позволяет оценить систему организационных и лечебных мероприятий в действии, выявить региональные проблемы службы родовспоможения, возникшие в период пандемии COVID-19, и изыскать дополнительные ресурсы для снижения материнской заболеваемости и смертности в условиях сохраняющейся опасности распространения новой коронавирусной инфекции.

Литература:

- World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. *Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health*. 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1. Accessed: 23 July, 2021.
- О методических подходах к оценке и анализу критических состояний (near miss) на основании критериев ВОЗ. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 марта 2021 года № 15-4/383. Ссылка активна на 15.08.2021. http://zkpc-chita.ru/wp-content/uploads/2021/08/Pismo-MZ-RF_KAS_near_miss_11.03.2021.pdf
- World Health Organization. *Targets and strategies for ending preventable maternal mortality. Consensus statement*. World Health Organization, Geneva; 2014. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/consensus-statement/en/. Accessed: 23 July, 2021.
- World Health Organization. *Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM)*. World Health Organization, Geneva; 2015. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-\(epmm\).pdf?sfvrsn=a31debb6_2](https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-(epmm).pdf?sfvrsn=a31debb6_2). Accessed: 23 July, 2021.
- World Health Organization. *Conducting a maternal near-miss case review cycle at hospital level : Manual with practical tools*. WHO Regional Office for Europe; 2016. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/324390/NMCR-manual-en.pdf. Accessed: 23 July, 2021.
- Мурашко М.А., Сухих Г.Т, Пугачев П.С., Филиппов О.С., Артемова О.Р., Шешко Е.Л., Прялухин И.А., Гасников К.В. Международный и российский опыт мониторинга критических акушерских состояний. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:5-11. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.5-11>
- Белокриницкая Т.Е., Иоозефсон С.А., Лига В.Ф., Анохова Л.И., Белозерцева Е.П., Хавень Т.В., Гольгин Е.В. Аудит случаев «near miss» в Забайкальском крае в 2014 году. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;2:137-141.
- Аудит критических акушерских состояний в Российской Федерации в 2016 году. Методическое письмо. Утверждено МЗ РФ 23 октября 2017 года №15-4/10/2-7340. Ссылка активна на 23.07.2021. <https://docs.cntd.ru/document/556168785>
- Падруль М.М., Скрябина В.В., Черкасова Е.В., Берсенева С.Н. Анализ показателей материнской и несостоявшейся материнской смертности в Пермском крае. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(3):130-135. <https://doi.org/110.20953/1726-1678-2018-3-130-135>
- Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М., Абазова И.С., Адамян Л.В., Андреева М.Д., Артымук Н.В., Баев О.Р., Баринов С.В., Белокриницкая Т.Е., Блауман С.И., Братищев И.В., Бухтин А.А., Вартанов В.Я., Волков А.Б., Гороховский В.С., Долгушина Н.В., Дробинская А.Н., Кинжалова С.В., Китиашвили И.З., Коган И.Ю., Королев А.Ю., Краснополский В.И., Кукарская И.И., Курцер М.А., Маршалов Д.В., Матковский А.А., Овезов А.М., Пенжоян Г.А., Пестрикова Т.Ю., Петрухин В.А., Приходько А.М., Протопопова Н.В., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Распопин Ю.С., Рогачевский О.В., Рязанова О.В., Савельева Г.М., Семенов Ю.А., Ситкин С.И., Фаткуллин И.Ф., Федорова Т.А., Филиппов О.С., Швечкова М.В., Шмаков Р.Г., Щеголев А.В., Заболотских И.Б. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;3:9-33. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33>
- Мамонтова И.К., Шевлякова Т.В., Петрова Е.И. «Near miss» в акушерстве: место в оценке технологий здравоохранения, подходы к классификации и оценке. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэпидемиология*. 2018;11(4):92-96. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.11.4.092-096>

References:

- World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. *Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health*. 2011. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44692/9789241502221_eng.pdf?sequence=1. Accessed: 23 July, 2021.
- Methodological approaches to the assessment and analysis of critical conditions (near miss) based on WHO criteria*. Letter No. 15-4/383 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 11, 2021. (In Russ). Available at: http://zkpc-chita.ru/wp-content/uploads/2021/08/Pismo-MZ-RF_KAS_near_miss_11.03.2021.pdf. Accessed: 15 August, 2021.
- World Health Organization. *Targets and strategies for ending preventable maternal mortality. Consensus statement*. World Health Organization, Geneva; 2014. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/consensus-statement/en/. Accessed: 23 July, 2021.
- World Health Organization. *Strategies toward ending preventable maternal mortality (EPMM)*. World Health Organization, Geneva; 2015. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-\(epmm\).pdf?sfvrsn=a31debb6_2](https://www.who.int/docs/default-source/mca-documents/advisory-groups/quality-of-care/strategies-toward-ending-preventable-maternal-mortality-(epmm).pdf?sfvrsn=a31debb6_2). Accessed: 23 July, 2021.
- World Health Organization. *Conducting a maternal near-miss case review cycle at hospital level : Manual with practical tools*. WHO Regional Office for Europe; 2016. Available at: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/324390/NMCR-manual-en.pdf. Accessed: 23 July, 2021.
- Murasnko MA, Sukhikh GT, Pugachev PS, Filippov OS, Artemova OR, Sheshko EL, Pryalukhin IA, Gasnikov KV. International and Russian experience in monitoring maternal near-miss cases. *Obstetrics and gynecology*. 2021;3:5-11. (In Russ). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.5-11>
- Belokrinitskaya TE, Iozefson SA, Liga VF, Anohova LI, Belozertseva EP, Haven TV, Goligin EV. Audit of the «near miss» cases in Transbaikal Region in 2014 year. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2015;2:137-141. (In Russ).
- Audit of critical obstetric conditions in the Russian Federation in 2016*. Methodical writing, approved by Ministry of Health of the Russian Federation of March of 23 October, 2017 No15-4/10/2-7340. (In Russ). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/556168785>. Accessed: 23 July, 2021.
- Padrul MM, Skryabina VV, Cherkasova EV, Berseneva SN. Analysis of the rates of maternal mortality and near miss in the Perm region. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(3):130-135. (In Russ). <https://doi.org/110.20953/1726-1678-2018-3-130-135>
- Shifman EM, Kulikov AV, Ronenson AM, Abazova IS, Adamyan LV, Andreeva MD, Artymuk NV, Baev OR, Barinov SV, Belokrinitskaya TE, Blauman SI, Bratishchev IV, Bukhtin AA, Vartanov VY, Volkov AB, Gorokhovskiy VS, Dolgushina NV, Drobinskaya AN, Kinzhilova SV, Kitiashvili IZ, Kogan IYu, Korolev AYU, Krasnopolskii VI, Kukarskaya II, Kurcer MA, Marshalov DV, Matkovskiy AA, Ovezov AM, Penzhoyan GA, Pestrikova TYU, Petruhin VA, Prihodko AM, Protopopova NV, Protzenko DN, Pyregov AV, Raspopin YuS, Rogachevskiy OV, Ryzanova OV, Savelyeva GM, Semenov YuA, Sitkin SI, Fatkullin IF, Fedorova TA, Filippov OS, Shvchekova MV, Shmakov RG, Shchegolev AV, Zabolotskikh IB. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Annals of critical care*. 2019;3:9-33. (In Russ). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33>
- Mamontova IK, Shevlyakova TV, Petrova EI. «Near miss» in obstetrics: classification, evaluation, and significance for healthcare technology assessment. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(4):92-96. (In Russ). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.11.4.092-096>

Сведения об авторах

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, редактирование.

ORCID: 0000-0002-5447-4223

Иозефсон Сергей Абрамович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание текста.

ORCID: 0000-0002-7819-8892

Фролова Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а).

Вклад в статью: статистическая обработка данных, написание текста.

ORCID: 0000-0002-7433-6012

Брум Ольга Юрьевна, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии Забайкальского краевого перинатального центра (672090, Россия, г. Чита, ул. Коханского, д. 16).

Вклад в статью: сбор и обработка материала.

ORCID: 0000-0002-6065-3666

Статья поступила: 05.07.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya, MD, DSc, Professor, Chief of the Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5447-4223

Prof. Sergey A. Iozefson, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39a, Gorky Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7819-8892

Dr. Nataly I. Frolova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Pediatrics, Chita State Medical Academy (39a, Gorky Street, Chita, 672000, Russian Federation).

Contribution: performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-7433-6012

Dr. Olga Yu. Brum, MD, Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care, Transbaikalian Regional Perinatal Centre (16, Kohanskogo Street, Chita, 672090, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-6065-3666

Received: 05.07.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70>

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ РАСЧЕТА ВЕРОЯТНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ЦХАЙ В.Б.^{1,2*}, БАДМАЕВА С.Ж.¹, НАРКЕВИЧ А.Н.¹, ЦХАЙ И.И.³, МИХАЙЛОВА А.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Красноярск, Россия

³ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Резюме

Цель. Разработка прогностической модели для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после проведенной миомэктомии.

Материалы и методы. Объектом исследования являются 149 женщин в возрасте от 19 до 45 лет с миомой матки, которым была произведена миомэктомия. Прогнозирование миомы матки осуществлялось с помощью применения многомерных статистических методов обработки данных, в частности дерева классификации, в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics. Для классификации пациенток на женщин с рецидивом ММ и женщин с отсутствием рецидива данного заболевания осуществлялось построение математической модели дерева классификации. Для построения дерева классификации в качестве входных признаков использовались 10 параметров пациентов. При этом 9 параметров представлены в бинарном виде, где 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака: наличие отягощенной наследственности, отсутствие родов, наличие операций на матке в анамнезе (миомэктомия), наличие ожирения, быстрый рост миоматозных узлов, наличие множественных узлов. Отдельно результаты иммуногистохимического исследования представлены в виде следующих параметров: маркер BCL-2 слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; Ki-67 – слабая, умеренно выра-

женная, интенсивная экспрессия; VEGF слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия. Один параметр (возраст) представлен в количественном виде.

Результаты. При анализе полученного дерева классификации можно сделать вывод, что наиболее значимыми параметрами, оказывающими влияние на вероятность возникновения рецидива миомы матки, являются: паритет родов (чем ниже паритет родов, тем выше вероятность возникновения рецидива миомы матки), наличие множественных узлов удаленных во время миомэктомии, наличие интенсивной экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, наличие слабой экспрессии маркера ингибитора апоптоза BCL-2.

Заключение. Применение данного метода в медицинской практике позволяет выделить наиболее значимые анамнестические факторы в прогнозировании рецидива миомы матки и является перспективным для дальнейшего изучения различных закономерностей с использованием дополнительных факторов.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, рецидив, прогнозирование, ангиогенез, маркеры пролиферации.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Цхай В.Б., Бадмаева С.Ж., Наркевич А.Н., Цхай И.И., Михайлова А.В. Прогностическая модель для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после оперативного вмешательства. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 64-70. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70>

*Корреспонденцию адресовать:

Цхай Виталий Борисович, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, E-mail: tchai@yandex.ru
© Цхай В.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

A PREDICTIVE MODEL FOR CALCULATING THE LIKELIHOOD OF RECURRENT UTERINE FIBROIDS AFTER SURGICAL INTERVENTION

VITALIY B. TSKHAY^{1**}, SAYANA ZH. BADMAEVA¹, ARTEM N. NARKEVICH¹, IRINA I. TSKHAY², ALEKSANDRA V. MIKHAYLOVA¹¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²Federal Siberian Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk, Russian Federation³Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To develop a predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after myomectomy.

Materials and Methods. We consecutively recruited 149 women aged 19 to 45 years who underwent myomectomy. Prediction of uterine fibroids was carried out using multivariate analysis including a classification tree (IBM SPSS Statistics). To construct a classification tree for predicting recurrent uterine fibroids, the following patient-related parameters were used as the input features: age, family history, nulliparity, past medical history of myomectomy, obesity, rapid fibroid growth, multiple fibroids at myomectomy, BCL-2, Ki-67, and VEGF expression.

Results. When analyzing the resulting classification

tree, we can conclude that the most significant factors defining the recurrence of uterine fibroids are low parity, multiple fibroids at myomectomy, intensive VEGF expression, and weak expression of BCL-2.

Conclusion. Our original model allows the identification of the most significant predictors of recurrent uterine fibroids and might be proposed as a useful tool for clinical practice.

Keywords: uterine fibroids, myomectomy, relapse, prognosis, angiogenesis, proliferation markers.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)

For citation:

Vitaliy B. Tskhay, Sayana Zh. Badmaeva, Artem N. Narkevich, Irina I. Tskhay, Aleksandra V. Mikhaylova. A predictive model for calculating the likelihood of recurrent uterine fibroids after surgical intervention. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 64-70. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-64-70>

**Corresponding author:

Prof. Vitaliy B. Tskhay. 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: tchai@yandex.ru

© Prof. Vitaliy B. Tskhay et al.

Введение

Миома матки (ММ) является одним из самых распространенных и малоизученных гинекологических заболеваний [1,2]. Миома матки встречается в основном у женщин в репродуктивном возрасте и диагностируется в 70–80% случаев в течение их жизни [3]. По данным различных источников, заболевание ММ имеет выраженную тенденцию к «омоложению», так за последние 40 лет в России распространённость ММ у женщин в возрасте до 30 лет увеличилась от 20 до 50% [4], а в США у женщин от 18 до 30 лет частота ММ составляет 43–57% [5, 6].

Хотя у большинства женщин с ММ заболевание протекает бессимптомно, примерно у 30% из них наблюдаются тяжелые симптомы, кото-

рые могут включать аномальное маточное кровотечение, анемию, тазовую боль, чувство тяжести внизу живота и в спине, частое мочеиспускание, запоры или бесплодие, что зачастую требует оперативного вмешательства [3, 7].

Современный тренд оперативной гинекологии предусматривает проведение органосохраняющих операций у пациенток с ММ, особенно у женщин молодого возраста, не реализовавших свою репродуктивную функцию [8, 9]. Миомэктомия является операцией выбора для таких пациенток. Вместе с тем риск рецидива ММ после миомэктомии составляет 15–45% [10–12]. Связано это с тем, что во время операции удаляются лишь макроскопически видимые миоматозные узлы, а активные зачатки ро-

ста миоматозных клеток остаются в миометрии и в последующем становятся источником роста новых узлов, а также роста в полость малого таза так называемых морцеллом после лапароскопических миомэктомий [13–15].

Органосберегающие операции у женщин репродуктивного возраста являются эффективными вариантами лечения ММ, но не исключают высокой вероятности рецидивирования, что требует разработки надежных методик прогнозирования и профилактики [16]. Единых рекомендаций по применению определенного метода профилактики рецидива ММ до сих пор не существует, поэтому эта проблема является актуальной и требует поиска новых способов решения. В последнее время стали появляться публикации, посвященные прогнозированию развития и роста миомы матки. В 2021 году Q. Li et al. представили регрессионную модель для оценки клинических характеристик, связанных с ростом миомы матки [17].

Цель исследования

Разработка прогностической модели для расчета вероятности возникновения рецидива миомы матки после проведения миомэктомии.

Материалы и методы

Объектом исследования являются 149 женщин репродуктивного возраста в возрасте от 19 до 45 лет с миомой матки, которым было произведено удаление миоматозных узлов лапаротомным или лапароскопическим доступами. Прогнозирование миомы матки осуществлялось нами с помощью применения многомерных статистических методов обработки данных, в частности дерева классификации, в статистическом пакете с прикладной программой IBM SPSS Statistics. Для классификации пациенток на женщин с рецидивом ММ и женщин с отсутствием рецидива данного заболевания осуществлялось построение математической модели дерева классификации. Для построения дерева классификации в качестве входных признаков использовались 10 параметров пациенток. При этом 9 параметров представлены в бинарном виде, где 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака: наличие отягощенной наследственности, отсутствие родов, наличие операций на матке в анамнезе (миомэктомия), наличие ожирения, быстрый рост миоматозных узлов, наличие множественных узлов. Отдельно результаты иммуногистохимическо-

го исследования представлены в виде следующих параметров: маркер BCL-2 слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; Ki-67 – слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия; VEGF слабая, умеренно выраженная, интенсивная экспрессия. Один параметр (возраст) представлен в количественном виде.

Результаты и обсуждение

Классификация осуществлялась на два класса: 0 – отсутствие рецидива ММ, 1 – наличие рецидива ММ. Построение дерева классификации осуществлялось методом CRT. Для оценки качества классификации использовались показатели точности, чувствительности и специфичности с 95 % доверительными интервалами.

Данное дерево классификации состоит из 9 уровней и содержит 30 узлов. Точность классификации пациентов с применением данного дерева классификации составила 79,8% (72,5; 85,9), чувствительность – 85,2% (80,0; 86,7), специфичность – 71,2% (74,8; 82,1).

Дерево классификации (**рисунок 1**) состоит из узлов принятия решений. В нашем исследовании целевой переменной являлось наличие или отсутствие рецидива ММ (0 – отсутствие рецидива; 1 – наличие рецидива), и с помощью построения данного дерева устанавливалась зависимость целевой переменной от множества других независимых переменных (анамнестических факторов). Каждая ветвь дерева идет от внутреннего узла и отмечена параметром расщепления, который, в свою очередь, имеет также ответвления со своими значениями, которые нужно выбрать и далее продолжать до тех пор, пока дерево не закончит ветвиться и «неразветвленные» узлы окажутся конечными, в которых указан процент вероятности возникновения рецидива.

К примеру, в качестве одного из параметров, предопределяющих возникновение рецидива ММ, может служить интенсивный уровень экспрессии маркера ангиогенеза VEGF – узел 0, от которого осуществляется его ветвление на 2 узла в зависимости от значения «1 – да» или «0 – нет». В случае «1 – да» вероятность рецидива ММ составляет 75%, в случае «0 нет» – 30,8%. Следующими узлами по ветви являются узлы 1 (возраст) и 2 (VEGF с умеренной экспрессией). У переменной – узел 1 (возраст) классифицирующие правила будут выглядеть следующим образом: если возраст пациентки составляет ме-

нее 26,5, то вероятность возникновения рецидива ММ (1) составляет 0%, если возраст более 26,5 (узел 4), то вероятность возникновения рецидива ММ 92,3%, вероятность отсутствия рецидива ММ (0) – 7,7%. Учитывая, что переменная «возраст более 26,5» (узел 4) является непрерывной, то она разбивается еще на два узла: возраст более 35 (узел 8) – вероятность рецидива ММ составляет 80% и возраст менее 35 (узел 7) – вероятность рецидива ММ – 100%. Описанная тенденция является довольно противоречивой и не демонстрирует каких-либо прямых зависимостей, и связано это с тем, что ММ выявляется как у женщин репродуктивного возраста, так и у женщин в перименопаузальном периоде, а за последние годы частота выявления ММ возросла у женщин до 30 лет.

Так как узлы 7 и 8 являются конечными, мы возвращаемся в исходному параметру VEGF (узел 0), и чтобы классифицировать новый случай, спускаемся вниз к узлу 2 (VEGF умеренно экспрессирован), который, в свою очередь, подразделяется на узла (0 – да; 1 – нет): количество родов (узел 5) и возраст (узел 6). Узел 5 (количество родов) подразделяется на два узла: при значении более 0,5 (узел 10) вероятность рецидива ММ составит 11,1%, а при значении менее 0,5 (узел 9) – 33,3%. Описанную тенденцию можно объяснить тем, что одним из предрасполагающих факторов риска возникновения ММ является отсутствие или низкий паритет родов.

Далее узел 9 (количество родов менее 0,5) подразделяется на два подмножества: отягощенная (узел 14) и неотягощенная наследственность (узел 13). В случае отягощенной наследственности вероятность рецидива ММ в нашем случае составила 0%, в случае неотягощенной наследственности – 41,2%.

Затем возвращаемся к исходному параметру к узлу 2 (VEGF умеренно экспрессирован) и в случае если да (1) – спускаемся к узлу 6 (возраст). Классифицирующие правила для данного узла будут выглядеть следующим образом:

Если возраст более 42,5 лет, то вероятность рецидива ММ – 72,7%. И в этом случае спускаемся вниз к следующему параметру: если количество родов менее 1,5 – вероятность заболевания 100%, если количество родов более 1,5, то вероятность составит 40%.

Если возраст менее 42,5 лет, то вероятность рецидива ММ – 33,8%. В этом случае спускаемся вниз к следующему параметру BCL-2 (слабо экспрессирован): если нет (0) – вероят-

ность рецидива 0%, если да (1), то для дальнейшей проверки спускаемся вниз к параметру наследственность. В случае отягощенной наследственности (1) вероятность рецидива ММ – 60%. Далее продвигаемся к параметру множественные узлы: да (1) вероятность рецидива ММ 100%, нет (0) – 42,9%. В случае неотягощенной наследственности (0) вероятность рецидива ММ – 30,8%, далее спускаемся к параметру возраст: более 40,5 лет – вероятность рецидива ММ составляет 57,1% и далее к двум подмножествам: возраст более 41,5 лет – вероятность 25% и возраст менее 41,5 – вероятность 100%. Если же возраст менее 40,5 лет – вероятность рецидива 26,7%; далее продвигаемся к параметру быстрый рост миоматозных узлов: если нет (0) вероятность рецидива 32,3%, если да (1) – вероятность рецидива – 14,3%, затем спускаемся вниз к параметру количество родов: если более 1,5 – вероятность рецидива составляет 0%, если менее 1,5 – вероятность рецидива – 20%.

Заключение

Таким образом, при анализе полученного дерева классификации можно сделать вывод, что наиболее значимыми параметрами, оказывающими влияние на вероятность возникновения рецидива ММ, являются: паритет родов (чем ниже паритет родов, тем выше вероятность возникновения рецидива ММ), наличие множественных узлов, удаленных во время миомэктомии, наличие интенсивной экспрессии маркера ангиогенеза VEGF, наличие слабой экспрессии маркера ингибитора апоптоза BCL-2. Учитывая тот факт, что в основе патогенеза миомы матки лежит нарушение механизмов апоптоза, пролиферации и ангиогенеза, течение заболевания и вероятность рецидива напрямую зависят от соотношения данных маркеров. Что же касается остальных параметров, таких как возраст, наследственность, быстрый рост узлов, то данные параметры показали неустойчивые и вариабельные показатели, на основании которых невозможно проследить определенную закономерность. В целом применение данного метода в медицинской практике позволяет выделить наиболее значимые анамнестические факторы в прогнозировании заболевания и является перспективным для дальнейшего изучения различных закономерностей с использованием различных дополнительных факторов.

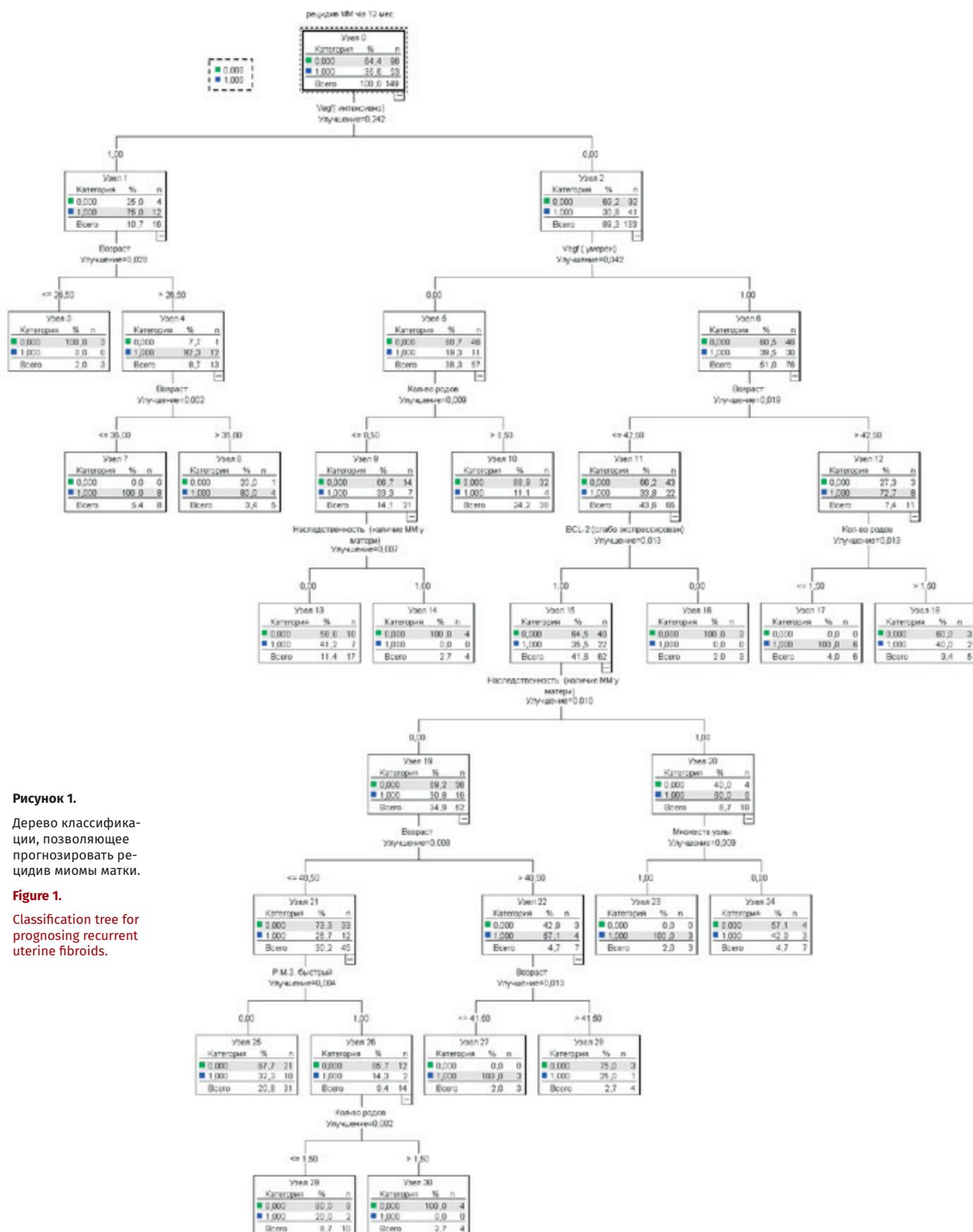


Рисунок 1.

Дерево классификации, позволяющее прогнозировать рецидив миомы матки.

Figure 1.

Classification tree for prognosing recurrent uterine fibroids.

Литература:

- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-1512. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>
- Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000164>
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Артёмук Н.В., Белоцерковцева Л.Д., Беженарь В.Ф., Геворкян М.А., Глухое Е.Ю., Гус А.И., Доброхотова Ю.Э., Жордания Е.И., Зайратьянц О.В., Козаченко А.В., Киселев С.И., Коган Е.А., Кузнецова И.В., Курашвили Ю.Б., Леваков С.А., Малышкина А.И., Мальцева Л.И., Марченко Л.А., Мурватов К.Д., Пестрикова Т.Ю., Попов А.А., Протопопова Н.В., Самойлова А.В., Сонова М.М., Тихомиров А.Л., Ткаченко Л.В., Урумова Л.Т., Филиппов О.С., Хашукоева А.З., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И., Яроцкая Е.Л. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. *Проблемы репродукции*. 2017;23(3):466-515.
- Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):204-217. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251477>
- Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1359-1367. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7076>
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012;12:6. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-12-6>
- Milazzo GN, Catalano A, Badia V, Mallozzi M, Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(12):1789-1804. <https://doi.org/10.1111/jog.13437>
- Llarena N, Falcone T. Does hysterectomy result in better quality of life than myomectomy. *Fertil Steril*. 2020;113(3):549-550. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.020>
- Митичкин А.Е., Доброхотова Ю.Э., Иванников Н.Ю., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Любешкина В.А., Мустафаева Т.Г. Репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки. *Медицинский Совет*. 2019;(7):110-118. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-110-118>
- Лебедев В.А., Давыдов А.И., Пашков В.М. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного возраста. *Трудный пациент*. 2013;11(8-9):14-19.
- Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(4):698-707.e1 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.033>
- Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(2):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.04.051>
- Каминский В.В., Прокопович Е.В. Применение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017;7(2):132-139.
- Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R, Shigeta M, Takaya H, Nakai H, Suzuki A, Tsuji I, Mandai M, Matsumura N. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(2):298-302. <https://doi.org/10.1111/jog.13519>
- Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Каплунов В.А., Наркевич А.Н. Сравнительный анализ эффективности различных видов медикаментозной профилактики рецидива миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, перенесших миомэктомию. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;124(4):77-83.
- Li Q, Zhong J, Yi D, Deng G, Liu Z, Wang W. Assessing the risk of rapid fibroid growth in patients with asymptomatic solitary uterine myoma using a multivariate prediction model. *Ann Transl Med*. 2021;9(5):370.

References

- Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-1512. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>
- Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):2-24. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000164>
- Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13102>
- Adamyan LV, Andreeva EN, Sukhikh GT, Filippov OS, Artymuk NV, Belotserkovtseva LD, Bezhenar' VF, Gevorkyan MA, Glukhoe EYu, Gus AI, Dobrokhotova YuE, Zhordania EI, Zayrat'yants OV, Kozachenko AV, Kiselev SI, Kogan EA, Kuznetsova IV, Kurashvili YuB, Levakov SA, Mal'yshkina AI, Mal'tseva LI, Marchenko LA, Murvatov KD, Pestrikova TYu, Popov AA, Protopopova NV, Samoylova AV, Sonova MM, Tikhomirov AL, Tkachenko LV, Urumova LT, Filippov OS, Khashukoeva AZ, Chernukha GE, Yarmolinskaya MI, Yarotskaya EL. Mioma матки: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2017;23(3):466-515. (In Russ.)
- Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids. *Semin Reprod Med*. 2010;28(3):204-217. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251477>
- Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(11):1359-1367. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7076>
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaeffers M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012;12:6. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-12-6>
- Milazzo GN, Catalano A, Badia V, Mallozzi M, Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(12):1789-1804. <https://doi.org/10.1111/jog.13437>
- Llarena N, Falcone T. Does hysterectomy result in better quality of life than myomectomy. *Fertil Steril*. 2020;113(3):549-550. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.020>
- Mitichkin AE, Dobrokhotova YuE, Ivannikov NYu, Dimitrova VI, Slyusareva OA, Khlynova SA, Lyubeshkina VA, Mustafaeva TG. Reproductive outcomes following surgical removal of uterine fibroids. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(7):110-118 (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-110-118>
- Lebedev VA, Davydov AI, Pashkov VM. Controversial and unsolved treatment and prevention issues of uterine myoma in reproductive age. *Difficult Patient*. 2013;11(8-9):14-19. (In Russ.)
- Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(4):698-707.e1 <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.033>
- Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(2):117-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.04.051>
- Kaminskiy VV, Prokopovich E.V. The use of selective progesterone receptor modulators for the prevention of recurrence after conservative myomectomy. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2017;7(2):132-139. (In Russ.)
- Kotani Y, Tobiume T, Fujishima R, Shigeta M, Takaya H, Nakai H, Suzuki A, Tsuji I, Mandai M, Matsumura N. Recurrence of uterine myoma after myomectomy: Open myomectomy versus laparoscopic myomectomy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(2):298-302. <https://doi.org/10.1111/jog.13519>
- Badmaeva SZH, Tchay VB, Kaplunov VA, Narkevich AN. Comparative analysis of the effectiveness of hysteromyoma relapse medicinal prevention in patients after myomectomy. *Siberian medical review*. 2020;124(4):77-83. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-4-77-83>
- Li Q, Zhong J, Yi D, Deng G, Liu Z, Wang W. Assessing the risk of rapid fibroid growth in patients with asymptomatic solitary uterine myoma using a multivariate prediction model. *Ann Transl Med*. 2021;9(5):370.

Сведения об авторах

Цхай Виталий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-2228-3884

Бадмаева Саяна Жаргаловна, аспирант кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0003-4562-1727

Наркевич Артем Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией медицинской кибернетики и управления в здравоохранении ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0002-1489-5058

Цхай Ирина Ивановна, старший преподаватель кафедры теоретической экономики ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» (660041, Россия, г. Красноярск, пр. Свободный, д. 79).

Вклад в статью: разработка модели.

ORCID: 0000-0002-1264-4706

Михайлова Александра Владимировна, ординатор кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: обзор публикаций по теме статьи.

ORCID: 0000-0002-9656-3267

Статья поступила: 14.05.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Vitaly B. Tskhay, DSc, Professor, Head of the Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2228-3884

Dr. Sayana Zh. Badmaeva, MD, PhD Student, Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0003-4562-1727

Dr. Artem N. Narkevich, DSc, Associate Professor, Head of the Laboratory for Medical Cybernetics and Healthcare Management, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-1489-5058

Dr. Irina I. Tskhay, Senior Lecturer, Department of Theoretical Economics, Siberian Federal University (79, Svobodnyi Prospekt, Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation).

Contribution: developed the predictive model.

ORCID: 0000-0002-1264-4706

Dr. Aleksandra V. Mikhailova, MD, Resident, Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: literature search and analysis.

ORCID: 0000-0002-9656-3267

Received: 14.05.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>

COVID-19 В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ЛЕБЕДЕВА И.Б.^{1*}, ОСИНЦЕВА И.Ю.², БОНДАРЕНКО Т.Е.³, ПЬЯНЗОВА Т.В.¹, БРУСИНА Е.Б.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Кемерово, Россия

²ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический центр им. И.Ф. Копыловой», г. Кемерово, Россия

³ГАУЗ «Кузбасская клиническая инфекционная больница», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить риск заболевания COVID-19 и выявить клинико-эпидемиологические особенности в популяции больных туберкулезом.

Материалы и методы. В период с 13.03.2020 г. (дата появления первого пациента с COVID-19) по 31.12.2020 г. изучена заболеваемость COVID-19 и реализованный риск инфекции в различных группах населения Кемеровской области–Кузбасса. Группу наблюдения составили 3929 больных туберкулезом, из которых к окончанию исследования COVID-19 заболело 113 человек. В группе сравнения (лица, не болеющие на момент исследования туберкулезом) COVID-19 заболело 25774 человек. Для изучения особенностей влияния туберкулеза на клиническое течение COVID-19 среди пациентов с коронавирусной инфекцией методом случайной выборки по принципу связанных пар и равной медианы возраста были сформированы группа наблюдения (I, больные COVID-19 и туберкулезом, n=71), группа сравнения (II, n=71), которую составили пациенты с COVID-19 без туберкулеза. При поступлении в инфекционное отделение всем пациентам проводились: определение ПНК SARS-CoV-2, исследование общего анализа крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма.

Результаты. Заболеваемость COVID-19 в популяции больных туберкулезом была в 2,96 раза выше, чем среди населения, не болеющего туберкулезом. (2876,05‰ и 971,17‰ соответственно). Выявлены различия в сравниваемых группах по возрасту: в группе больных

туберкулезом самая высокая заболеваемость COVID-19 зарегистрирована у лиц 18–29 лет и 65 и старше. Гендерные различия между группами были значимы. В группе больных туберкулезом в 1,4 раза чаще болели мужчины, в группе сравнения в 1,3 раза чаще болели женщины. Заболевание COVID-19 у больных туберкулезом протекало преимущественно в легкой форме. Вирусная пневмония развивалась в 9,2 раза реже, оксигенотерапия потребовалась только в 1,41% случаев (16,9% в группе сравнения), необходимость в антибиотикотерапии была в 11,8 раза реже. В группе больных туберкулезом гипертермия, кашель и слабость встречались значительно реже. Большую роль, чем туберкулез, играли артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий и ожирение, которые в группе сравнения встречались чаще. На этапе поступления в стационар в обеих группах были выражены метаболические нарушения. Нарушение почечного гомеостаза (снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение молярной концентрации креатинина), нейтрофилия, лимфопения выявлены в группе сравнения. Параметр коагуляционного гомеостаза (фибриноген), уровень печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансфераза) были выше в группе больных туберкулезом.

Заключение. Активный туберкулез является фактором, повышающим риск заболевания COVID-19 без влияния на тяжесть инфекционного процесса.

Для цитирования:

Лебедева И.Б., Осинцева И.Ю., Бондаренко Т.Е., Пьянзова Т.В., Брусина Е.Б. COVID-19 в популяции больных туберкулезом: эпидемиологическая и клиническая характеристика. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 71-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>

*Корреспонденцию адресовать:

Лебедева И.Б., 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, e-mail:lib_2008@mail.ru
© Лебедева И.Б. и др.

Ключевые слова: COVID 19, туберкулез, распространенность, факторы риска, коморбидность, гомеостаз.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и

потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

COVID-19 IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL FEATURES

IRINA B. LEBEDEVA^{1**}, IRINA YU. OSINTSEVA², TATIANA E. BONDARENKO³, TATIANA V. PYANZOVA¹, ELENA B. BRUSINA¹

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Kopylova Kuzbass Clinical Phthiopulmonology Center, Kemerovo, Russian Federation

³Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ▶

Abstract

Aim. To study the epidemiological and clinical features of COVID-19 among patients with tuberculosis.

Materials and Methods. We studied the incidence of COVID-19 in various population groups in Kemerovo Region in 2020 (from March, 13 to December, 31). The study cohort consisted of 3929 tuberculosis patients, including 113 with a verified COVID-19 diagnosis. The control cohort included tuberculosis-free subjects with COVID-19 (25,774 individuals). Out of these subjects, we enrolled 71 patients with tuberculosis and 71 age- and gender-matched controls. All patients underwent complete blood count, urinalysis, biochemical analysis, and coagulation testing.

Results. The incidence of COVID-19 in patients with tuberculosis was 2.96-fold higher than in the tuberculosis-free population (2876.05 and 971.17 per 100,000 population, respectively). In patients with tuberculosis, the highest incidence of COVID-19 was recorded in two age categories: from 18 to 29 years and ≥ 65 years of age. In tuberculosis patients, COVID-19 was mostly mild, was characterised by a 9.2-fold lower fre-

quency of pneumonia, 11.8-fold less use of antibiotics, and oxygen therapy was required only in 1.41% of cases in comparison with 16.9% in the tuberculosis-free subjects. In addition, patients with tuberculosis less often suffered from hyperthermia, cough and weakness. Regarding the comorbid conditions, patients with tuberculosis showed lower prevalence of arterial hypertension, chronic heart failure, peripheral artery disease, and obesity. Further, patients with tuberculosis generally had higher glomerular filtration rate and rarely had neutrophilia or lymphopenia when compared with the control individuals with COVID-19, although having higher fibrinogen and aspartate aminotransferase serum levels.

Conclusion. Tuberculosis is a risk factor of COVID-19 but not a predictor of morbidity and mortality from this disease.

Keywords: COVID-19, tuberculosis, prevalence, risk factors, comorbid conditions, homeostasis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Irina B. Lebedeva, Irina Yu. Osintseva, Tatiana E. Bondarenko, Tatiana V. Pyanzova, Elena B. Brusina. COVID-19 in patients with tuberculosis: epidemiological and clinical features. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.).2021;6(3):71-84. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-71-84>

****Corresponding author:**

Dr. Irina B. Lebedeva, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: lib_2008@mail.ru
© Dr. Irina B. Lebedeva et al.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), треть населения в мире инфицирована *Mycobacterium tuberculosis*, около 10 млн человек ежегодно заболевают туберкулезом и почти 2 миллиона умирают [1].

В конце декабря 2019 года случилось событие, повлиявшее на все сферы жизни человечества: в городе Ухань провинции Хубэй центрального Китая у местных жителей, связанных с рынком животных и морепродуктов Хуанань, были зарегистрированы случаи пневмонии неизвестного происхождения. Позднее возбудитель был идентифицирован как SARS-CoV-2, заболевание получило официальное название COVID-19. Через месяц ВОЗ объявила чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение, а 11 марта 2020 г. — пандемию [2].

В настоящее время пандемия COVID-19 угрожает обратить вспять достигнутый к концу 2019 года прогресс в борьбе с туберкулезом [3-6]. По мнению экспертов, COVID-19 может оказать среднесрочное воздействие на число людей, ежегодно заболевающих туберкулезом [7].

Туберкулез, также как и коронавирусная инфекция, преимущественно поражает органы дыхания, что дает повод предполагать взаимное отягчающее влияние этих заболеваний [8]. К настоящему времени особенности эпидемиологии и клиники туберкулеза в сочетании с COVID-19 недостаточно изучены. Данные мета-анализа свидетельствуют о том, что туберкулез может утяжелять течение и ухудшать прогноз COVID-19 [9].

Цель исследования

Изучить риск заболевания COVID-19 и выявить клинико-эпидемиологические особенности в популяции больных туберкулезом.

Материалы и методы

В период с 13.03.2020 г. (дата появления первого пациента с COVID-19) по 31.12.2020 г. изучена заболеваемость COVID-19 и реализованный риск инфекции в различных группах населения Кемеровской области–Кузбасса. На начало исследования никто из участников не был инфицирован SARS-CoV-2. Группа больных туберкулезом – 3929 человек, из которых к окончанию исследования COVID-19 заболе-

ло 113 человек. Из 113 пациентов 87 (77,00%) были больны туберкулезом до установления диагноза COVID-19, у 26 человек (23,00%) оба заболевания были диагностированы одновременно. Для диагностики COVID-19 производилось выделение РНК при помощи соответствующего набора компании Вектор-Бест «РеалБест экстракция 100» (каталожный номер С-8896), обратная транскрипция и детекция продуктов реакции при помощи набора (D-5580, «РеалБест РНК SARS-CoV-2», Вектор-Бест) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad). В группе (2629517 человек), где туберкулез не был выявлен (у взрослых – инструментальными диагностическими исследованиями: рентгенографией органов грудной клетки цифровой или аналоговой, спиральной компьютерной томографией, у детей – иммунодиагностикой (специфическими диагностическими тестами с применением антигенов микобактерий туберкулеза: пробой Манту с 2ТЕ с аллергена туберкулезного очищенного в стандартном разведении (очищенный туберкулин), аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в стандартном разведении (белок CFP-10-ESAT-6 0,2 мкг), заболели COVID-19 25774 человек.

Для изучения особенностей влияния туберкулеза на клиническое течение COVID-19 методом случайной выборки были сформированы группа наблюдения (I), в которую вошел 71 больной туберкулезом, заболевший COVID-19, и группа сравнения (II), которую составил 71 больной COVID-19 без туберкулеза. Включение пациентов в подгруппы осуществлялось из регистра больных COVID-19 по принципу связанных пар и равной медианы возраста (38 и 39 лет) с близким межквартильным интервалом (33–44 года в группе наблюдения (I) и 34–44 года в группе сравнения (II)). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Кемеровского государственного медицинского университета (дата заседания 11 ноября 2020 года, протокол №255/к). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Данные о подгруппах представлены в **таблице 1**.

Таблица 1.

Характеристика под-
групп клинического
наблюдения.

Table 1.

Age and gender of the
study groups.

Характеристика <i>Feature</i>	группа I (больные COVID-19 и туберкулезом) <i>group I</i> <i>COVID-19 with tuberculosis</i>	группа II (больные COVID-19 без туберкулеза) <i>group II</i> <i>COVID-19 without tuberculosis</i>
Общее число пациентов <i>Patients, total</i>	71	71
Средний возраст <i>Age (median ± interquartile range)</i>	39,8 ± 11,3	40,0 ± 11,3
Возраст min-max <i>Age (minimum and maximum values)</i>	17-83	17-84
Мужчины <i>Male gender</i>	58	58
Женщины <i>Female gender</i>	13	13

Клинические формы в группе наблюдения были представлены преимущественно инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких (таблица 2).

Таблица 2.

Характеристика под-
групп клинического
наблюдения.

Table 2.

Age and gender of the
study groups.

Клиническая форма <i>Clinical form</i>	Абсолютное число <i>n</i>	%
Туберкулома легких <i>Pulmonary tuberculoma</i>	7	9,86
Инфильтративный туберкулез легких <i>Infiltrative pulmonary tuberculosis</i>	27	38,03
Диссеминированный туберкулез легких <i>Disseminated tuberculosis</i>	32	45,07
Очаговый туберкулез легких <i>Focal pulmonary tuberculosis</i>	1	1,41
Казеозная пневмония <i>Caseous pneumonia</i>	1	1,41
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких <i>Fibrous cavernous tuberculosis</i>	2	2,81
Цирротический туберкулез легких <i>Cirrhotic pulmonary tuberculosis</i>	1	1,41
Всего <i>Total</i>	71	100

Сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, сахарный диабет и ожирение) были диагностированы согласно соответствующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, разработанных экспертными медицинскими сообществами (European Society of Cardiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Asthma, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, American Diabetes Association и European Association for the Study of Obesity. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали в соответствии с уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Минимальное насыщение крови кислородом (сатурацию)

определяли с помощью портативного пульсоксиметра (пульсоксиметр ARMED YX300).

Лабораторная диагностика в группах проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 и включала параметры системного, почечного и метаболического гомеостаза: определение уровня эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ на автоматизированном гематологическом анализаторе (Medonic M20); определение мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, альбумина, С-реактивного белка (СРБ) – на автоматизированном биохимическом анализаторе (Indiko Plus, Miura). Параметры гемостаза (фибриноген, протромбиновое время (ПТИ)) определяли

на автоматическом анализаторе системы гемостаза (КС 4 Delta). Сравнение показателей в двух группах (I и II) проводилось среди пациентов с благоприятным исходом заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (корпорации Microsoft), GraphPadPrism 8.0.2 для Windows (GraphPadSoftware, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com). Сравнения между двумя группами проводили по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при анализе качественных признаков. В силу недостаточного для оценки нормальности распределения объема выборки данные описывали непараметрическими критериями (медиана и межквартильное расстояние), межгрупповое сравнение проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

Эпидемиологическая характеристика

Эпидемический процесс туберкулеза на территории Кемеровской области–Кузбасса характеризуется высокой интенсивностью проявлений с умеренной тенденцией к снижению (темп снижения за 2015–2020 гг. – 35,10%). Заболеваемость в 2020 году составила 63,90 ‰, превалентность – 149,19 ‰. Заболеваемость COVID-19 – 983,00 ‰, что определило ее 80-е ранговое место среди других 85 субъектов Российской Федерации. Заболеваемость COVID-19 в популяции больных туберкулезом была в 2,96 раза выше, чем среди населения, не болеющего туберкулезом (2876,05 ‰ и 971,17 ‰ соответственно, $p < 0,001$), при этом заболеваемость COVID-19 в группе бактериовыделителей составила 4815,62 ‰, в то время как в группе больных туберкулезом без бактериовыделения – 123,15 на 100 тысяч населения, OR=41,03 [ДИ 10,12–166,28] $p < 0,0001$.

Заболеваемость COVID-19 в группе пациентов, где *Mycobacterium tuberculosis* характеризовалась множественной и широкой лекарственной устойчивостью, была в 1,8 раза ниже, чем у пациентов с чувствительностью возбудителя к противотуберкулезным препаратам (3786,82 ‰ и 6826,34 ‰ соответственно, $p < 0,001$). В группе ВИЧ-инфицированных заболеваемость COVID-19 составила 3088,8 ‰ (рисунок 1).

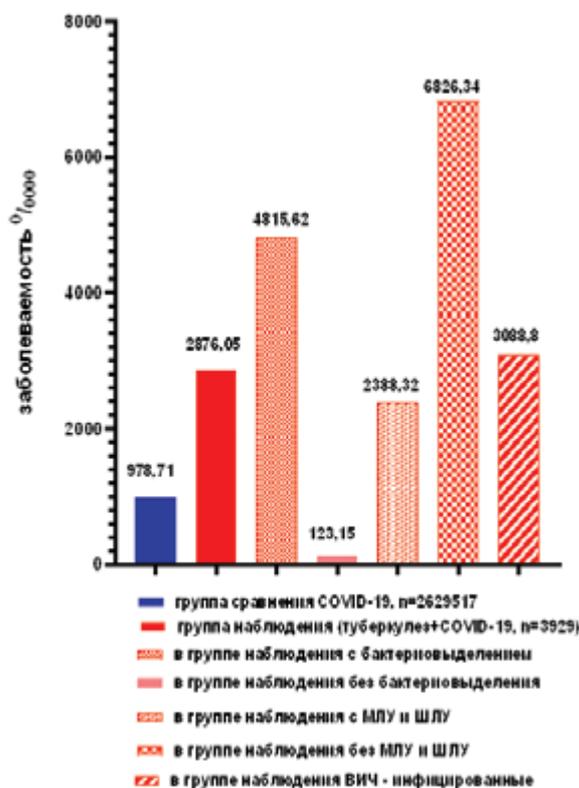


Рисунок 1.

Заболеваемость COVID-19 в группах наблюдения в Кемеровской области–Кузбассе в 2020 году

Figure 1.

Incidence of COVID-19 (per 100,000 population) in patients with and without tuberculosis in Kemerovo Region in 2020

Выявлены различия в сравниваемых группах по возрасту: в группе больных туберкулезом самая высокая заболеваемость COVID-19 зарегистрирована у лиц 18–29 лет и 65 и старше (3404,25 ‰ и 3864,73 ‰ $p < 0,001$), а в группе сравнения – у лиц 50–64 года и 65 и старше (1598,64 ‰ и 1444,44 ‰) (рисунок 2).

Показатель заболеваемости COVID-19 у больных туберкулезом среди неработающих трудоспособного возраста составил 2557,05 ‰, что в 8,45 раза выше, чем в группе работающих (302,44 ‰, $p < 0,001$).

Гендерные различия между группами были значимыми. В группе сравнения женщины болели COVID-19 в 1,3 раза чаще мужчин (1067,21 ‰ и 858,08 ‰, $p < 0,001$). В группе больных туберкулезом COVID-19 в 1,4 раза встречался чаще у мужчин 3139,66 ‰, чем у женщин 2245,25 ‰ (рисунок 3). Во всех случаях рассчитывались стратифицированные показатели.

Клиническая характеристика

В группе больных туберкулезом (группа I) COVID-19 сопровождался развитием пневмонии только в 9,86% случаев, кислородная поддержка потребовалась лишь одному пациен-

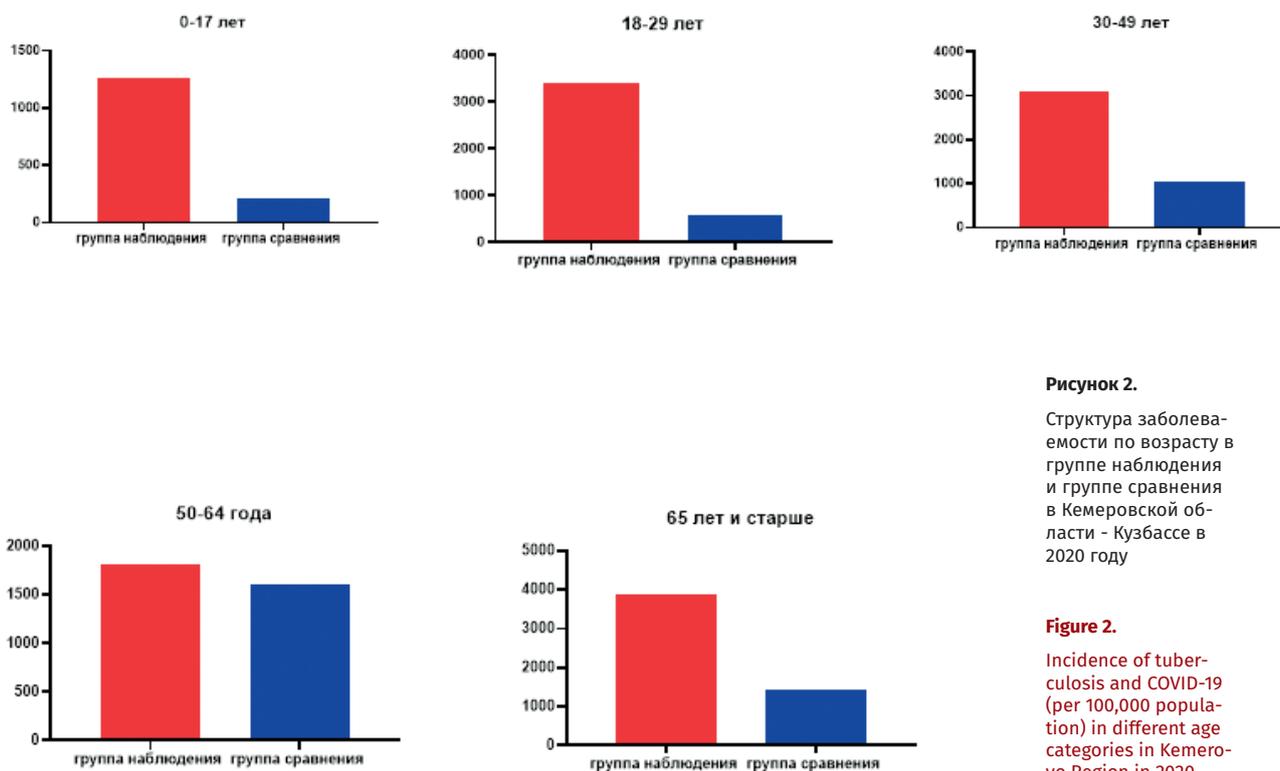


Рисунок 2.

Структура заболеваемости по возрасту в группе наблюдения и группе сравнения в Кемеровской области - Кузбассе в 2020 году

Figure 2.

Incidence of tuberculosis and COVID-19 (per 100,000 population) in different age categories in Kemerovo Region in 2020

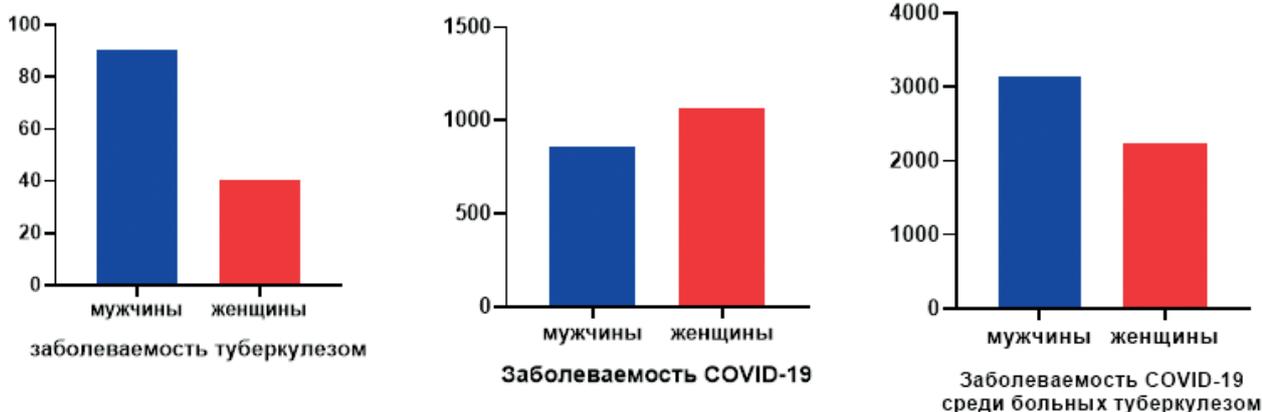


Рисунок 3.

Структура заболеваемости туберкулезом и COVID-19 мужчин и женщин в Кемеровской области - Кузбассе в 2020 году

Figure 3.

Incidence of tuberculosis and COVID-19 (per 100,000 population) in men and women in the Kemerovo Region in 2020

ту (1,41%), а антибиотикотерапия¹ – 5 (7,04%), **таблица 3.**

Различия были выявлены и в клинических проявлениях COVID-19.

В группе больных туберкулезом гипертермия, кашель, слабость, встречались достоверно реже (**таблица 4**).

¹ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»

Анализ коморбидного статуса выявил значимые различия в группе сравнения по сердечно-сосудистой коморбидности (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий) и ожирению (**таблица 5**).

В обеих изучаемых группах было выявлено существенное превышение уровня С-реактивного белка и протромбинового времени, но различия по данному параметру в группе на-

	Группа I COVID-19 with tuberculosis n = 71		Группа II COVID-19 without tuberculosis n = 71		p
	n	%	n	%	
Вирусная пневмония <i>Viral pneumonia</i>	7	9,86	64	90,14	<0,001
Оксигенотерапия <i>Oxygen therapy</i>	1	1,41	12	16,90	0,004
Антибиотикотерапия <i>Antibiotic therapy</i>	5	7,04	59	83,09	<0,001

Таблица 3.

Тяжесть клинического течения в группе сравнения.

Table 3.

Severity of the clinical course in the study groups.

Клинические проявления <i>Clinical manifestations</i>	COVID-19 with tuberculosis n = 71		COVID-19 without tuberculosis n = 71		p
	n	%	n	%	
Кашель <i>Cough</i>	17	23,94	46	64,78	<0,001
Одышка <i>Dyspnea</i>	10	14,08	17	23,94	0,200
Аносмия <i>Anosmia</i>	6	8,45	14	19,72	0,092
Озноб <i>Chills</i>	8	11,27	3	4,22	0,210
Головная боль <i>Headache</i>	10	14,08	4	5,63	0,160
Головокружение <i>Dizziness</i>	2	2,81	1	1,41	1,000
Слабость <i>Weakness</i>	28	39,44	62	87,32	<0,001
Тошнота <i>Nausea</i>	4	5,63	2	10,75	0,677
Диарея <i>Diarrhea</i>	1	1,41	1	1,41	0,477
Повышение температуры <i>Hyperthermia</i>	27	38,03	41	57,75	0,029

Таблица 4.

Клинические симптомы COVID-19 в группах наблюдения.

Table 4.

Clinical symptoms of COVID-19 in the study groups.

Коморбидные патологии <i>Comorbid conditions</i>	COVID-19 with tuberculosis n = 71		COVID-19 without tuberculosis n = 71		p
	n	%	n	%	
Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность <i>Arterial hypertension, chronic heart failure</i>	2	2,82	15	21,12	0,002
Острое нарушение мозгового кровообращения <i>Stroke</i>	1	1,41	2	2,82	1,000
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	0		1	1,41	
Хроническая обструктивная болезнь легких (средней или тяжелой степени тяжести), бронхиальная астма <i>Moderate to severe chronic obstructive lung disease or asthma</i>	1	1,41	5	7,04	0,211
Ожирение <i>Obesity</i>	1	1,41	8	11,27	0,039

Таблица 5.

Коморбидные патологии включенных в исследование пациентов.

Table 5.

Comorbid conditions of the patients included in the study.

Рисунок 4.

Параметры гемостаза, медиатора воспаления и общего белка в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы

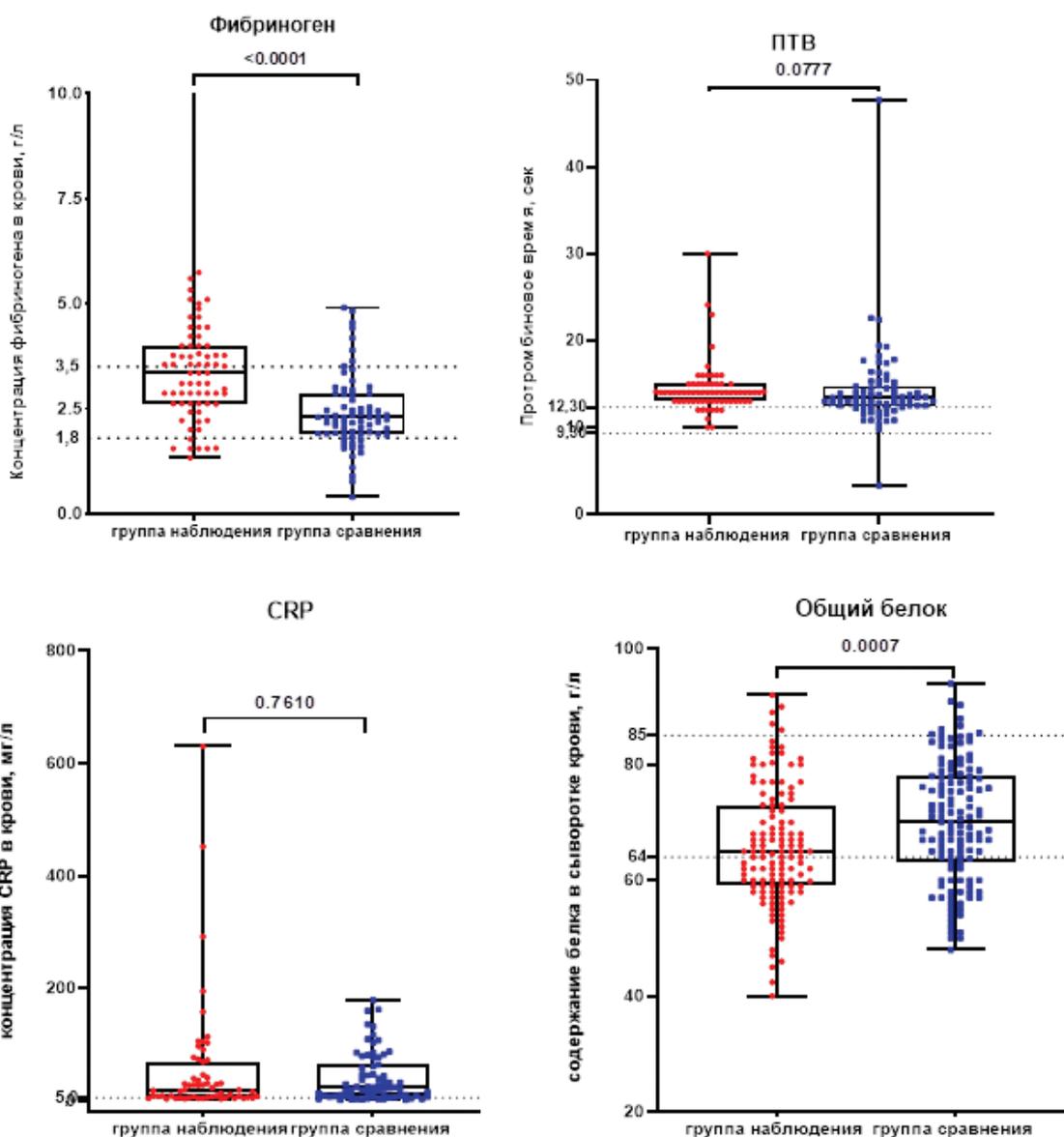


Figure 4.

Parameters of haemostasis, inflammatory mediators, and total protein in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted lines reflect the upper and lower boundaries of physiological values. In the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper limit of the physiological range.

блюдения и группе сравнения не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Анализ параметров коагуляционного гомеостаза выявил повышение концентрации фибриногена в группе наблюдения ($p < 0,0001$) (рисунок 4).

При оценке уровней маркеров повреждения печени в группе наблюдения и группе сравнения различий выявлено не было по уровню общего билирубина ($p = 0,05$), превышение границ нормы наблюдалось только в единичных случаях. При изучении уровней трансаминаз в сравниваемых группах статистически значимые различия выявлены в группе наблюдения по аспаратаминотрансферазе ($p < 0,05$) (рисунок 5).

Анализ параметров почечного гомеостаза выявил повышение молярной концентрации креатинина и снижение скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ) в группе сравнения ($p < 0,0001$) (рисунок 6).

При изучении параметров системного гомеостаза с целью оценки интенсивности системного воспаления были определены параметры гемограммы. В сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий в отношении абсолютного количества лейкоцитов, но при этом у пациентов из группы сравнения были более выражены нейтрофилия и лимфопения ($p < 0,0001$). Различий в процентном содержании моноцитов в крови выявлено не было. Гендерного различия параметров системного гомеостаза выявлено не было (рисунок 7).

Обсуждение

Согласно нашему наблюдению, популя-

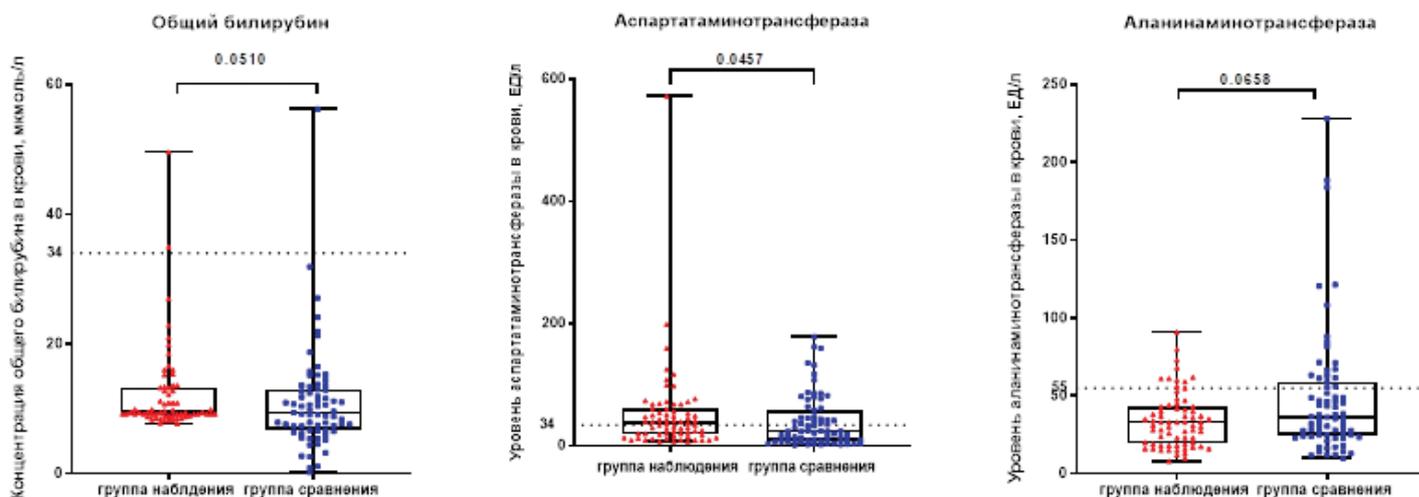


Рисунок 5.

Уровни трансаминаз и общего билирубина в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирная линия на графике отражают верхнюю границу нормы.

Figure 5.

Levels of transaminases and total bilirubin in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted line on the graph reflects the upper limit of the physiological range.

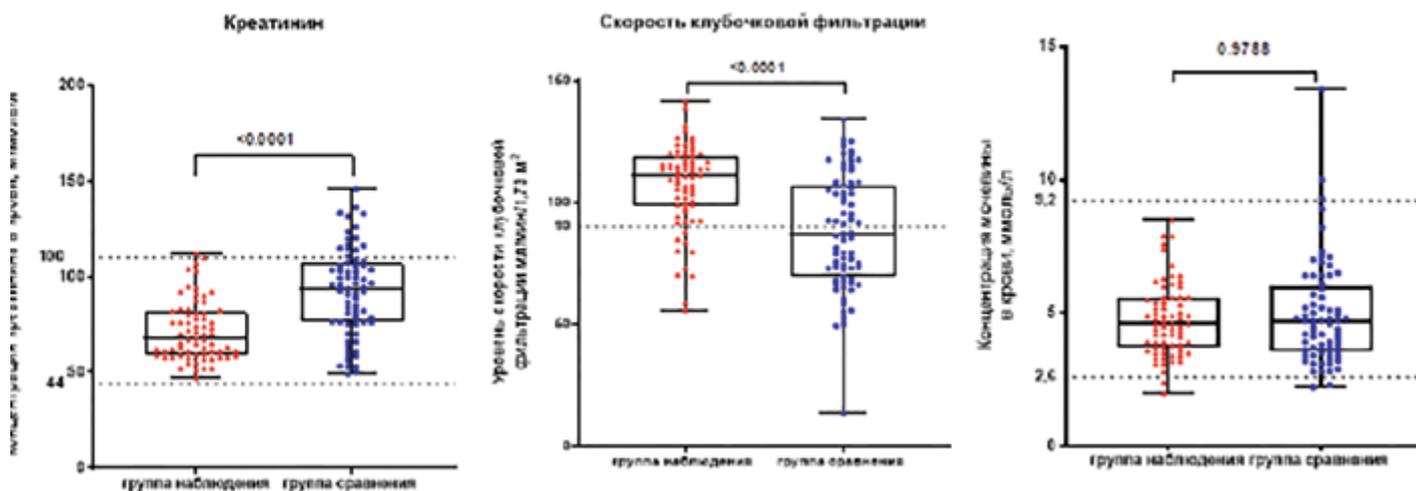


Рисунок 6.

Параметры почечного гомеостаза в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 6.

Parameters of kidney homeostasis in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted lines reflect the upper and lower boundaries of physiological values. In the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper limit of the physiological range.

ция больных туберкулезом людей имеет почти трехкратно более высокий риск заболеть COVID-19, чем популяция людей без туберкулеза (OR=2,96 95% ДИ [2,35-3,40]). К настоящему времени имеются немногочисленные косвенные сведения о частоте COVID-19 у больных с туберкулезом. В первом когортном исследовании, включившем 49 пациентов с активным туберкулезом и COVID-19, M. Tadolini et al. предположили, что COVID-19 может по-

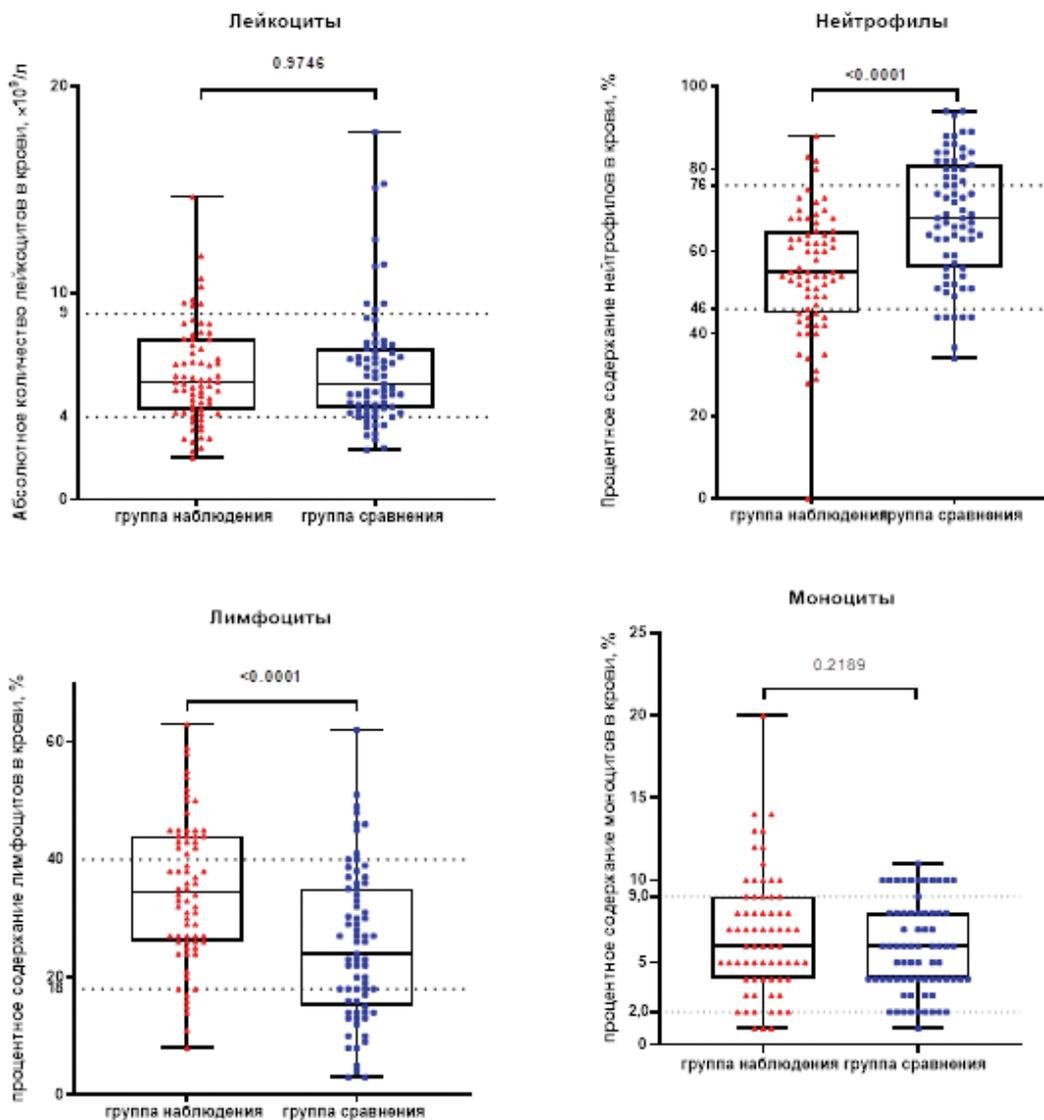
высить риск развития туберкулеза, однако риск COVID-19 в популяции больных туберкулезом не оценивали [10]. Inoue et al., исследуя связь между эпидемиями туберкулеза прошлого и COVID-19, приходят к выводу, что в странах, где ранее были эпидемии туберкулеза, распространенность COVID-19 была ниже [11]. Найденный нами факт более высокого риска заболевания COVID-19 может быть обусловлен длительным периодом госпитализации у этих

Рисунок 7.

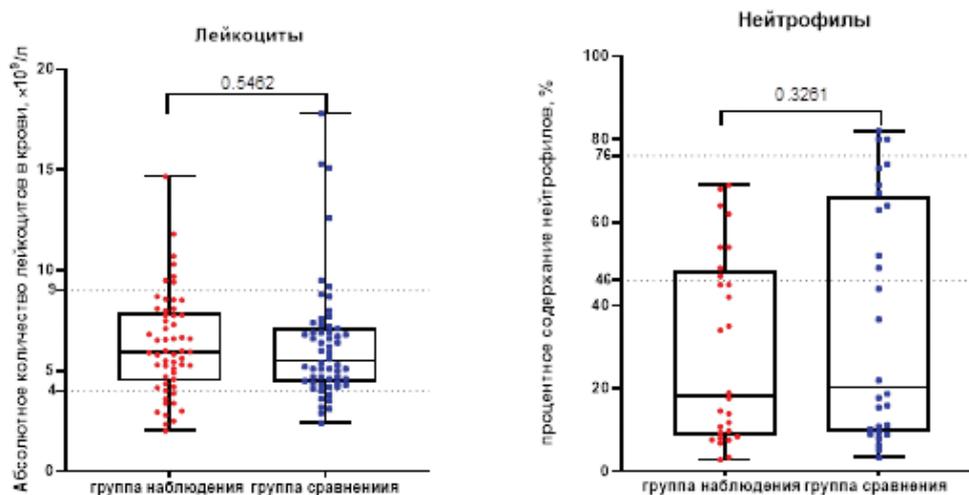
Параметры системного гомеостаза в группе наблюдения и группе сравнения. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения p приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений.

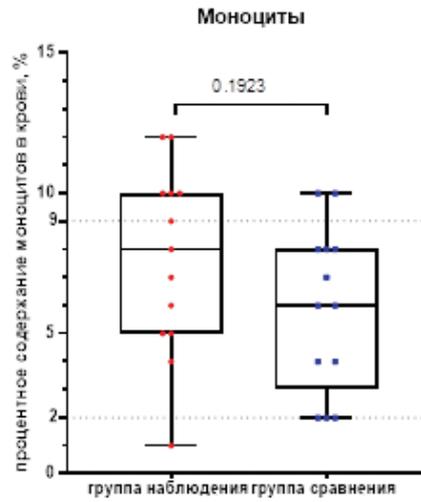
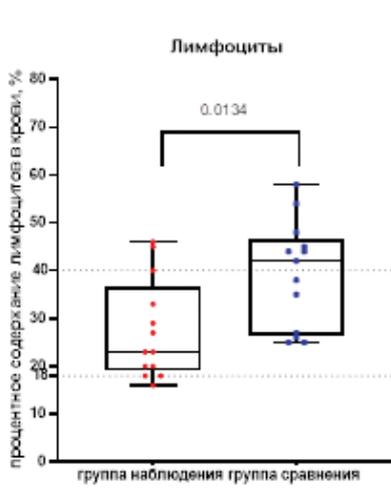
Figure 7.

Parameters of systemic homeostasis in the study groups. Each dot represents a measurement from one patient. Mann-Whitney U-test, p values are provided above the graphs. The dotted lines reflect the upper and lower boundaries of physiological values.

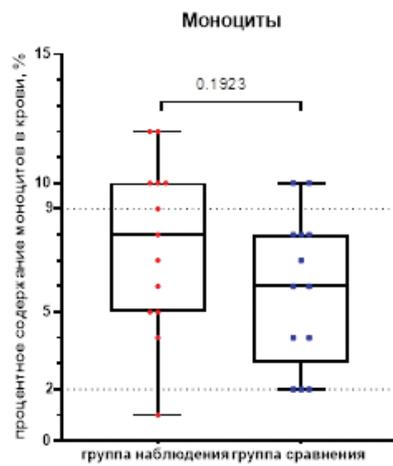
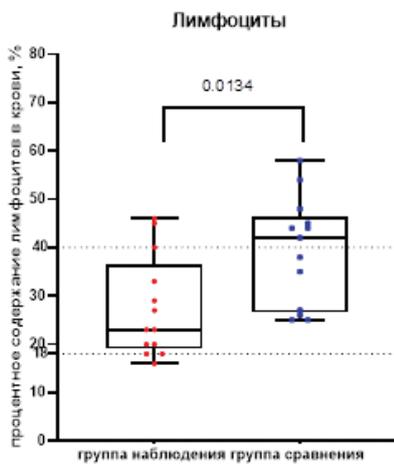
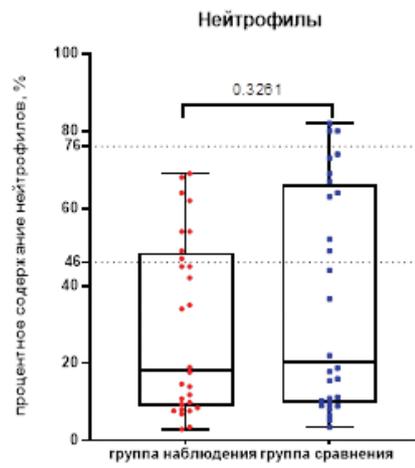
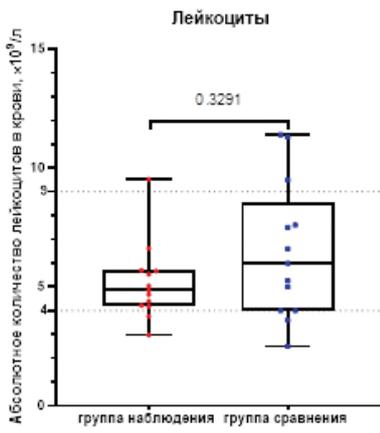


Мужчины





Женщины



пациентов и большим риском внутрибольничного инфицирования. С другой стороны, низкий социальный статус определенной части больных туберкулезом (реализованный риск заболевания COVID-19 в 8,45 раза выше в группе неработающих трудоспособного возраста с туберкулезом в сравнении с работающими), ассоциация с ВИЧ-инфекцией, несомненно, вносят вклад в высокий риск инфицирования.

Самый высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 (OR=41) выявлен у бактериовыделителей *Mycobacterium tuberculosis*, что, вероятно, связано с состоянием иммунной системы в период активной инфекции. Требуют дополнительного исследования причины более низкого риска инфицирования у пациентов с множественной и лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*. Однако, по мнению исследователей, у больных с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis*, можно ожидать более высоких показателей смертности [12]. Как и в основной популяции, среди популяции больных туберкулезом чаще болели лица старших возрастных групп, что согласуется с исследованиями других авторов. Так, исследования Visca D et al. свидетельствуют о том, что у пожилых людей старше 70 лет с сопутствующими заболеваниями с большей вероятностью присоединится COVID-19, а у людей с туберкулезом, ко-инфекцией ТБ-ВИЧ или хроническим заболеванием легких, кроме того, с большей вероятностью разовьются тяжелые последствия в отдаленной перспективе [13]. При проведении одноцентрового исследования авторы пришли к выводу, что среди больных туберкулезом наиболее подвержены COVID-19 возрастная группа от 18 до 60 лет (86%), чаще заболевают мужчины (71,2%) [14]. В нашем исследовании заболеваемость COVID-19 в группе больных туберкулезом 18-29 лет была также высока, как и в группе старше 65 лет (3404,25%₀₀₀₀). Исследователи считают, что женщины менее восприимчивы к вирусной инфекции, чем мужчины, возможно, из-за защиты X-хромосомы и половых гормонов, которые играют важную роль во врожденном и адаптивном иммунитете [15]. В нашем исследовании в группе больных туберкулезом COVID-19 в 1,4 раза встречался чаще у мужчин, чем у женщин. В группе сравнения женщины болели COVID-19 в 1,3 раза чаще мужчин.

Интересен тот факт, что заболевание COVID-19 у больных туберкулезом протекало преимущественно в легкой форме (90,14% слу-

чаев). Вирусная пневмония развивалась в 9,2 раза реже ($p < 0,001$), оксигенотерапия потребовалась только в 1,41% случаев (16,9% в группе сравнения), необходимость в антибиотикотерапии была в 11,8 раза реже ($p < 0,001$). Значительно большую роль, чем туберкулез, играли такие факторы, как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий и ожирение, которые в группе сравнения встречались существенно чаще. Данные по коморбидности согласуются с исследованиями других авторов [16–17].

Проведенное исследование показало выраженность метаболических нарушений у пациентов с COVID-19 в обеих группах на этапе поступления в стационар. Изменения почечного гомеостаза (креатинин и скорость клубочковой фильтрации) были более выражены в группе сравнения ($p < 0,0001$), что обусловлено коморбидностью в этой группе.

При оценке параметров системного гомеостаза в группе сравнения выявлена выраженная нейтрофилия и лимфопения ($p < 0,0001$).

Параметры коагуляционного гомеостаза различались между группами по фибриногену ($p < 0,0001$), и были выше в группе наблюдения. Уровни печеночных трансаминаз различались по аспартатаминотрансферазе ($p < 0,005$) и также были выше в группе наблюдения, что может быть следствием синдрома системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, а также гепатотоксическим влиянием противотуберкулезной терапии. В то же время, проведенный метаанализ Y. Gao et al. показал, что туберкулез не был связан с повышенным риском смертности у пациентов с COVID-19 (OR = 1,40, 95% ДИ: от 0,10 до 18,93, $P = 0,80$; $I^2 = 31%$) [18].

Заключение

Активный туберкулез является фактором, повышающим риск развития COVID-19: заболеваемость COVID-19 среди больных туберкулезом в 2,95 раза превышает аналогичный показатель среди населения региона в целом.

Риск заболевания COVID-19 в 1,4 раза был выше у мужчин, существенно возрастал в возрасте 18–29 лет (3404,25 на 100 тысяч населения) и в группе лиц 65 и старше (3864,73 на 100 тысяч населения), в группе бактериовыделителей был в 41 раз выше, чем у больных туберкулезом без бактериовыделения. Клиническое

течение COVID-19 у больных туберкулезом характеризовалось преимущественно легкими формами (90,14% случаев), с меньшим реализованным риском развития вирусной пневмонии (в 9,2 раза), чем в основной популяции и значительно меньшей частотой потребности в кислородотерапии (1,41% случаев). Выявленные

различия показателей гомеостаза были обусловлены коморбидностью в группе сравнения и туберкулезным процессом как основным заболеванием. Подтверждено влияние на тяжесть течения COVID-19 таких факторов риска, как гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, ожирение.

Литература:

1. WHO. *Global tuberculosis report 2020*. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> Accessed: 31 July, 2021.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
3. Adepoju P. Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e319-e320. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0)
4. Amimo F, Lambert B, Magit A. What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control? *Trop Med Health*. 2020;48:32. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00219-6>
5. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1>
6. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, Chiang CY, Chee CBE, Migliori GB. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(5):544-545. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151>
7. Chen H, Zhang K. Insight into the impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis burden in China. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2002710. <https://doi.org/10.1183/13993003.02710-2020>
8. Wenzhong liu, hualan L. *COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism*. ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020. Available at: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74fa50f50db305139743d>. Accessed: 31 July, 2021.
9. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
10. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alfenaar JW, Andréjak C, Bachez P, Bart PA, Belilovski E, Cardoso-Landivar J, Centis R, D'Ambrosio L, Luiza De Souza-Galvão M, Dominguez-Castellano A, Dourmane S, Fréchet Jachym M, Froissart A, Giacomet V, Goletti D, Grard S, Gualano G, Izadifar A, Le Du D, Marín Royo M, Mazza-Stalder J, Motta I, Ong CWM, Palmieri F, Rivière F, Rodrigo T, Silva DR, Sánchez-Montalvá A, Saporiti M, Scarpellini P, Schlemmer F, Spanevello A, Sumarokova E, Taberner E, Tambyah PA, Tiberi S, Torre A, Visca D, Zabaleta Murguiondo M, Sotgiu G, Migliori GB. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
11. Inoue K, Kashima S. Association of the past epidemic of Mycobacterium tuberculosis with mortality and incidence of COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253169>
12. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Aroora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
13. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, Mueller J, Mueller P, Duarte R, Dalcolmo M, Sotgiu G, Migliori GB, Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology*. 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
14. Зубань О.Н., Решетников М.Н., Устинов А.В. COVID-19 у больных туберкулезом: одноцентровое исследование. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020;4:58-63.
15. Freites Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, Colomer JJ, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Abasolo L. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1393-1399. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217984>
16. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., Зулькарнаев А.Б., Лучихина Е.Л., Макарова И.В., Семенов Д.Ю. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):1-10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
17. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
18. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>

References:

1. WHO. *Global tuberculosis report 2020*. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> Accessed: 31 July, 2021.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
3. Adepoju P. Tuberculosis and HIV responses threatened by COVID-19. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e319-e320. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30109-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30109-0)
4. Amimo F, Lambert B, Magit A. What does the COVID-19 pandemic mean for HIV, tuberculosis, and malaria control? *Trop Med Health*. 2020;48:32. <https://doi.org/10.1186/s41182-020-00219-6>
5. Togun T, Kampmann B, Stoker NG, Lipman M. Anticipating the impact of the COVID-19 pandemic on TB patients and TB control programmes. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00363-1>
6. Dara M, Sotgiu G, Reichler MR, Chiang CY, Chee CBE, Migliori GB. New diseases and old threats: lessons from tuberculosis for the COVID-19 response. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(5):544-545. <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0151>
7. Chen H, Zhang K. Insight into the impact of the COVID-19 epidemic on tuberculosis burden in China. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2002710. <https://doi.org/10.1183/13993003.02710-2020>
8. Wenzhong liu, Hualan L. *COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism*. ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020. Available at: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74fa50f50db305139743d>. Accessed: 31 July, 2021.

9. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>
10. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, Blanc FX, Borisov S, Alffenaar JW, Andréjak C, Bachez P, Bart PA, Belilovski E, Cardoso-Landivar J, Centis R, D'Ambrosio L, Luiza De Souza-Galvão M, Dominguez-Castellano A, Dourmane S, Fréchet Jachym M, Froissart A, Giacomet V, Goletti D, Grard S, Gualano G, Izadifar A, Le Du D, Marín Royo M, Mazza-Stalder J, Motta I, Ong CWM, Palmieri F, Rivièrè F, Rodrigo T, Silva DR, Sánchez-Montalvá A, Saporiti M, Scarpellini P, Schlemmer F, Spanevello A, Sumarokova E, Taber-nero E, Tambyah PA, Tiberi S, Torre A, Visca D, Zabaleta Murguiondo M, Sot-giu G, Migliori GB. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001398. <https://doi.org/10.1183/13993003.01398-2020>
11. Inoue K, Kashima S. Association of the past epidemic of Mycobacterium tuberculosis with mortality and incidence of COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253169>
12. Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Aroora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
13. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, Centis R, D'Ambrosio L, Chen B, Mueller J, Mueller P, Duarte R, Dalcolmo M, Sotgiu G, Migliori GB, Goletti D. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021;27(2):151-165. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
14. Zuban ON, Reshetnikov MN, Ustinov AV. Covid-19 in tuberculosis patients: single case center experience. *Tuberkulez i sotsial'no-zhivaya zabolevaniya.* 2020;4:58-63.
15. Freitas Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodriguez-Rodriguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, Colomer JI, Jover JA, Fernandez-Gutierrez B, Abasolo L. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1393-1399. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217984>
16. Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EYU, Zulkarnaev AB, Luchikhina EL, Makarova IV, Semenov DYU. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: The treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow region. *Almanac of clinical medicine.* 2020;48(S1):1-10. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-040>
17. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Ab-osalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
18. Gao Y, Liu M, Chen Y, Shi S, Geng J, Tian J. Association between tuberculosis and COVID-19 severity and mortality: A rapid systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):194-196. <https://doi.org/10.1002/jmv.26311>

Сведения об авторах

Лебедева Ирина Борисовна, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: сбор и анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3848-9206

Осинцева Ирина Юрьевна, главный врач ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический центр им. И.Ф. Копыловой» (650036, Россия, г. Кемерово, пр. Химиков, д. 5).

Вклад в статью: сбор и анализ данных.

ORCID: 0000-0002-7427-1693

Бондаренко Татьяна Евгеньевна, заместитель главного врача ГАУЗ «Кузбасская клиническая инфекционная больница» (650036, Россия, г. Кемерово, ул. Волгоградская, д. 43б).

Вклад в статью: сбор и анализ данных.

ORCID: 0000-0001-5274-1407

Пьянзова Татьяна Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фтизиатрии, проректор по научной и лечебной работе ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: анализ результатов клинических исследований, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-4854-5734

Брусина Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Статья поступила: 02.08.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina B. Lebedeva, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3848-9206

Dr. Irina Yu. Osintseva, MD, Head of the Kopylova Kuzbass Clinical Phthisiopulmonology Center (5, Khimikov Prospekt, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-7427-1693

Dr. Tatyana E. Bondarenko, MD, Deputy Chief Physician, Kuzbass Clinical Infectious Diseases Hospital (43B, Volgogradskaya Street, Kemerovo, 650036, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0001-5274-1407

Prof. Tatiana V. Pyanzova, MD, DSc, Head of the Department of Phthisiology, Deputy Chief Executive Officer for Research and Clinical Expertise, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-4854-5734

Prof. Elena B. Brusina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed a data analysis.

ORCID: 0000-0002-8616-3227

Received: 02.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-1-85-93>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОПЛАЗМЕННЫХ ПНЕВМОНИЙ

КОШКАРИНА Е.А.^{1*}, СТРАЖНОВА О.А.², ШАРАБАКИНА М.А.³, ЧЕКАНИНА О.М.¹, КРАСНОВ В.В.^{1,4}, ЗУБАРОВ П.Г.⁵,
КОВАЛИШЕНА О.В.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, Россия

²Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области», г. Нижний Новгород, Россия

³Управление Федеральной службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Нижегородской области, г. Нижний Новгород, Россия

⁴ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница №8», г. Нижний Новгород, Россия

⁵ГБУЗ НО «Инфекционная больница №23», г. Нижний Новгород, Россия

Резюме

Цель. Комплексная оценка проявлений эпидемического процесса внебольничных пневмоний (ВП) микоплазменной этиологии в Приволжском федеральном округе и Нижегородской области.

Материалы и методы. В исследовании применялись эпидемиологические, микробиологические и статистические методы исследования.

Ретроспективно проанализированы статистические отчетные формы и электронные базы данных за 2012–2019 гг. (443 случая микоплазменных пневмоний). Оперативный эпидемиологический анализ включал эпидемиологическое обследование очагов с групповой и вспышечной заболеваемостью (349 очагов и 4 крупные вспышки ВП). В 2020 году в рамках проспективного наблюдения оценена этиологическая структура ВП у госпитализированных пациентов всех возрастов с рентгенологически подтвержденной пневмонией (96 детей – от 1 месяца до 17 лет и 56 взрослых старше 18 лет). В 2021 году проведено микробиологическое исследование носительства ведущих этиологических патогенов в носоглотке среди здорового населения (325).

Результаты. Установлено, что среднемноголетняя заболеваемость микоплазменными пневмониями на территории Нижегородской области за 2012–2019 гг. составила $3,4 \frac{0}{0000}$ [95%ДИ 0,3-6,5] ($p < 0,001$) с выраженной тенденцией к

росту (температура среднегодового прироста 27%). По официальным данным, этиология ВП по Нижегородской области за 2019 г. была установлена в $25,81 \pm 0,7\%$ среди всех зарегистрированных случаев, на долю *Mycoplasma pneumoniae* приходилось $8 \pm 0,43\%$, что составило $56,72 \pm 2,53\%$ от всех этиологически расшифрованных ВП. По результатам проспективного наблюдения за детьми, госпитализированными в медицинские организации с диагнозом ВП, этиология была расшифрована у $93,1 \pm 2,5\%$, из них на долю *Mycoplasma pneumoniae* приходится $13,8 \pm 3,5\%$ (что составило $14,6 \pm 3,74\%$ из всех ВП). *Mycoplasma pneumoniae* также была выявлена в ассоциации с *Streptococcus pneumoniae* в $10,3 \pm 3,1\%$ (что составило $11,23 \pm 3,34\%$ из всех ВП). У взрослых пациентов *Mycoplasma pneumoniae* не была обнаружена. Определена крайне низкая распространенность носительства *Mycoplasma pneumoniae* среди взрослых и детей – 4 и 0,87 на 100 обследованных человек соответственно.

Заключение. Современная эпидемиологическая ситуация на территории Нижегородской области в отношении ВП характеризуется увеличением роли *Mycoplasma pneumoniae* в общей этиологической структуре ВП, выраженным ростом заболеваемости МП. На уровне округа отмечается низкая выявляемость МП по субъектам и территориальная неравномерность распределения заболеваемости.

Для цитирования:

Кошкарина Е.А., Стражнова О.А., Шарабакина М.А., Чеканина О.М., Краснов В.В., Зубаров П.Г., Ковалишена О.В. Эпидемиологические особенности микоплазменных пневмоний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 85-93. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-85-93>

*Корреспонденцию адресовать:

Кошкарина Евгения Андреевна, 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, E-mail: evgesha-art1990@mail.ru © Кошкарина Е.А. и др.

Ключевые слова: микоплазменные пневмонии, заболеваемость, этиологическая структура, лабораторная диагностика.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и по-

тенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COMMUNITY-ACQUIRED MYCOPLASMA PNEUMONIA

EVGENIA A. KOSHKARINA¹ **, OLGA A. STRAZHNOVA², MARINA A. SHARABAKINA³, OKSANA M. CHEKANINA¹, VIKTOR V. KRASNOV^{1,4}, PETR G. ZUBAROV⁵, OLGA V. KOVALISHENA¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

²Center of Hygiene and Epidemiology in the Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Well-Being in the Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁴Children's Infectious Diseases Hospital #8, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁵Infectious Diseases Hospital #23, Nizhny Novgorod, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To analyse an epidemic process of community-acquired mycoplasma pneumonia in the Volga Federal District and the Nizhny Novgorod Region.

Materials and Methods. We retrospectively analysed statistical reporting forms and electronic databases for 2012-2019 which included 443 cases of community-acquired mycoplasma pneumonia (349 foci and 4 outbreaks). In 2020, we assessed aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients of all ages who were diagnosed with a radiologically confirmed pneumonia (152 cases). In 2021, we carried out a microbiological study of pneumonia-causing pathogens in the nasopharynx among the healthy population (325 cases).

Results. Average long-term incidence of community-acquired pneumonia in Nizhny Novgorod Region for 2012-2019 was 3.4 per 100,000 population (95% CI = 0.3-6.5, $p < 0.001$), with a pronounced upward trend. In general, the

aetiology of community-acquired pneumonia in the Nizhny Novgorod Region in 2019 was established at $25.81 \pm 0.7\%$ cases. *M. pneumoniae* accounted for $8.00 \pm 0.43\%$ cases ($56.72 \pm 2.53\%$) of all aetiologically defined community-acquired pneumonias. In children, the aetiology was determined in $93.1 \pm 2.5\%$ cases, of which *M. pneumoniae* accounted for $13.8 \pm 3.5\%$ cases ($14.6 \pm 3.74\%$ of all community-acquired pneumonias).

Conclusion. Mycoplasma pneumonia is responsible for a significant proportion of all community-acquired pneumonias in Nizhny Novgorod Region. Notably, there is a low detection rate of mycoplasma pneumonia in certain territories that might explain an uneven distribution of associated morbidity.

Keywords: mycoplasma pneumonia, morbidity, aetiology, laboratory diagnostics.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Evgenia A. Koshkarina, Olga A. Strazhnova, Marina A. Sharabakina, Oksana M. Chekanina, Viktor V. Krasnov, Petr G. Zubarov, Olga V. Kovalishena. Epidemiological features of community-acquired mycoplasma pneumonia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 85-93. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-85-93>

**Corresponding author:

Dr. Evgenia A. Koshkarina, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation, E-mail: evgesha-art1990@mail.ru
© Dr. Evgenia A. Koshkarina et al.

Введение

В настоящее время мировой медико-социальной проблемой остаётся высокий уровень заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) как среди взрослого населения, так и среди детей [1,2]. Особого внимания требуют ВП, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, на долю которых приходится от 8 до 25% всех случаев заболевания (в отдельных исследованиях до 60%) [3–8].

Респираторный микоплазмоз регистрируется в течение всего года с максимальным подъемом заболеваемости в осенне-зимний период и не имеет средств специфической профилактики [9,10]. Эпидемический подъем заболеваемости респираторным микоплазмозом наблюдается в разных странах с интервалами 3–7 лет [11–13]. Передача *Mycoplasma pneumoniae* происходит при тесном, личном контакте между людьми, пребывающими в закрытых и полужакрытых коллективах, как правило, в детском саду, школе либо в других детских учреждениях [14]. При этом эпидемический процесс может проявляться как спорадическими случаями, так и вспышками [15].

Несмотря на рост эпидемической значимости ВП микоплазменной этиологии, недостаточно данных о заболеваемости микоплазменными пневмониями (МП) и других проявлениях эпидемического процесса, распространенности носительства *Mycoplasma pneumoniae* в популяции в целом и среди различных групп населения. Увеличение роли *Mycoplasma pneumoniae* в общей этиологической структуре ВП, рост заболеваемости МП и возникновение вспышек в организованных коллективах требуют более углубленного изучения эпидемиологии и клинических проявлений МП.

Цель исследования

Комплексная оценка проявлений эпидемического процесса внебольничных пневмоний микоплазменной этиологии в Приволжском федеральном округе и Нижегородской области.

Материалы и методы

Для определения проявлений эпидемического процесса ВП микоплазменной этиологии населения Нижегородской области и Приволжского федерального округа (ПФО) применялись стандартные методики проведения ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости. Были проанализированы статисти-

ческие отчетные формы за 8 лет (с 2012 по 2019 гг.) и электронные базы данных – электронный эпидемиологический атлас ПФО, разработанный ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора URL:<http://epid-atlas.nniiem.ru/>). Всего в исследование вошли 443 случая МП.

Оперативный эпидемиологический анализ включал эпидемиологическое обследование очагов с групповой и вспышечной заболеваемостью ВП. Всего 349 очагов и 4 крупные вспышки.

Проспективным наблюдением были охвачены дети, госпитализированные в медицинские организации Нижнего Новгорода с диагнозом «Внебольничная пневмония», подтвержденным рентгенологически. В январе – марте 2020 года было обследовано 96 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Были обследованы контактные по уходу за детьми взрослые при наличии у них признаков острой респираторной инфекции. Проводилось проспективное наблюдение за взрослыми пациентами, госпитализированными с диагнозом COVID-19. Осуществлялось их комплексное обследование на основные возбудители внебольничных пневмоний *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* для выявления инфекций сочетанной этиологии. Всего обследовано 56 пациентов за май–июнь 2020 года.

Для оценки распространенности носительства *Mycoplasma pneumoniae* и других основных возбудителей ВП было проведено исследование поперечного среза – эпидемиологический скрининг с микробиологическим исследованием. С апреля по июнь 2021 года всего было обследовано 325 человек без признаков острой респираторной инфекции, в том числе 102 ребенка дошкольного (2–6 лет), 128 детей школьного возрастов (7–17 лет), 95 взрослых (18–55 лет).

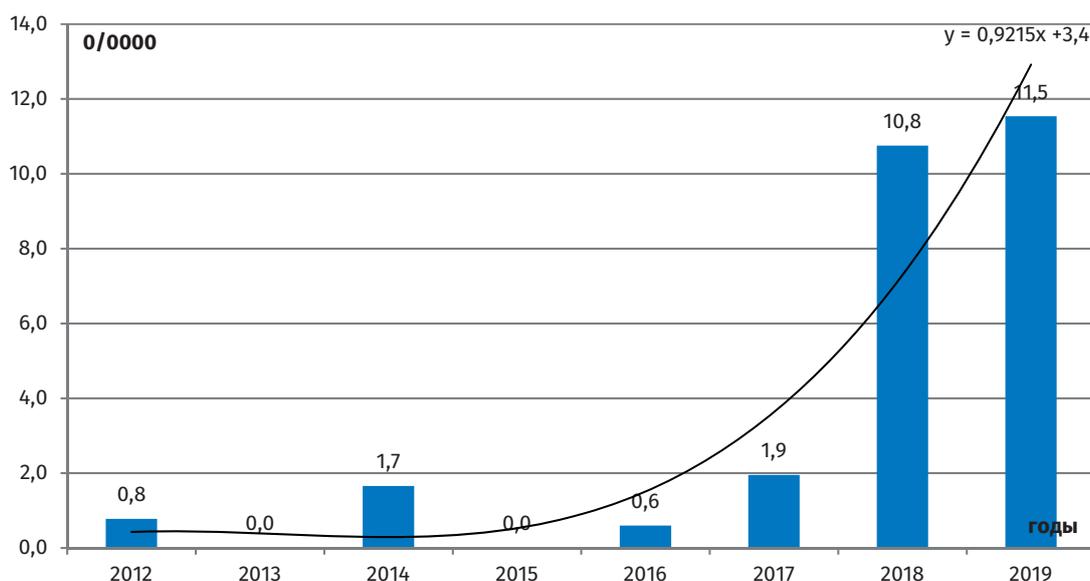
С целью изучения спектра возбудителей ВП применялась полимеразная цепная реакция с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Использовались наборы реагентов для выявления ДНК *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumoniae*-FL», «АмплиСенс® *Neisseria meningitidis/ Haemophilus influenzae/ Streptococcus pneumoniae*-FL» «АмплиСенс®

Рисунок 1.

Многолетняя динамика заболеваемости МП населения на территории Нижегородской области за 2012–2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Figure 1.

Long-term incidence of mycoplasma pneumoniae in Nizhny Novgorod Region in 2012–2019 (per 100,000 population)



N. meningitidis/ H. influenzae/ Streptococcus pneumoniae-FL» и наборы реагентов «ДНК-Технология» SARS-CoV-2/SARS-CoV» для выявления РНК коронавирусов. Всего проведено 1105 исследований.

Статистическую обработку данных проводили с помощью лицензионного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0, Microsoft Office Excel. Относительные показатели рассчитывались с определением доверительных границ колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95%. За критический уровень значимости принят $p \leq 0,05$, где p – критический уровень значимости.

Результаты

В результате проведенного исследования было установлено, что среднееголетняя заболеваемость МП на территории Нижегородской области на протяжении последних 8 лет (2012–2019 гг.) составила $3,4 \text{ ‰}$ [95%ДИ 0,3–6,5], $p < 0,001$. Сравнить с аналогичными показателями по Приволжскому федеральному округу (ПФО) не представлялось возможным из-за отсутствия регистрации МП (в ряде субъектов ПФО начали выявлять МП только с 2019 года).

Наблюдалась неравномерность распределения показателей по годам: максимальное значение зарегистрировано в 2019 году – $11,5 \text{ ‰}$, минимальное – в 2016 году – $0,6 \text{ ‰}$.

Стоит отметить, что в многолетней динамике заболеваемости МП в Нижегородской области наблюдалась выраженная тенденция к росту заболеваемости МП (темп среднееголетнего прироста равен 27%) (рисунок 1).

В ПФО за 2019 г. МП были зарегистрированы в 5 субъектах: Нижегородской, Оренбургской, Самарской областях, Чувашской республике и республике Марий Эл. Наибольшее значение показателя отмечалось в Чувашской Республике – $39,25 \text{ ‰}$ [95%ДИ 37,47–41,03], самый низкий уровень заболеваемости из субъектов с регистрацией МП был в Самарской области – $6,46 \text{ ‰}$ [95%ДИ 6,01–6,91]. Не было выявлено случаев МП в Республиках Башкортостан, Татарстан, Мордовия, Удмуртской республике, в Пермском крае и Кировской, Пензенской, Саратовской, Ульяновской областях (рисунок 2).

Обращает на себя внимание различие показателей МП по субъектам ПФО в 6,07 раза, что требует, прежде всего, оценки качества диагностики ВП и проводимого эпидемиологического надзора.

С 2012 по 2019 гг. на территории 4 субъектов ПФО (Нижегородская, Оренбургская, Самарская области и Пермский край) было зафиксировано 17 вспышек ВП, что составило 166 случаев (рисунок 3). Особенностью эпидемического процесса ВП в вышеуказанные годы являлась регистрация вспышечной заболеваемости МП в детских организованных коллективах в осенний период года.

Вспышки МП характеризовались: длительным течением (длительность существования эпидемического очага в среднем составила 75 дней (от 35 до 115 дней));

поражением различных возрастных групп школьников с преобладанием учащихся средних классов, с вовлечением взрослых (средний

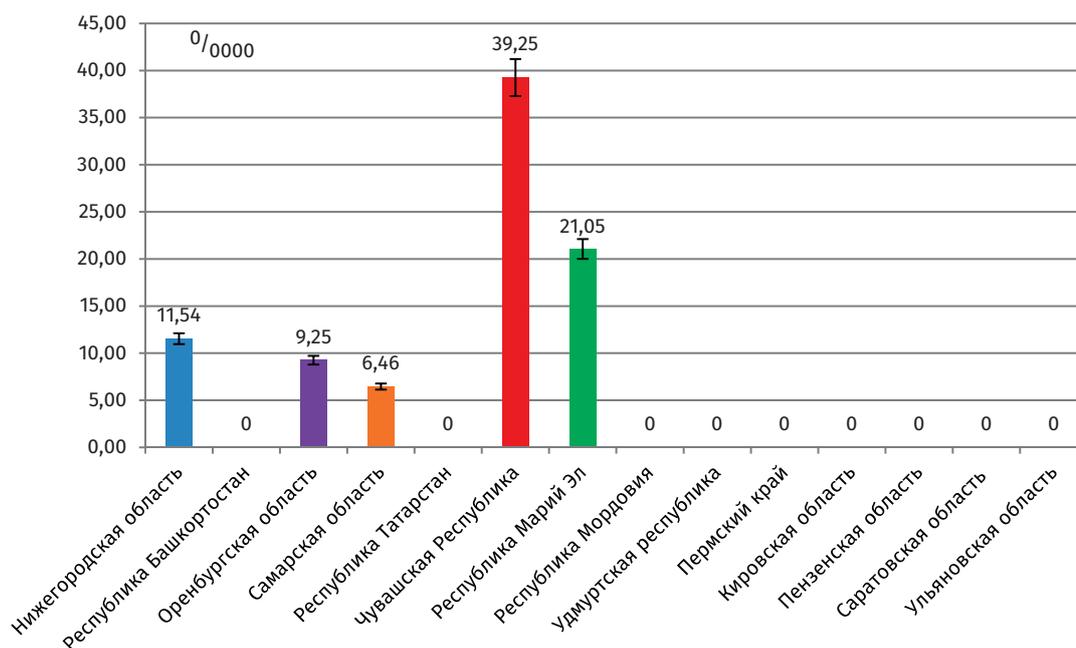


Рисунок 2.

Заболеваемость МП населения субъектов ПФО за 2019г. (на 100 тыс. населения)

Figure 2.

The incidence of mycoplasma pneumonia in Volga Federal District in 2019 (per 100,000 population)

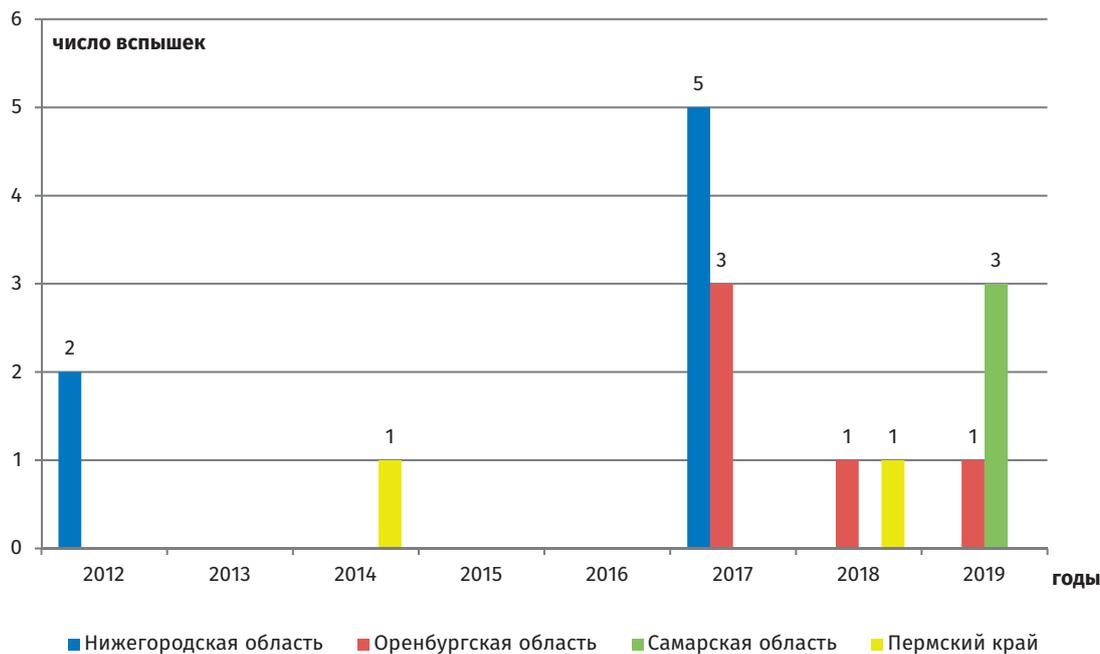


Рисунок 3.

Вспышки МП на территории ПФО за 2012-2019 гг. (абс. число)

Figure 3.

Outbreaks of mycoplasma pneumonia in Volga Federal District in 2012-2019 (absolute numbers)

возраст пациентов составил 12 лет (от 7 лет до 16 лет));

невысокой пораженностью в целом по детским учреждениям (2,56%, от 1,4% до 4,3%).

Согласно данным официальной статистики, этиология ВП по Нижегородской области за 2019 г. была установлена лишь в 25,81±0,7% среди всех зарегистрированных случаев, на долю МП приходилось 8±0,43% (это составило 56,72±2,53% от всех этиологически расшифрованных ВП), а на долю пневмококковых ВП – 2,99±1,6% (18,08±3,55% от всех этиологи-

чески расшифрованных ВП). Доля вирусных ВП, включая вирус гриппа H1N1, составила 4,00±1,5% .

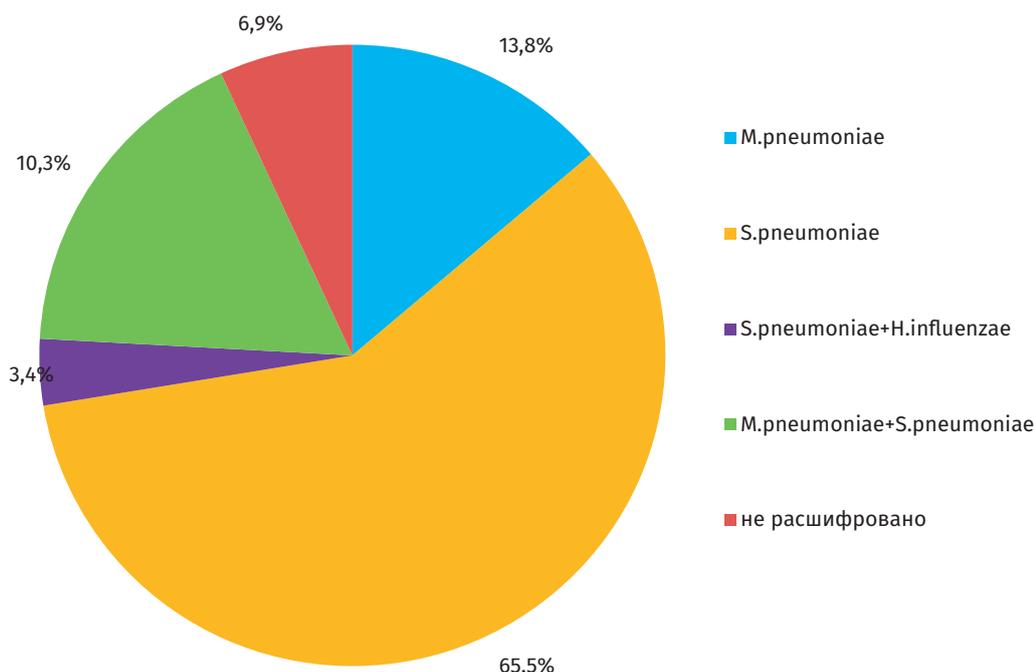
Этиология ВП у госпитализированных в медицинские организации детей установлена в 93,1±2,5% случаев. Выявлено, что у 65,5±4,85% обследованных пациентов обнаружены ДНК *Streptococcus pneumoniae*, меньшая доля приходилась на *Mycoplasma pneumoniae* – у 13,8±3,5% пациентов с ВП. Важно отметить, что у 13,7±3,5% пациентов были выявлены два вида ассоциаций (10,3±3,1% – *Mycoplasma*

Рисунок 4.

Этиологическая структура ВП у госпитализированных детей с ВП на территории Нижегородской области в январе - марте 2020 года (n = 96)

Figure 4.

Aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalized children with community-acquired pneumonia in Nizhny Novgorod region (January, February, and March 2020, n = 96)



pneumoniae + *Streptococcus pneumoniae* и $3,4 \pm 1,8\%$ – *Streptococcus pneumoniae* + *Haemophilus influenzae*). Генетический материал *Chlamydia pneumoniae* и SARS-CoV-2 не были обнаружены. На долю нерасшифрованных ВП пришлось только $6,9 \pm 2,5\%$ (рисунок 4).

Также нами было проведено лабораторное обследование взрослых пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19-пневмонией, в результате чего нами были обнаружены в $52,6 \pm 5,1\%$ случа-

ев ассоциации SARS-CoV-2 + *Streptococcus pneumoniae*, в $5,3 \pm 2,2\%$ SARS-CoV-2 + *Haemophilus influenzae*.

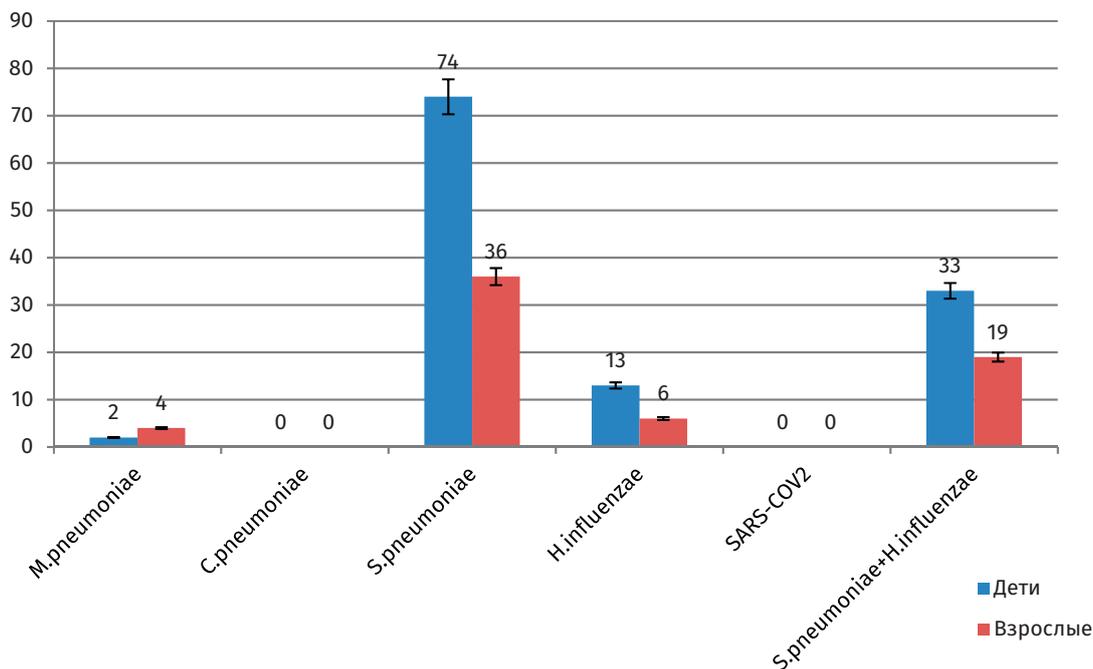
Распространенность носительства в носоглотке *Mycoplasma pneumoniae* среди здоровых взрослых (325 человек) составила 4 на 100 обследованных человек, среди детей, посещающих дошкольные учреждения, – 0,98, среди школьников – 0,78. При этом установлена широкая распространенность других потенциальных возбудителей ВП (рисунок 5).

Рисунок 5.

Распространенность носительства различных этиологических патогенов в носоглотке среди здорового населения на 100 обследованных человек г. Н. Новгорода в 2021 г. (n = 325).

Figure 5.

Prevalence of nasopharyngeal pathogens among the healthy population (per 100 subjects) in Nizhny Novgorod in 2021 (n = 325).



Обсуждение

Современная эпидемиологическая ситуация на территории ПФО и Нижегородской области по ВП характеризуется увеличением роли *Mycoplasma pneumoniae* в общей этиологической структуре ВП, выраженным ростом заболеваемости МП, а также регистрацией групповой и вспышечной заболеваемости. С одной стороны, это может быть связано с улучшением этиологической расшифровки ВП, с другой – с активностью факторов риска и условий, способствовавших возникновению вспышек.

Выраженная географическая неравномерность в пределах округа подтверждает недостаток как диагностики МП, так и эпидемиологического надзора. Тем не менее, при проведении комплексного ПЦР-исследования на ведущие возбудители ВП пациентов с рентгенологически подтвержденной пневмонией доля нерасшифрованных случаев снижается более чем в 3 раза.

В период пандемии COVID-19 у взрослых часто возникали ВП, вызванные ассоциацией SARS-CoV-2 со *Streptococcus pneumoniae* и реже – SARS-CoV-2 с *Haemophilus influenzae*. Сочетание SARS-CoV-2 с *Mycoplasma pneumoniae* не было обнаружено.

Определена крайне низкая распространенность носительства *Mycoplasma pneumoniae* среди взрослых и детей, что позволяет считать, что носители не играют значимой эпидемиологической роли как источники инфекции. Это позволяет рассматривать обнаружение *Mycoplasma pneumoniae* у пациента с клиническими и/или рентгенологическими признаками пневмонии как этиологически значимое.

Заключение

МП на региональном уровне характеризовались среднемноголетним показателем заболеваемости 3,4 ‰₀₀₀₀ [95%ДИ 0,3-6,5] ($p < 0.001$) с выраженной тенденцией к росту (темп среднегодового прироста 27%), территориальной неравномерностью распределения заболеваемости, наличием вспышечной заболеваемости, преимущественно в организованных детских коллективах (школах), высокой долей *Mycoplasma pneumoniae* в структуре этиологически расшифрованных пневмоний, наличием сочетанных инфекций и отсутствием ассоциации *Mycoplasma pneumoniae* с SARS-CoV-2. Выявлена низкая распространенность носительства *Mycoplasma pneumoniae* среди взрослых и детей – 4 и 0,87 на 100 человек соответственно.

Литература:

1. Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. *Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов)*. Благовещенск, 2012.
2. Kutty PK, Jain S, Taylor TH, Bramley AM, Diaz MH, Ampofo K, Arnold SR, Williams DJ, Edwards KM, McCullers JA, Pavia AT, Winchell JM, Schrag SJ, Hicks LA. Mycoplasma pneumoniae Among Children Hospitalized With Community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):5-12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy419>
3. Rosales RS, Puleio R, Loria GR, Catania S, Nicholas RAJ. Mycoplasmas: Brain invaders? *Res Vet Sci*. 2017;113:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.006>
4. Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA. Role of Atypical Pathogens in the Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):819-828. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592121>
5. Winchell JM. Mycoplasma pneumoniae – national public health perspective. *Curr Pediatr Rev*. 2013;9:324-333. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001476>
6. Феклисова Л.В., Хадисова М.К., Целипанова Е.Е., Русанова Е.В., Кудрявцева Е.Н., Раковская И.В., Калугина М.Ю., Матвеевская Н.С. Катарально-респираторный синдром с обструкцией верхних дыхательных путей у детей при микоплазменной инфекции. *Лечение и профилактика*. 2012;3(4):31-35.
7. Spuessens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, Weber F, Moll HA, Broekman B, Berger MY, van Risoort-Vos T, van Belkum A, Schutten M, Pas SD, Osterhaus AD, Hartwig NG, Vink C, van Rossum AM. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001444. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001444>
8. Очилова С.С., Ёдгорова, Н.Т., Эрнаува, Г.Х. Роль Mycoplasma pneumoniae в качестве этиологического агента при заболеваниях респираторного тракта. *Биология и интегративная медицина*. 2017;4:110-128.
9. Целипанова Е.Е., Россошанская Н.В. Вспышки пневмоний микоплазменной этиологии у детей Московской области. *Лечение и профилактика*. 2014;12:64-66.
10. Морозова Н.В., Островская О.В., Холодок Г.Н., Морозова О.И., Наговицына Е.Б., Козлов В.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика микоплазменных пневмоний у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;4(1):50-54.
11. Polkowska A, Harjunpää A, Toikkanen S, Lappalainen M, Vuontori R, Vuorinen T, Kauppinen J, Flinck H, Lyytikäinen O. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010-2011. *Euro Surveill*. 2012;17(5):20072. <https://doi.org/10.2807/ese.17.05.20072-en>
12. Бобылев А.А., Рачина С.А., Эйдельштейн И.А., Козлов Р.С., Герман С.В., Погодин А.Г. Описание вспышки инфекции, вызванной Mycoplasma pneumoniae в Смоленской области. *Пульмонология*. 2013;5:97-100.
13. Uldum SA, Bangsbo JM, Gahrn-Hansen B, Ljung R, Mølvadgaard M, Føns Petersen R, Wiid Svare C. Epidemic of Mycoplasma pneumoniae infection in Denmark, 2010 and 2011. *Euro Surveill*. 2012;17(5):20073. <https://doi.org/10.2807/ese.17.05.20073-en>
14. Жукова Л.И., Нежурин А.В., Попова А.В., Ковалевская О.И., Козырева Е.В. Микоплазменная пневмония у госпитализированных взрослых пациентов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021;11(1):30-36. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.1.30-6>
15. Разуваев О.А., Кокорева С.П., Трушкина А.В. Особенности микоплазменной инфекции при вспышечной и спорадической заболеваемости у детей. *Лечение и профилактика*. 2015;4(16):6-9.

References:

- Kolosov V.P., Kochegarova E.Yu., Naryshkina S.V. *Vnebol'nichnaya pnevmoniya (klinicheskoe techenie, prognozirovaniye iskhodov)*. Vladivostok, 2012. (In Russ).
- Kutty PK, Jain S, Taylor TH, Bramley AM, Diaz MH, Ampofo K, Arnold SR, Williams DJ, Edwards KM, McCullers JA, Pavia AT, Winchell JM, Schrag SJ, Hicks LA. Mycoplasma pneumoniae Among Children Hospitalized With Community-acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):5-12. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy419>
- Rosales RS, Puleio R, Loria GR, Catania S, Nicholas RAJ. Mycoplasmas: Brain invaders? *Res Vet Sci*. 2017;113:56-61. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.09.006>
- Arnold FW, Summersgill JT, Ramirez JA. Role of Atypical Pathogens in the Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37(6):819-828. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592121>
- Winchell JM. Mycoplasma pneumoniae – national public health perspective. *Curr Pediatr Rev*. 2013;9:324-333. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001476>
- Feklisova LV, Khadysova MK, Tzelipanova YeYe, Rusanova YeV, Kudryavtseva YeN, Rakovskaya IV, Kalugina MYu, Matveyevskaya NS. The catarrhal respiratory syndrome with obstruction of upper air passages in children under mycoplasma infection. *Lechenie i profilaktika*. 2012;3(4):31-35. (In Russ).
- Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, Weber F, Moll HA, Broekman B, Berger MY, van Rijsoort-Vos T, van Belkum A, Schutten M, Pas SD, Osterhaus AD, Hartwig NG, Vink C, van Rossum AM. Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001444. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001444>
- Ochilova SS, Yodgorova NT, Ernaeva GK. The role of Mycoplasma Pneumoniae as etiological agent in diseases of respiration tracts. *Biology and Integrative Medicine*. 2017;4:110-128. (In Russ).
- Tselipanova EE, Rossoshanskaya NV. Epidemic mycoplasma pneumoniae in children of the moscow region. *Lechenie i profilaktika*. 2014;12:64-66. (In Russ).
- Morozova OI, Ostrovskaya OV, Kholodok GN, Morozova NV, Nagovitsyna EB, Kozlov VK. Clinical and epidemiological characteristics of mycoplasma pneumoniae infection in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of perinatology and pediatrics)*. 2012;4(1):50-54. (In Russ).
- Polkowska A, Harjunpää A, Toikkanen S, Lappalainen M, Vuento R, Vuorinen T, Kauppinen J, Flinck H, Lyytikäinen O. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010-2011. *Euro Surveill*. 2012;17(5):20072. <https://doi.org/10.2807/ese.17.05.20072-en>
- Bobylev AA, Rachina SA, Eidelstein IA, Kozlov RS, German SV, Pogodin AG. Outbreak of Mycoplasma pneumoniae infection at Smolensk region. *Pulmonology*. 2013;5:97-100. (In Russ).
- Uldum SA, Bangsborg JM, Gahrn-Hansen B, Ljung R, Mølvadgaard M, Føns Petersen R, Wiid Svarrer C. Epidemic of Mycoplasma pneumoniae infection in Denmark, 2010 and 2011. *Euro Surveill*. 2012;17(5):20073. <https://doi.org/10.2807/ese.17.05.20073-en>
- Zhukova LI, Nezhurin AV, Popova AV, Kovalevskaya OI, Kozyreva EV. Mycoplasma pneumoniae in hospitalized adult patients. *Epidemiology and infectious diseases. Current items*. 2021;11(1):30-36. (In Russ). <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2021.11.1.30-6>
- Razuvaev OA, Kokoreva SP, Trushkina AV. Features of mycoplasma infection in outbreak and sporadic morbidity in children. *Lechenie i profilaktika*. 2015;4(16):6-9. (In Russ).

Сведения об авторах

Кощкарина Евгения Андреевна, ассистент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1).

Вклад в статью: получение и анализ данных, их интерпретация и написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3320-1645

Стражнова Ольга Александровна, главный врач филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области в Автозаводском, Ленинском районах города Нижнего Новгорода, городском округе город Дзержинск, Божородском, Павловском, Вацком, Сосновском, Володарском районах» (603004, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Ильича, д. 3).

Вклад в статью: получение данных.

ORCID: 0000-0003-4134-4398

Шарабакина Марина Алексеевна, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Нижегородской области (603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Тургенева, д. 1).

Вклад в статью: получение данных.

ORCID: 0000-0003-3739-8772

Чеканина Оксана Михайловна, врач клинико-лабораторной диагностики Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1).

Вклад в статью: получение данных.

ORCID: 0000-0002-6040-9866

Краснов Виктор Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1).

Authors

Dr. Evgenia A. Koshkarina, MD, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3320-1645

Dr. Olga A. Strazhnova, MD, Head of the Center of Hygiene and Epidemiology in the Nizhny Novgorod Region (3, Ilyicha Avenue, Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod Region, 603004, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-4134-4398

Dr. Marina A. Sharabakina, MD, Head of the Department of Epidemiological Surveillance, Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Well-Being in the Nizhny Novgorod Region (1, Turgenev Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-3739-8772

Dr. Oksana M. Chekanina, MD, Clinical Biochemist, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-6040-9866

Prof. Viktor V. Krasnov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation)

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5353-4960

Dr. Petr G. Zubarov, MD, PhD, Chief Infectionist of the Nizhny Novgorod Region, Deputy Chief Physician, Infectious diseases hospital #23 (54, Building 1, Prospekt Ilyicha, Nizhny Novgorod, 603142, Russian Federation).

Вклад в статью: утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0001-5353-4960

Зубаров Петр Георгиевич, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Нижегородской области, заместитель главного врача по медицинской части городского бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Инфекционная больница №23» (603142, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Ильича, д. 54).

Вклад в статью: утверждение окончательной версии для публикации.

ORCID: 0000-0002-5298-0384

Ковалишена Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1).

Вклад в статью: существенный вклад в концепцию и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0002-9595-547X

Статья поступила: 23.08.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5298-0384

Prof. Olga V. Kovalishena, MD, DSc, Professor, Head at the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-9595-547X

Received: 23.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-94-99>

ГЕНОВИДОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В РОССИИ

РУДАКОВА С.А.¹, РУДАКОВ Н.В.^{1,2}, ШТРЕК С.В.^{1,2}, ТЕСЛОВА О.Е.^{1,2}, КАНЕШОВА Н.Е.^{1,2}

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, г. Омск, Россия

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск, Россия

Резюме

Цель. Анализ геновидового состава боррелий в иксодовых клещах различных видов в природных очагах иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) юга Западной Сибири.

Материал и методы. Выполнен обзор исследований, посвященных изучению геновидового состава боррелий в иксодовых клещах различных видов в природных очагах ИКБ юга Западной Сибири, бактериологическим (посев на питательную среду BSK-H (SIGMA, США) и молекулярно-генетическим (ПЦР в режиме реального времени) методами, генотипированных путем секвенирования (1148 экземпляров иксодовых клещей, собранных с растительности, и 2183 экземпляров клещей, снятых с людей).

Результаты. Инфицированность клещей боррелиями варьировала от 22,4% в Республике Алтай до 56,9% в Новосибирской области. Существенных различий в уровнях инфицированности боррелиями клещей *I. persulcatus* и *I. pavlovskiy* не установлено (средние уровни зараженности 40,0% и 38,8% соответственно). Изучение геновидового состава боррелий, циркулирующих в природных очагах Западной Сибири, показало наличие, как минимум, пяти геновидов патогенных боррелий (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B.*

bavariensis, *B. miyamotoi* и *B. spielmanii*). В базу данных GenBank депонировано 45 нуклеотидных последовательностей межгенного спейсера *trf* (5S)-*rrl* (23S). Частота выявления геновидов *B. garinii* и *B. afzelii* у клещей различных видов (*I. persulcatus* и *I. pavlovskiy*) не имеет значимых отличий. Отмечена более частая встречаемость *B. garinii* по сравнению с *B. afzelii*. Уровни инфицированности клещей *I. persulcatus* боррелиями *B. miyamotoi* существенно ниже (в 3,5 раза), чем геновидами *B. garinii* и *B. afzelii*. В клещах *D. reticulatus* выявлена ДНК *B. spielmanii* и *B. miyamotoi*.

Заключение. Необходимо продолжение исследований по оценке роли луговых клещей *D. reticulatus* в циркуляции боррелий различных геновидов в природных очагах на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: иксодовые клещи, боррелии, клещевые боррелиозы.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Рудакова С.А., Рудаков Н.В., Штрек С.В., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., Геновидовая характеристика клещевых боррелиозов в России. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 94-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-94-99>

*Корреспонденцию адресовать:

Штрек Сергей Владимирович, 644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7. E-mail: studi1990@mail.ru
© Рудакова С.А. и др.

REVIEW ARTICLES

GENE-SPECIFIC FEATURES OF TICK-BORNE BORRELIOSIS IN RUSSIA

SVETLANA A. RUDAKOVA¹, NIKOLAY V. RUDAKOV^{1,2}, SERGEY V. SHTRUK ^{1,2**}, OLGA E. TESLOVA ^{1,2}, NADIA E. KANESHOVA ^{1,2}

¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russian Federation

²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the gene-specific composition of *Borrelia* spp. in ixodid ticks inhabiting the foci of ixodid tick-borne borreliosis (ITBB) in the south of Western Siberia.

Materials and Methods. The gene-specific composition of *Borrelia* spp. in ixodid ticks was determined by inoculation on a BSK-H nutrient medium, real-time polymerase chain reaction, and sequencing (1148 specimens of ixodid ticks collected from vegetation and 2183 specimens withdrawn from humans).

Results. Infection of ticks with borrelia ranged from 22.4% in the Altai Republic to 56.9% in the Novosibirsk Region. There were no significant differences in the levels of *Borrelia* infection between two major ixodides, *I. persulcatus* and *I. pavlovskiy* (average infection levels 40.0% and 38.8%, respectively). At least five gene species of pathogenic *Borrelia* (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. miyamotoi*, and *B. spielmanii*) have been iden-

tified. The GenBank database contains 45 nucleotide sequences of the intergenic spacer rrf (5S)-rrl (23S). Prevalence of gene species *B. garinii* and *B. afzelii* in different ticks (*I. persulcatus* and *I. pavlovskiy*) did not differ significantly, yet *B. garinii* was found to be more frequent than *B. afzelii*. The frequency of infection of *I. persulcatus* ticks with *B. miyamotoi* was significantly (3.5-fold) as compared to those of *B. garinii* and *B. afzelii*. In *D. reticulatus* ticks, the DNA of *B. spielmanii* and *B. miyamotoi* was detected.

Conclusion. It is necessary to continue studies to assess the role of the meadow ticks *D. reticulatus* in the circulation of different *Borrelia* spp. in various natural foci within the Russian Federation.

Keywords: ixodid ticks, borrelia, tick-borne borreliosis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Svetlana A. Rudakova, Nikolay V. Rudakov, Sergey V. Shtrek, Olga E. Teslova, Nadia E. Kaneshova. Gene-specific features of tick-borne borreliosis in Russia. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 94-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-94-99>

**Corresponding author:

Dr. Sergey V. Shtrek, 7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation, E-mail: studi1990@mail.ru

©Dr. Svetlana A. Rudakova et al.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое бактериями рода *Borrelia* семейства Spirochaetaceae, передающиеся иксодовыми клещами и характеризующееся поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, имеющее склонность к хроническому и рецидивирующему течению [1].

ИКБ являются широко распространенными природно-очаговыми инфекциями лесной зоны умеренного климатического пояса Северного полушария [2]. Данная нозологическая форма находится на первом месте по распространенности очагов и частоте регистрации среди клещевых трансмиссивных инфекций (КТИ) в России. В 2018 году выявлено 6,5 тыс. случаев ИКБ (4,41 на 100 тыс. населения) в 77 из 85 административных территорий страны [3].

Род *Borrelia* представлен двумя крупными таксономическими группами. В первую группу входят виды, передаваемые аргасовыми клещами и вызывающие аргасовые клещевые боррелиозы (АКБ) или клещевые возвратные лихорад-

ки (КВЛ) – *B. persica*, *B. hispanica*, *B. crocidure*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. venesuelensis* и *B. duttonii*, также в эту группу входит возбудитель вшивой возвратной лихорадки (ВВЛ) *B. recurrentis*. Вторая группа представлена уже более чем 20 видами, связанными с иксодовыми клещами и формирующими комплекс *B. burgdorferi sensu lato* [2, 4], часть из которых (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. bavariensis*, *B. mayonii*, *B. bissettii*) патогенны для человека и вызывают иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) [5]. В первой большой группе АКБ выделяется группа, объединяющая виды, ассоциированные не с аргасовыми, а с иксодовыми клещами: *B. theileri*, *B. lonestari* (*B. barbouri*, *Amblyomma agent*), а также вид *Borrelia miyamotoi*, переносчиком которого являются клещи *Ixodes*. Спирахета *B. miyamotoi* впервые была обнаружена в Японии в 1995 году в клещах *I. persulcatus* [6]. В настоящее время известно, что ДНК этой бактерии обнаруживается в клещах *I. ricinus*, *I. persulcatus*, *I. scapularis*, *I. pacificus*, *I. dentatus* [4, 6, 7].

Установление видовой принадлежности воз-

будителя является важным аспектом при диагностике и лечении клещевого боррелиоза. Генотипические особенности возбудителя находят отражение в характере органных поражений, что обуславливает полиморфность клинической картины в зависимости от этиологии заболевания. Так, мигрирующая эритема наблюдается наиболее часто (до 90%) при инфицировании *B. afzelii*, тогда как *B. garinii* обуславливает преимущественно поражение нервной системы (до 40%). *B. burgdorferi sensu stricto* обуславливает преимущественное поражение опорно-двигательного аппарата [8]. Кроме того, имеются убедительные доказательства, что некоторые из безэритемных форм ИКБ связаны с видом *B. miyamotoi*, который генетически ближе к боррелиям группы КВЛ, но передается иксодовыми клещами [9].

На территории России доминируют три основных патогенных вида боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* – *B. afzelii* (включает не менее 10 генетических вариантов) [10] *B. garinii* (не менее 16 геновариантов) [11], *B. bavariensis* (новый предложенный вид, соответствующий геногруппе NT29 *B. garinii*) [12]. Их циркуляция и эпидемическое значение неразрывно связаны с жизненными схемами таежного (*Ixodes persulcatus*) и лесного (*I. ricinus*) клещей, которые выполняют функции хозяев и переносчиков. При этом инфицированность клещей *I. persulcatus* обычно выше, чем *I. ricinus* [13].

У *B. garinii* выявлены две геномные подгруппы. Одна из них (20047Г), широко распространенная в природных очагах Евразии, встречается как среди клещей *I. persulcatus*, так и среди *I. ricinus*. Вторая (NT29) – практически только в паразитарных системах с основным переносчиком *I. persulcatus*. В целом можно констатировать, что в природных очагах ИКБ с одним основным переносчиком *I. ricinus* менее эффективно способствует циркуляции боррелий и представляет меньшую эпидемическую угрозу (риск заражения ИКБ для человека), чем *I. persulcatus* [2, 13].

Изученные нуклеотидные последовательности штаммов боррелий, распространенных в России, говорят о филогенетической близости выявленных геномов *B. afzelii* преимущественно к азиатским вариантам штаммов. Штаммы *B. bavariensis*, выделенные на территории России, отличаются неоднородной структурой и включают представителей разных групп азиатских штаммов. *B. garinii* также отличаются сложной структурой, однако преимущественно близки штаммам, выделенным в Японии.

Для этого вида характерна наиболее высокая степень генетической гетерогенности, при которой к одной генетической линии могут принадлежать штаммы, выделенные как в Европе, так и в Азии [11]. Влияние на распространение боррелий оказывает видовой состав резервуара возбудителей ИКБ – определенных видов животных, обеспечивающих непрерывность циркуляции возбудителей ИКБ и сохранение их как видов. Так, была показана ассоциация *B. afzelii* и *B. bavariensis* с млекопитающими (мелкими грызунами), а *B. garinii* – с птицами [14].

При мультилокусном сиквенс-анализе на территории России также были выявлены «нетипичные» *B. burgdorferi sensu lato* – *B. spielmanii*, *B. finlandensis* [12], которые могут быть этиологическими агентами заболеваний группы ИКБ.

B. miyamotoi на территории Российской Федерации впервые идентифицировали в 2006 г. в 6,3% клещей рода *Ixodes*, собранных на территории Удмуртии и в крови пациентов с диагнозом ИКБ. Российскими учеными было доказано, что заболевание с лихорадочным синдромом, диагностируемое обычно как «иксодовый клещевой боррелиоз в безэритемной форме», вызывается в ряде случаев *Borrelia miyamotoi* [9]. В дальнейшем установлено, что данная спирохета встречается в клещах *Ixodes ricinus* в Московской и Липецкой областях, Ставропольском крае. Уровень зараженности *I. persulcatus* *B. miyamotoi* составил для центральных европейских областей РФ – 1,9%, Поволжья – 5,7%, Урала – 2,9%, Сибири – 3,3%, Казахстана – 3,7%. В то же время на этих территориях выявляли ДНК *B. burgdorferi s.l.* до 62% в клещах *I. ricinus* и до 35% – в *I. persulcatus* [4]. ДНК *B. miyamotoi* была выявлена в суспензиях клещей *I. persulcatus* в 10,0% из Омской области, в 15,4% – из Новосибирской и в 17,1% – из Республики Алтай [15]. На юге Западной Сибири в клещах *D. reticulatus* выявлена ДНК *B. spielmanii* и *B. miyamotoi* [16]. При исследовании на территориях 7 регионов Сибири и Дальнего Востока методом ПЦР-РВ было показано, что генетические маркеры *B. miyamotoi* выявляются в клещах родов *Ixodes* (*I. persulcatus* и *I. pavlovskyi*), *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. silvarum*) и *Haemaphysalis* (*H. concinna*, *H. japonica*) [17].

Лихорадка, симптомы интоксикации, признаки поражения печени и сердца, неврологическая симптоматика достоверно чаще встречаются у больных с безэритемной формой болезни Лайма в сравнении с эритемной формой этого заболевания. Такие наблюдения были сделаны в Ки-

ровской области, в республике Удмуртия, Томской области, Приморском крае, Санкт-Петербурге, Пермском крае и других регионах РФ. Высказывалось мнение, что более тяжелое течение безэритемной формы обусловлено отсутствием своевременной медицинской помощи в связи с трудностью ранней диагностики. Необходимо отметить, что *B. miyamotoi* оказалась ответственной за часть случаев безэритемной формы болезни Лайма в регионах РФ [18].

Уровни инфицированности клещей *I. persulcatus* на различных территориях юга Западной Сибири методом ПЦР в реальном времени составили: боррелиями *B. burgdorferi s.l.* – 38,3% (*I. persulcatus* – в Омской области; 53,5% *I. persulcatus* и 56,9% *I. pavlovskiyi* – в Новосибирской области; 22,4% *I. persulcatus* и 24,1% *I. pavlovskiyi* в Республике Алтай, 44,1% *I. persulcatus* и 35,5% *I. pavlovskiyi* в Кемеровской области). ДНК *B. miyamotoi* была выявлена в *I. persulcatus*, собранных в Омской области (10,0% экз. клещей), в Новосибирской области (15,4% экз. клещей), в Республики Алтай (17,1%) и в Кемеровской области (13,2%). Полученные в результате секвенирования межгенного спейсера 5S-23S и поверхностного белка OspA 45 нуклеотидных последовательностей (НП) депонированы в международной базе данных GenBank: 15 НП – *B. afzelii* (MK118769.1, MK118768.1, MK118767.1, MK118766.1, MK118763.1, MK118757.1, MK118756.1, MK118755.1, MK118754.1, MK118753.1, MK118752.1, MK118751.1, MK118750.1, MN719904, MT084765); 25 НП – *B. garinii* (MK118765.1, MK118764.1, MK118762.1, MK118761.1, MK118760.1, MN782659.1, MN782658.1, MN782657.1, MN777466.1, MN777465.1, MN401039.1, MN388433.1, MT084762, MT084763, MT084764, MT084766, MT084767, MT084768, MT084769, MN746111, MN746112, MN746113, MN719903, MN719906, MN719907); 2 НП – *B. bavariensis* (MK118758, MK118759), 2 НП – *B. spielmanii* (MN685134, MN695027) и 1 нуклеотидная последовательность *Borrelia sp.* (MN719905).

Изучение геновидового состава боррелий в иксодовых клещах в природных очагах юга За-

падной Сибири показало наличие как минимум пяти геновидов патогенных боррелий (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. spielmanii* и *B. miyamotoi*). Частота выявления *B. garinii* и *B. afzelii* у клещей различных видов (*I. persulcatus* и *I. pavlovskiyi*) не имеет значимых отличий. Отмечается более частая встречаемость *B. garinii* по сравнению с *B. afzelii*. Уровни инфицированности клещей *I. persulcatus* боррелиями *B. miyamotoi* существенно ниже (в 3,5 раза), чем геновидами *B. garinii* и *B. afzelii*. Среднеголетняя инфицированность боррелиями клещей *D. Reticulatus*, по данным ПЦР, составляет 1,14%. В 2019 г. в клещах *D. reticulatus*, снятых с людей, боррелии выявлены в 1,53% случаев. Методом ПЦР в реальном времени установлено наличие ДНК *B. miyamotoi* в клещах этого вида в 0,13% случаев. Ранее нами при исследовании *D. reticulatus* методом ПЦР с применением рестрикционного анализа было показано наличие боррелий, близких к *B. afzelii* в 4,8% случаев [19, 20]. Нуклеотидные последовательности ДНК боррелий, полученные при исследовании двух клещей *D. reticulatus* в 2004 г., депонированы в GenBank как *Borrelia sp.* (AY540051, AY540052). В 2019 г. при сравнении этих нуклеотидных последовательностей с последовательностями, представленными в базе GenBank, с помощью поисковой системы BLAST получены данные о более чем 95% гомологии с *Borrelia spielmanii* (AF497994.1, JX910054.1, JX448322.1). Необходимо дальнейшая оценка роли луговых клещей *D. reticulatus* в распространении боррелий с молекулярно-генетической идентификацией выявляемых в клещах этого вида возбудителей ИКБ.

Заключение

Изучение этиологической структуры и географического распространения боррелий является важным звеном в комплексе мер по профилактике, диагностике и своевременному лечению ИКБ. Клещевые боррелиозы по-прежнему остаются актуальной патологией для России. Необходимо дальнейшее пополнение знаний о геновидовом составе боррелий и их вкладе в региональную инфекционную патологию.

Литература:

1. Рудаков Н.В., Рудакова С.А. Клещевые трансмиссивные инфекции Сибири. Практическое руководство. Омск: Издательский центр «Омский научный вестник»; 2019.
2. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. Москва; 2013.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия на-

селения в Российской Федерации в 2018 году : Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019. Ссылка активна на 24.08.2021. <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy->

- federatsii-v-2018-godu.pdf
4. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Гриднева К.А., Федорова М.В., Есаулкова А.Ю., Романенко В.В. Инфицированность иксодовых клещей и мелких млекопитающих боррелиями различных таксономических групп. *Молекулярная диагностика*. 2014;493-494.
 5. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(4):804-810. <https://doi.org/10.1099/00207713-45-4-804>. PMID: 7547303
 6. Mukhacheva TA, Salikhova II, Kovalev SY. Multilocus spacer analysis revealed highly homogeneous genetic background of asian type of *Borrelia miyamotoi*. *Infect Genet Evol*. 2015;31:257-262. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.02.009>
 7. Sinski E, Welc-Faleciak R, Zajkowska J. *Borrelia miyamotoi*: A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):255-260. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.03.001>
 8. ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Общественная организация «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным болезнью Лайма*. Санкт-Петербург; 2015. Ссылка активна на 24.08.2021. <http://niidi.ru/dotAsset/aacc042d-345c-4b45-9a4b-fa9d0d9e6714.pdf>
 9. Платонов А.Е., Коетсвелд Ж., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Топоркова М.Г., Шипулин Г.А., Novius J.W. Микробиологическое подтверждение этиологии иксодового клещевого боррелиоза в безэритемной форме – инфекции, вызываемой *Borrelia miyamotoi*. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):29-35. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35>
 10. Фадеева И.А., Неведова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Генетические варианты *Borrelia afzelii* – одного из возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2005;3:18-21.
 11. Неведова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Генетические варианты *Borrelia garinii* – широко распространенного евразийского возбудителя заболеваний группы иксодовых клещевых боррелиозов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2010;3:7-12.
 12. Неведова В.В., Коренберг Э.И., Горелова Н.Б. Мультилокусный сиквенс-анализ «нетипичных» *Borrelia burgdorferi sensu lato*, изолированных в России. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2017;35(4):145-150. <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2017-35-4-145-150>
 13. Коренберг Э.И., Сироткин М.Б., Ковалевский Ю.В. Общая схема циркуляции возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Евразии. *Зоологический журнал*. 2016;95(3):283-299. <https://doi.org/10.7868/S0044513416030090>
 14. Москвитина Н.С., Коробицын И.Г., Тютеньков О.Ю., Гашков С.И., Кононова Ю.В., Москвитин С.С., Романенко В.Н., Микрюкова Т.П., Протопопова Е.В., Карташов М.Ю., Чаусов Е.В., Коновалова С.Н., Тупота Н.Л., Семенцова А.О., Терновой В.А., Локтев В.Б. Возможная роль мигрирующих птиц в распространении клещевых инфекций на территории Сибири и Дальнего Востока. *Успехи наук о жизни*. 2014;9:127-131.
 15. Рудакова С.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг за инфекциями, передающимися иксодовыми клещами в сочетанных природных очагах. *Молекулярная диагностика: сборник трудов*, Москва, 18-20 марта 2014 года. Москва: Издательство МБА, 2014:499-500.
 16. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., Штрек С.В., Якименко В.В., Пеньевская Н.А. Генотипическое разнообразие боррелий в иксодовых клещах на территории юга Западной Сибири. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(4):92-96. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-92-96>
 17. Бондаренко ЕИ, Леонова ГН, Щучинова ЛД, Щучинов ЛВ, Суховеркова АВ, Иванов ЛИ, Мжельская ТВ, Драгомерецкая АГ, Мокрецова ЕВ, Андаев ЕИ, Трушина ЮН, Зверева НГ, Тимофеев ДИ, Офицеров ВИ. Распространенность *Borrelia miyamotoi* – возбудителя клещевой возвратной лихорадки в семи регионах Сибири и Дальнего Востока. *Молекулярная диагностика 2017*, Москва, 18-20 апреля 2017 года. 2017:168-170.
 18. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы – современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2015;2(13):61-67.
 19. Rar V, Fomenko N, Dobrotvorsky A, Livanova N, Rudakova S, Fedorov E, Astanin V, Morozova O. Tickborne Pathogen Detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1708-1715. <https://doi.org/10.3201/eid1111.041195>
 20. Рудакова С.А., Фоменко Н.В., Тупикин А.Е., Ливанова Н.Н. Результаты генотипирования боррелий в клещах *Dermacentor reticulatus* в Западной Сибири. *Медицинская микробиология – XXI век*. Саратов; 2004:196-197.

References:

1. Rudakov NV, Rudakova SA. *Tick-borne infections in Siberia*. Practical guide. Omsk : Izdatel'skiy tsentr «Omskiy nauchnyy vestnik»; 2019. (In Russ).
2. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. *Infections with natural foci transmitted by Ixodid ticks*. Moscow; 2013. (In Russ).
3. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu*: Gosudarstvennyy doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka; 2019. (In Russ). Available at: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>. Accessed: 24 August, 2021.
4. Karan' LS, Kolyasnikova NM, Sarksyas DS, Gridneva KA, Fedorova MV, Esaulkova AYU, Romanenko VV. Infitsirovannost' iksodovykh kleshchey i melkikh mlekopitayushchikh borreliyami razlichnykh taksonomicheskikh grupp. *Molekulyarnaya diagnostika*. 2014:493-494. (In Russ).
5. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(4):804-810. <https://doi.org/10.1099/00207713-45-4-804>. PMID: 7547303
6. Mukhacheva TA, Salikhova II, Kovalev SY. Multilocus spacer analysis revealed highly homogeneous genetic background of asian type of *Borrelia miyamotoi*. *Infect Genet Evol*. 2015;31:257-262. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.02.009>
7. Sinski E, Welc-Faleciak R, Zajkowska J. *Borrelia miyamotoi*: A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health. *Adv Med Sci*. 2016;61(2):255-260. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.03.001>
8. ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Общественная организация «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным болезнью Лайма*. Санкт-Петербург; 2015. Ссылка активна на 24.08.2021. <http://niidi.ru/dotAsset/aacc042d-345c-4b45-9a4b-fa9d0d9e6714.pdf>. Accessed: 24 August, 2021.
9. Platonov AE, Koetsveld J, Kolyasnikova NM, Sarksyas DS, Toporkova MG, Shipulin GA, Novius JW. Microbiological evidence of etiology "ixodes tick-borne borreliosis without erythema migrans" - infection caused by *Borrelia miyamotoi*. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):29-35. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35>
10. Fadeeva IA, Nefedova VV, Korenberg E, Gorelava NB. Genetic variants of *Borrelia afzelii*, a pathogen of the ixodes tick borreliosis. *Molekulyarnaya genetika i virusologiya*. 2005;3:18-21. (In Russ).
11. Nefedova VV, Korenberg EI, Gorelava NB. Genetic variants of *Borrelia garinii*, a widespread eurasian pathogen of ixodid tick borreliosis. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2010;25(3):95-100. (In Russ).
12. Nefedova VV, Korenberg EI, Gorelava NB. Multilocus sequence analysis of "atypical" *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolated in Russia. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2017;32(4):196-203. (In Russ). <https://doi.org/10.3103/S0891416817040073>
13. Korenberg EI, Sirotkin MB, Kovalevskii YuV. A general scheme of the circulation of ixodid tick-borne borreliosis pathogens in natural foci of Eurasia. *Zoologicheskii zhurnal*. 2016;95(3):283-299. (In Russ). <https://doi.org/10.7868/S0044513416030090>
14. Moskvitina NS, Korobitsyn IG, Tyutenkov OYu, Gashkov SI, Kononova YuV, Moskvitin SS, Romanenko VN, Mikryukova TP, Protopopova EV, Kartashov MYu, Chausov EV, Konovalova SN, Tupota NL, Sementso-

- va AO, Temovoy VA, Loktev VB. Possible role of migratory birds in the spread tick-borne infections in the territory of Siberia and Russian far east. *Achievements in the Life Sciences*. 2014;9:127-131. (In Russ).
15. Rudakova SA. Molekulyarno-epidemiologicheskiy monitoring za infektsiyami, peredayushchimisya iksovodnymi kleshchami v sochetannykh prirodnykh ochagakh. *Molekulyarnaya diagnostika: sbornik trudov*, Moscow, 18-20 marta 2014 goda. Moscow: Izdatel'stvo MBA, 2014:499-500. (In Russ).
 16. Rudakova SA, Teslova OE, Kaneshova NE, Shtrek SV, Yakimenko VV, Penyevskaya NA. Genospecies diversity of borrelia in ixodes ticks of the west Siberia. *Problems of particularly dangerous infections*. 2019;(4):92-96. (In Russ). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-92-96>
 17. Bondarenko EI, Leonova GN, Shchuchinova LD, Shchuchinov LV, Sukhoverkova AV, Ivanov LI, Mzhel'skaya TV, Dragomeretskaya AG, Mokretsova EV, Andaev EI, Trushina YuN, Zvereva NG, Timofeev DI, Ofitserov VI. Rasprostranennost' Borellia miyamotoi – vozбудitelya kleshchevoy vozvratnoy likhoradki v semi regionakh Sibiri i Dal'nego Vostoka. *Molekulyarnaya diagnostika 2017*, Moscow, 18-20 aprelya 2017 goda. 2017:168-170. (In Russ).
 18. Sarkisian DS. Ixodes tick borreliosis - current state of problem. *Infectious diseases*. 2015;2(13):61-67. (In Russ).
 19. Rar V, Fomenko N, Dobrotvorsky A, Livanova N, Rudakova S, Fedorov E, Astanin V, Morozova O. Tickborne Pathogen Detection, Western Siberia, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(11):1708-1715. <https://doi.org/10.3201/eid1111.041195>
 20. Rudakova SA, Fomenko NV, Tupikin AE, Livanova NN. Rezul'taty genotipirovaniya borrelii v kleshchakh Dermacentor reticulatus v Zapadnoy Sibiri. *Meditsinskaya mikrobiologiya – XXI vek*. Saratov; 2004:196-197. (In Russ).

Сведения об авторах

Рудакова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной диагностики с группой клещевых боррелиозов, главный научный сотрудник; заведующая отделом природно-очаговых бактериальных зоонозов ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7).

Вклад в статью: концепция статьи, анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-6262-129X

Рудаков Николай Викторович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7), заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: концепция, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Штрек Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7), ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4509-1212

Теслова Ольга Евгеньевна, младший научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7), ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: анализ литературы, анализ данных.

ORCID: 0000-0002-1897-5522

Канешова Надия Ералыевна, младший научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, пр-т Мира, д. 7), ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12).

Вклад в статью: анализ литературы, анализ данных.

ORCID: 0000-0002-9572-7792

Статья поступила: 29.03.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Svetlana A. Rudakova, MD, DSc, Head of the Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Chief Scientific Officer; Head of the Department of Zoonotic Infections, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study, performed the data analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6262-129X

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, DSc, Director, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9566-9214

Dr. Sergey V. Shtrek, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Zoonotic Infections, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation).

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4509-1212

Dr. Olga E. Teslova, MD, Junior Researcher, Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation).

Contribution: conducted the literature analysis; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-1897-5522

Dr. Nadia E. Kaneshova, MD, Junior Researcher, Laboratory for Molecular Diagnostics with a Group of Tick-Borne Borrelioses, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections (7, Mira Prospekt, Omsk, 644080, Russian Federation); Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation (12, Lenina Street, Omsk, Russian Federation).

Contribution: conducted the literature analysis; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-9572-7792

Received: 29.03.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-6-3-100-109>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ III: ГЕНОДИАГНОСТИКА ЧЕЛОВЕКА ПРИ РЕШЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ЗАДАЧ

ВОЛКОВ А.Н.^{1*}, НАЧЕВА Л.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Диапазон применения молекулярно-генетических методов при диагностике и терапии заболеваний человека чрезвычайно широк. Это определяется тем объемом наследственной информации, которая содержится в человеческом геноме. Исследование ДНК человека позволяет не только установить наследственные факторы предрасположенности к заболеваниям, но и выявлять генетические отклонения в процессе индивидуального развития и проводить мониторинг этих изменений в случае предполагаемого патологического исхода. Генодиагностика позволяет также изучить индивидуальные генетические особенности пациента для прогнозирования реакций на тот или иной вид лечения для достижения максимального терапевтического эффекта.

Основным способом изучения генома человека в медицинской практике является ПЦР-диагностика. Простота, низкая себестоимость, высокая чувствительность и надежность метода наряду с уникальными данными, получаемыми при анализе, позволили ПЦР-диагности-

ке стать рутинным диагностическим методом в различных медицинских направлениях. В лекции рассматриваются некоторые технологические нюансы ПЦР-диагностики при изучении генетического полиморфизма человека. Описываются реальные лабораторные методы и примеры выявления генных и хромосомных мутаций с патологическим эффектом. Обсуждаются перспективы использования количественного анализа нуклеиновых кислот человека в медицинской практике. Особое внимание уделяется вопросам фармакогенетики как перспективного медицинского направления для внедрения персонализированного подхода к терапии.

Лекция ориентирована на студентов медико-биологических специальностей, а также на молодых специалистов, планирующих использовать в своей практической деятельности молекулярно-генетические методы исследований. Для лучшего понимания обсуждаемых вопросов рекомендуется ознакомление с предыдущими лекциями данного цикла.

Ключевые слова: молекулярно-генетические методы, ДНК, мутации, ПЦР.

Для цитирования:

Волков А.Н., Начева Л.В. Молекулярно-генетические методы в практике современных медико-биологических исследований. ЧАСТЬ III: генодиагностика человека при решении медицинских задач. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-100-109>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru
© Волков А.Н. и др.

LECTURES

MOLECULAR GENETIC METHODS IN BIOMEDICAL RESEARCH. PART III: HUMAN GENE DIAGNOSTICS IN CLINICAL PRACTICE

ALEXEY N. VOLKOV **, LYUBOV V. NACHEVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Application of molecular genetic methods in the diagnosis and treatment of human diseases is extremely wide due to a huge amount of hereditary information contained in the human genome. Gene diagnostics allows establishing predisposition to diseases, identification of genetic abnormalities and prediction of pathological outcomes. In addition, gene diagnostics also enables prediction of the individual response to treatment in order to achieve the maximum therapeutic effect. Among all molecular genetic methods, polymerase chain reaction (PCR) diagnostics is a leading approach. Technical simplicity, low cost, high sensitivity and reliability of the method have made PCR diagnos-

tics a routine modality for the risk assessment, diagnostics, and monitoring of the treatment efficiency. Here, we consider the application of PCR diagnostics for the abovementioned tasks and talk about the real-life examples of detecting mutations and chromosomal aberrations which may cause a disease. Further, we discuss the prospects of using a semi-quantitative PCR in medical practice and focus on pharmacogenetics as a key component of a personalised therapy. The lecture is aimed primarily at biomedical students and physicians and represents a continuation of the previous lectures published in *Fundamental and Clinical Medicine*.

Keywords: molecular genetic methods, DNA, mutations, PCR

◀ English

For citation:

Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva. Molecular genetic methods in biomedical research. Part III: human gene diagnostics in clinical practice. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(3): 100-109. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-100-109>

**Corresponding author:

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov_alex@rambler.ru
© Dr. Alexey N. Volkov et al.

Генетика человека является важнейшим направлением общей генетики, тесно связанным с медицинской наукой. По мере накопления данных об условиях сохранения и нарушения здоровья человека все более отчетливым становится понимание роли наследственных факторов в реализации различных патологий. При этом вклад генетической компоненты в возникновении конкретных патологических состояний варьирует в широких пределах – от детерминированности и высокой степени предрасположенности до едва уловимого влияния на фоне выраженного экзогенного воздействия [1–3].

С генетической точки зрения болезни человека могут рассматриваться как проявление дезадаптивного комплекса генетических факторов, неблагоприятного в конкретных экологических и социально-бытовых условиях. При

этом поиск информативных генетических маркеров тех или иных заболеваний является перспективным направлением медицинской генетики, обещающим появление алгоритмов диагностики наследственной предрасположенности и эффективной профилактики различных заболеваний человека [2]. По этой причине необходимо всестороннее изучение генетического материала человека при различных патологических состояниях.

Генетические исследования человека возможны на различных уровнях в зависимости от предполагаемого типа наследственных изменений. Мутации геномного и хромосомного типов являются основным объектом поиска при цитогенетическом анализе. Такие исследования оказались полезными при установлении причин грубых нарушений развития на разных

этапах онтогенеза человека, от внутриутробного до постнатального [4, 5]. Кроме того, общий уровень выявляемых геномных и хромосомных аномалий коррелирует с интенсивностью мутагенной нагрузкой на организм и может служить как индикатором такого воздействия, так и прогностическим фактором при оценке вероятности отдаленных последствий для здоровья [6].

Для выявления и анализа генных мутаций (а также ряда хромосомных, неидентифицируемых микроскопически) вместо цитогенетических исследований используют молекулярно-генетические подходы, позволяющие анализировать структуру ДНК. ПЦР-диагностика занимает лидирующее положение в данном направлении. Простота, низкая себестоимость, высокая чувствительность и надежность метода наряду с уникальными данными, получаемыми при анализе, позволили ПЦР-диагностике занять достойное место среди медицинских лабораторных исследований [7–20].

Методы выявления генных мутаций у человека на основе использования ПЦР

В зависимости от рассматриваемого аспекта, структурного или функционального, могут использоваться различные классификации генных мутаций. С точки зрения структуры исходной и измененной ДНК мутации можно разделить на количественные и качественные. В первом случае происходит удлинение или укорочение участка ДНК за счет вставки или потери определенной нуклеотидной последовательности. Во втором случае длина фрагмента ДНК не изменяется, но происходит изменение сочетания нуклеотидов в данном участке. Разным типам генных мутаций соответствуют различные методы их выявления [1, 7].

Для выявления количественных изменений в ДНК достаточно провести ПЦР-амплификацию изучаемого участка с последующим разделением полученных ампликонов в ходе электрофореза (**рисунок 1**).

Как обсуждалось в предыдущей лекции, при этом происходит разделение ампликонов в за-

висимости от их длины. Чем длиннее олигонуклеотидные фрагменты, тем меньшую подвижность в гелевой среде они имеют. Поэтому данный вид ПЦР-исследования, позволяющий изучить полиморфизм длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ), известен как ПДАФ-ПЦР (англ. вариант – AFLP-PCR).

К настоящему времени выявлены различные клинически значимые мутации, связанные с изменением длин отдельных участков различных генов, ПЦР-диагностика которых полезна для выявления риска здоровью. Так, ген ангиотензинпревращающего фермента *ACE* у некоторых людей может иметь в своей структуре вставку (инсерцию, *Ins*) так называемого *Alu*-элемента, который снижает активность гена и производство соответствующего фермента. Напротив, у лиц с потерей (делецией, *Del*) *Alu*-элемента наблюдается избыточная генная экспрессия, что ведет к повышению артериального давления и, как следствие, может увеличивать риск гипертонии, тромбозов, ряда офтальмологических патологий и осложнений течения беременности [8, 9].

Однонуклеотидные замены являются самым распространенным типом генных мутаций. В ряде случаев они приводят к наследственным заболеваниям, а иногда лишь повышают риск мультифакториальных патологий. Но большинство из них, по-видимому, являются проявлением нормальной генетической вариабельности человека как биологического вида и не имеют выраженного дезадаптивного эффекта. В случае если частота мутантного аллеля достаточно высока, говорят об однонуклеотидном полиморфизме данного участка ДНК (англ. вариант – single nucleotide polymorphism, SNP) [7].

Для идентификации SNP не подходит простая ПЦР-амплификация с последующей электрофоретической детекцией, так как нуклеотидная замена не изменяет длины гена, и ампликоны как исходного, так и мутантного аллеля одинаковы по длине. Из возможных технических решений задачи наиболее популярным стала аллель-специфическая ПЦР, совмещающая в себе распознавание измененного участка ДНК и его амплификацию. Как объяснялось ранее, эффективность ПЦР зависит, прежде всего, от соответствия праймеров концам изучаемого участка ДНК. Если исходный праймер, помещенный в реакционную смесь, полностью комплементарен ДНК-матрице, на

Рисунок 1.

Выявление полиморфизма длины амплифицированных фрагментов при изучении гена *ACE*

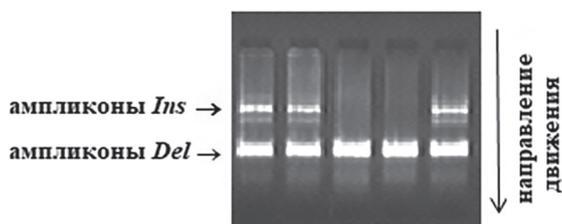


Figure 1.

Detection of amplified fragment length polymorphism in the study of the *ACE* gene

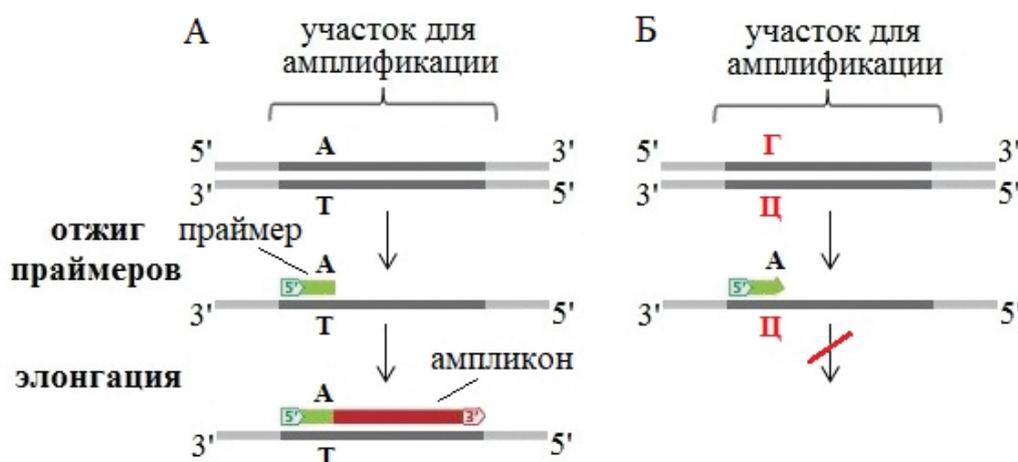


Рисунок 2.

Алель-специфическая ПЦР участка ДНК до (А) и после (Б) однонуклеотидной замены

Примечание. Амплификация верхней цепи ДНК не показана

Figure 2.

Allele-specific polymerase chain reaction of a DNA fragment before (A) and after (B) single nucleotide polymorphism

Note. Amplification of the upper DNA strand is not shown

этапе отжига он образует с ней совершенный дуплекс (рисунок 2). В дальнейшем произойдет элонгация с участием ДНК-полимеразы, а образующиеся ампликоны можно будет выявить на стадии детекции.

С другой стороны, в случае однонуклеотидной замены в гене праймер формирует с ДНК несовершенный дуплекс. Единичное несоответствие матрице на 3'-конце праймера (именно здесь должен быть установлен нуклеотид, «узнающий» SNP) является достаточным условием для предотвращения элонгации ДНК-полимеразой. В такой ситуации ампликоны не образуются, и детекция продуктов реакции демонстрирует отрицательный результат ПЦР. Однако важно не принять несостоявшуюся по техническим причинам амплификацию за наличие мутации в образце. Для этого обычно проводят вторую, подтверждающую ПЦР-реакцию с использованием праймеров, комплементарных не исходному участку ДНК, а его мутантной последовательности. В этом случае положительный результат амплификации ожидается не в исходной, а в альтернативной ПЦР-смеси [10].

Простота и изящество аллель-специфической ПЦР сделали ее популярным методом молекулярно-генетической диагностики клинически значимых мутаций в геноме человека. Например, для диагностики распространенного заболевания печени – синдрома Жильбера проводят генотипирование гена *UGT1A1* (рисунок 3) [11].

Этот ген производит фермент УДФ-глюкуронилтрансферазу, ответственный за утилизацию продукта распада гемоглобина – билирубина. Нормальный аллель *1 производит достаточное количество фермента. Гетерозиготы,

ампликоны →
димеры →
праймеров →

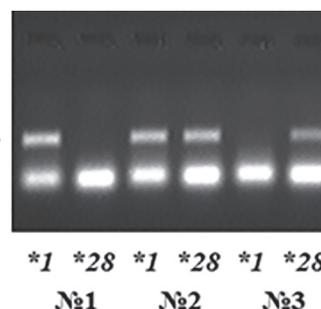


Рисунок 3.

Электрофореграмма продуктов ПЦР гена *UGT1A1* при диагностике синдрома Жильбера [11]

Примечание. Генотипы образцов: №1 – *1/*1; №2 – *1/*28; №3 – *28/*28

Figure 3.

Electrophoregram of polymerase chain reaction products of the UGT1A1 gene in the diagnosis of Gilbert's syndrome [11]

Note. Sample genotypes: №1 – *1/*1; №2 – *1/*28; №3 – *28/*28

содержащие как нормальный, так и мутантный варианты *UGT1A1* (чаще всего – аллель *28) в разных хромосомах, в основном также здоровы. Наконец, лица, гомозиготные по аллелю *28, характеризуются замедленным выведением билирубина и сопутствующим комплексом дисфункции печени, который проявляется при интенсивных физических и психических нагрузках, химиотерапии, изменении привычной диеты или нерегулярном питании [2].

В рамках данной лекции невозможно перечислить все виды ПЦР-тестов, применяющихся в настоящее время для идентификации клинически значимых генных мутаций у человека. Приблизительное представление о востребованности данного вида анализов дает простое перечисление направлений исследований с использованием ПЦР-диагностики: установление и подтверждение диагноза наследственного заболевания, выявление генетических причин распространенных мультифакториальных заболеваний, выявление онкогенных мутаций (как герминальных, так и соматических в образцах пораженных тканей), установление ге-

Рисунок 4.

Генотипирование AZF-субрегионов и локусов внутреннего контроля с последующей электрофоретической детекцией продуктов ПЦР

Примечание. К+ – положительный контрольный образец; №1 – микроделеция в субрегионе AZFc; №2 – отсутствие микроделеций в AZF-регионе

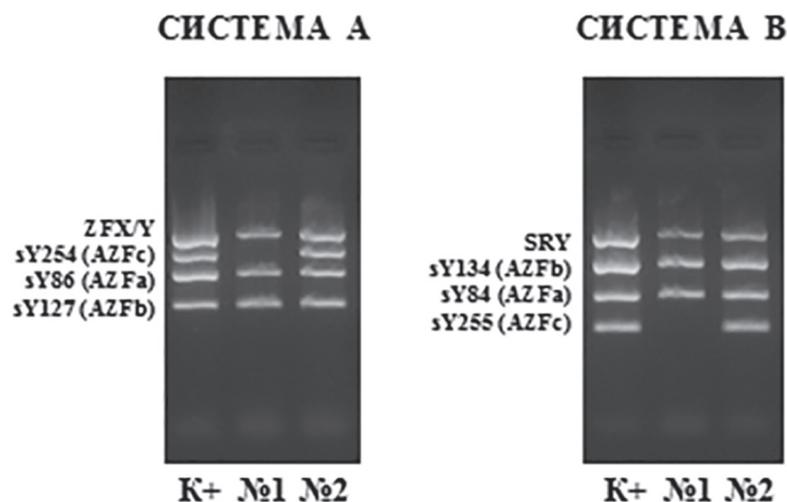


Figure 4.

Genotyping of AZF-subregions and loci of internal control with subsequent electrophoretic detection of polymerase chain reaction products

Note. K+ – positive control; №1 – microdeletion in the AZFc subregion; №2 – absence of microdeletions in AZF-region

нетических причин нарушения репродукции и др. [1, 3, 9, 11, 12]

Анализ хромосомных мутаций с помощью ПЦР

В отличие от генных мутаций мутации хромосомного типа охватывают значительные по протяженности участки генома и часто могут быть идентифицированы цитогенетическими методами. Для повышения разрешения цитогенетического анализа в настоящее время могут быть использованы методы, комбинирующие микроскопический анализ и молекулярно-генетические технологии, такие как метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (англ. вариант – fluorescent *in situ* hybridization, FISH). Однако в ряде случаев размер измененного мутацией участка хромосомы столь невелик, что не может быть выявлен визуально даже с использованием флуоресцентных зондов в ходе FISH-исследования. В этом случае требуется применение молекулярно-генетических методов исследования на основе ПЦР.

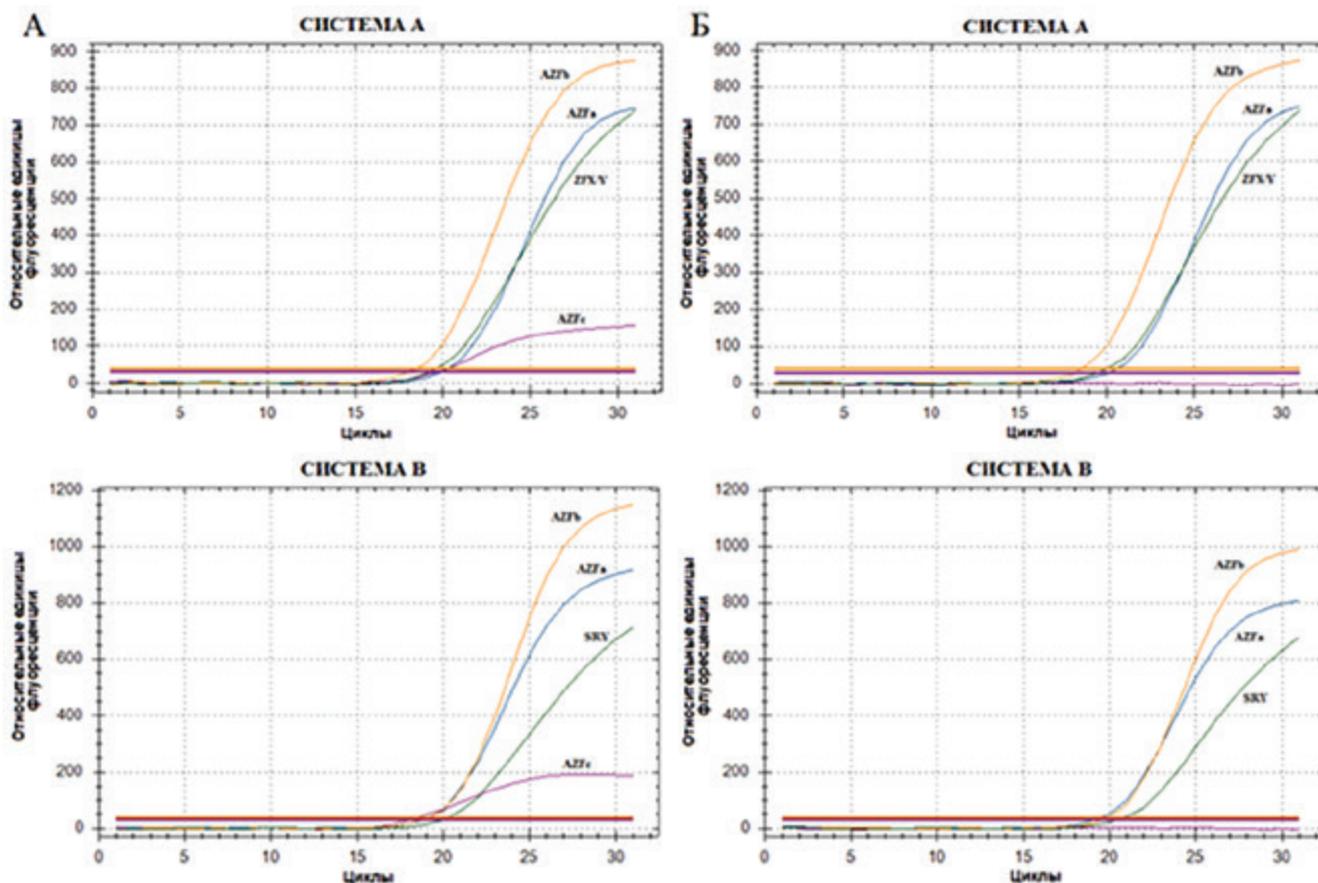
Так, ПЦР-диагностика повсеместно стала рутинным способом выявления микроделеций в Y-хромосоме при установлении генетических причин мужского бесплодия [13]. Известно, что микроделеции могут затрагивать различные регионы хромосомы, но с бесплодием четко ассоциированы потери участков в так называемом AZF-регионе (от англ. – azoospermia factor, AZF). Микроделеции в AZFa-, AZFb- и AZFc-субрегионах приводят к полному отсутствию сперматозоидов в эякуляте или критическому снижению их количества.

Современные форматы мультипраймерной ПЦР позволяют проанализировать состояние всех трех субрегионов в ходе одной ПЦР-реак-

ции. Электрофоретическая детекция нормального образца позволяет одновременно выявить продукты амплификации AZFa-, AZFb- и AZFc-субрегионов. Кроме того, можно провести амплификацию дополнительных константных участков Y-хромосомы в качестве элементов внутреннего контроля, например локусов ZFX/Y и SRY (рисунок 4). Микроделеции одного или нескольких субрегионов будут выявляться на электрофореграмме отсутствием одного или нескольких типов ампликонов.

Еще более удобным вариантом выявления микроделеций является ПЦР-анализ с детекцией динамики амплификации «в реальном времени», принцип которого обсуждался в предыдущей лекции. В данном случае используются флуоресцентные зонды, комплементарные изучаемым участкам Y-хромосомы. После каждого цикла амплификации часть зондов подвергается гидролизу с высвобождением в реакционную смесь специфического флуорофора. Содержание флуорофора периодически регистрируется оптической системой амплификатора и выводится на экран в виде графика кинетики накопления флуоресценции. В нормальном образце регистрируется накопление флуоресценции (а значит – ампликонов) всех ожидаемых типов (рисунок 5А). При микроделециях отмечается отсутствие накопления флуоресценции по одному или нескольким каналам детекции (рисунок 5Б)

Выявление хромосомных делеций методом ПЦР также нашло применение при диагностике более 20 типов микроделеционных синдромов: Миллера-Дикера, Вольфа-Хиршхорна, ДиДжорджи и др. [1]. Кроме того, ПЦР может быть использована для идентификации деле-



ций, инверсий и транслокаций, ассоциированных с различными онкологическими заболеваниями. Одним из наиболее востребованных в онкологии тестов является выявление методом ПЦР (наряду с FISH-анализом) филадельфийской хромосомы. Эта хромосома является результатом обмена участками (транслокации) между хромосомами 9 и 22. Измененная хромосома 22 несет химерный ген *BCR-ABL1*, запускающий процесс неконтролируемого деления лейкоцитов при хроническом миелоидном лейкозе. Для ПЦР-диагностики данной транслокации реакционная смесь должна содержать один праймер, комплементарный участку хромосомы 9, а другой – участку хромосомы 22. Только при сближении этих участков в составе филадельфийской хромосомы возможна ПЦР и образование ампликонов, соответствующих части химерного гена *BCR-ABL1* [14].

Количественный анализ нуклеиновых кислот человека для решения диагностических задач

Как было отмечено в предыдущей лекции, ПЦР с детекцией процесса амплификации «в реальном времени» дает уникальную возможность анализа не только наличия искомой ДНК/РНК-мишени, но и ее количественного содер-

жания. Если параллельно с изучаемыми образцами проводить амплификацию стандартной НК с известной концентрацией, можно оценить исходную концентрацию мишени. Этот подход нашел широкое применение в количественной диагностике возбудителей инфекционных заболеваний человека. Но тот же принцип может использоваться и для установления концентрации НК человека.

Большинство клеток человека содержит диплоидный хромосомный набор, в котором каждый участок генома в обычной ситуации представлен двумя копиями в двух гомологичных хромосомах. В таком случае общая концентрация данных нуклеотидных последовательностей в изучаемом образце пропорциональна количеству клеток, из которых будет проводиться выделение ДНК. Следовательно, оценивая концентрацию таких последовательностей-мишеней с помощью количественной ПЦР, можно приблизительно рассчитать количество или долю клеток данного типа в исходном образце [14, 15].

Хорошим примером продуктивного использования данного подхода является анализ доли раковых клеток, циркулирующих в крови пациента, который проходит лучевую или химиоте-

Рисунок 5. Генотипирование AZF-субрегионов и локусов внутреннего контроля в режиме ПЦР в «реальном времени» при отсутствии микроделетций (А) и микроделетции AZFc-субрегиона (Б)

Figure 5. Genotyping of AZF-subregions and loci of internal control with real-time polymerase chain reaction in the absence of microdeletions (A) and with microdeletion of AZFc-subregion (B)

рапию, для оценки эффективности лечения. При этом важно выявлять специфический генетический маркер, ассоциированный с данным типом патогенных клеток. Как упоминалось выше, причиной хронического миелоидного лейкоза может быть образование в клетках крови химерного гена *BCR-ABL1*. ПЦР-диагностика, благодаря простоте, высокой скорости исполнения и низкой себестоимости исследования позволяет проводить неоднократный анализ наличия и относительного содержания клеток с данной генетической последовательностью в крови. Анализ можно проводить с желаемой частотой до полного исчезновения ДНК-мишени, когда результат ПЦР-теста станет отрицательным. При низкой эффективности терапии врач может изменить тактику лечения и вновь оценить правильность выбора с помощью количественного ПЦР-анализа *BCR-ABL1* [14, 15].

Полезным дополнением к данному виду исследований может быть анализ транскрипционной активности (экспрессии) отдельных генов. Поскольку продуктами экспрессии генов являются РНК и белки, анализ генной активности может быть основан на измерении концентрации соответствующих макромолекул в биологических образцах [16]. Традиционно для диагностических целей используется исследование специфических белков-маркеров данного патологического состояния. Например, при выявлении рака предстательной железы информативным сывороточным маркером является простатический специфический антиген (ПСА). В дополнение к выявлению ПСА в настоящее время предлагаются методы ПЦР-диагностики уровня РНК, производимой соответствующим геном. Для выполнения такого исследования необходимо сначала провести выделение РНК из клеток предстательной железы или осадка мочи. Затем осуществляют ПЦР с обратной транскрипцией, при которой на исходной РНК сначала синтезируется кДНК, которая затем и становится матрицей для ПЦР [17].

Молекулярно-генетические исследования в фармакологии

Как следует из сказанного, генодиагностика мутаций в медицинской практике может быть использована для установления наследственных причин заболеваемости человека. Однако следующая за установлением диагноза фармакотерапия также должна осуществляться с учетом генетической конституции пациента. Это стало очевидно с момента открытия механиз-

мов генетического контроля метаболизма ксенобиотиков в организме человека. Практически любой фармацевтический препарат может рассматриваться как вещество, чужеродное организму (ксенобиотик). Для детоксикации таких потенциально опасных ксенобиотиков и их скорейшей экскреции в окружающую среду организм осуществляет серию химических превращений, главным образом в печени.

В ходе первой фазы метаболизма вещество-субстрат становится более гидрофильным за счет введение в его структуру дополнительных поляризующих атомов, прежде всего кислорода. Это также приводит к повышению реакционной способности вещества для дальнейшей модификации. На второй стадии ксенобиотик может присоединять дополнительную функциональную группу, еще более повышающую растворимость химического комплекса в биологических жидкостях. В зависимости от структуры ксенобиотик проходит одну или две фазы превращений и выводится из организма с мочой или калом [18].

Ферменты-участники системы метаболизма ксенобиотиков в настоящее время хорошо изучены. Идентифицированы также гены, кодирующие эти ферменты. Детальный анализ нуклеотидной последовательности данных генов позволил выявить значительное количество мутаций, изменяющих структуру кодируемого белка или его экспрессию (**таблица 1**). Так или иначе многие мутации снижают или повышают скорость метаболизма и выведения ксенобиотика из организма. В первом случае наблюдается накопление лекарства в организме вплоть до токсической дозы. Наоборот, быстрая дезактивация и выведение вещества из организма снижают его терапевтический эффект.

Становится очевидным, что эффективность и безопасность лекарства будет зависеть от генотипа конкретного пациента. Так, лечение и профилактика тромбоза и эмболии кровеносных сосудов с использованием варфарина должны осуществляться с учетом индивидуальных генетических особенностей цитохрома *CYP2C9*. Носители нуклеотидных замен *C430T* и *A1075C* в гене имеют повышенный риск внутренних кровотечений даже при стандартной схеме приема препарата, так как данные мутации замедляют метаболизм и экскрецию варфарина из организма [19].

При химиотерапии колоректального рака часто используется иринотекан, который в пече-

Ген / Gene	Мутация / Mutation	Лекарства-субстраты / Drugs-substrates	Клинический эффект мутации на фоне приема препарата / Clinical effect of mutation upon the drug administration
I фаза метаболизма ксенобиотиков / I phase of xenobiotic metabolism			
CYP2C9	C430T A1075C	Варфарин / Warfarin	внутреннее кровотечение / Internal bleeding
CYP2C19	G681A	Клопидогрел / Clopidogrel	снижение антиагрегантной активности лекарства / Reduced antiplatelet activity of the drug
CYP2D6	2549delA G1846A	Метопролол / Metoprolol	брадикардия / Bradycardia
		Пропафенон / Propafenone	бронхоспазм, нейротоксичность / Bronchospasm, neurotoxicity
		Фенитоин / Phenytoin	атаксия, нистагм, дизартрия, седация / Ataxia, nystagmus, dysarthria, sedation
		Трамал / Tramal	снижение анальгетического эффекта / Reduced analgesic effect
		Тамоксифен / Tamoxifen	снижение эффективности противоопухолевой терапии / Reduced efficacy of anticancer therapy
II фаза метаболизма ксенобиотиков / II phase of xenobiotic metabolism			
NAT2	C481T G590A G857A	Изониазид / Isoniazid	Гепатотоксичность / Hepatotoxicity
UGT1A1	A(TA) ₇ TAA A(TA) ₈ TAA	Иринотекан / Irinotecan	Нейтропения, тяжелая диарея / Neutropenia, severe diarrhea
		Белинонат / Belinostat	Тошнота, рвота, анемия, пирексия / Nausea, vomiting, anemia, pyrexia

Таблица 1.

Некоторые гены и мутации, влияющие на восприятие человеком лекарственных препаратов [23-25]

Table 1.

Some genes and mutations affecting the drug metabolism [23-25]

ни подвергается глюкуронированию УДФ-глюкуронилтрансферазой A1 для последующего выведения из организма. Известны многочисленные мутации в гене *UGT1A1*, изменяющие активность данного фермента. Так, увеличение числа TA-повторов в промоторной области до 7 и 8 (при нормальном количестве 6) снижает экспрессию гена и производство белкового продукта. У пациентов, гомозиготных по мутациям A(TA)₇TAA и A(TA)₈TAA, на фоне приема иринотекана чаще чем у прочих наблюдаются нейтропения и тяжелая диарея, что сводит на нет терапевтический эффект препарата [20].

Понимание роли генетических особенностей в эффективности и безопасности фармакотерапии привело к разработке ряда нормативных документов и рекомендаций, предписывающих дозировать варфарин и иринотекан индивидуально, в соответствии с предварительно проведенным генотипированием пациентов. Аналогичные алгоритмы могут быть приняты в отношении если не всех, то, по крайней мере, большинства лекарственных препаратов. Очевидно, основной тенденцией дальнейшего развития фармакотерапии станет персонализиро-

ванный подбор подходящего лекарства и схемы его приема после установления генотипа пациента.

Заключение

В завершение обсуждения темы следует отметить, что современный уровень научных знаний требует принимать во внимание генетическую конституцию человека как на стадии установления медицинского диагноза, так и последующей терапии. При этом ПЦР-исследования и смежные методы, ранее применявшиеся в фундаментальных биологических исследованиях, становятся рутинными медицинскими тестами для выявления генетических маркеров заболеваний с различной степенью наследственной детерминированности. С другой стороны, генетический полиморфизм человека определяет разнообразие индивидуальных реакций на экзогенные воздействия, в том числе – фармакотерапию.

Получаемые с помощью молекулярно-генетических исследований данные о пациенте должны привести не только к повышению эффективности диагностики и терапии, но и

сформировать новую концепцию профилактики заболеваний. Выявление генетической предрасположенности к той или иной патологии позволяет определить основные медицинские риски для каждого индивида еще на донозологической стадии и сформулировать рекомендации по поддержанию здоровья, трудоспособности и, как следствие, высокого качества жизни.

Литература:

- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена UGT1A1 как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. *Анализ риска здоровью.* 2019;2:123-129. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Iranzo J, Martincorena I, Koonin EV. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(26):E6010-E6019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803155115>
- Kloosterman WP, Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol Cytogenet.* 2014;7:100. <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0100-9>
- Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(9):553-556. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
- Mahadevan B, Snyder RD, Waters MD, Benz RD, Kemper RA, Tice RR, Richard AM. Genetic toxicology in the 21st century: reflections and future directions. *Environ Mol Mutagen.* 2011;52(5):339-354. <https://doi.org/10.1002/em.20653>
- Matsuda K. PCR-based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement. *Adv Clin Chem.* 2017;80:45-72. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.11.002>
- Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2021;22(1):1470320321995074. <https://doi.org/10.1177/1470320321995074>
- Gintoni I, Adamopoulou M, Yapikakis K. The angiotensin-converting enzyme Insertion/Deletion polymorphism as a common risk factor for major pregnancy complications. *In vivo.* 2021;35(1):95-103. <https://doi.org/10.21873/invivo.12236>
- Tyagi AK, Khoshbeen MB, Huezo-Diaz Curtis P, Uppugunduri CRS, Ansari M. Development and validation of an allele-specific PCR assay for genotyping a promoter and exonic single nucleotide polymorphisms of MGMT gene. *J Biol Methods.* 2018;5(2):e92. <https://doi.org/10.14440/jbm.2018.224>
- Волков А.Н., Хабиева С.М., Смирнова Е.Ю., Ларионов А.Ю. Генодиагностика мутаций UGT1A1 в практике современной медицины. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63(3):186-192. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192>
- Tong Y, Shen S, Jiang H, Chen Z. Application of digital PCR in detecting human diseases associated gene mutation. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43:1718-1730. <https://doi.org/10.1159/000484035>
- Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014;2(1):5-19. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x>
- Luu MH, Press RD. BCR-ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13(7):749-762. <https://doi.org/10.1586/14737159.2013.835573>
- Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А., Чельшева Е.Ю., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Голенков А.К., Поспелова Т.И., Шушов О.А., Фоминых М.С., Гусарова Г.А., Кузьмина Л.А., Абдуллаев А.О., Мартынкевич И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология.* 2017;10(3):294-316. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316>
- Singh KP, Miaskowski C, Dhruva AA, Flowers E, Kober KM. Mechanisms and measurement of changes in gene expression. *Biol Res Nurs.* 2018;20(4):369-382. <https://doi.org/10.1177/1099800418772161>
- Павлов К.А., Шкопоров А.Н., Хохлова Е.В., Корчагина А.А., Сидоренков А.В., Григорьев М.Э., Пушкарь Д.Ю., Чехонин В.П. Разработка диагностической тест-системы для ранней неинвазивной диагностики рака простаты, основанной на количественной детекции мРНК гена ПСА3 в осадке мочи методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. *Вестник РАМН.* 2013;5:45-51. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i5.662>
- Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen S. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016;14(5):298-313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
- Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) Guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
- Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, Narjoz C, Poncet D, Gagnieu MC, Ged C, Broly F, Le Morvan V, Bouquié R, Gaub MP, Philibert L, Ghiringhelli F, Le Guellec C; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Unicancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(3):219-237. <https://doi.org/10.1111/fcp.12117>

References:

- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem.* 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- Volkov AN, Tsurkan EV. UGT1A1 gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health Risk Analysis.* 2019;2:123-129. (In Russ). <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.2.14>
- Iranzo J, Martincorena I, Koonin EV. Cancer-mutation network and the number and specificity of driver mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(26):E6010-E6019. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803155115>
- Kloosterman WP, Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol Cytogenet.* 2014;7:100. <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0100-9>
- Volkov AN, Rytenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI. The cytogenetic diagnostic of chromosome anomalies under non-developing pregnancy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(9):553-556. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
- Mahadevan B, Snyder RD, Waters MD, Benz RD, Kemper RA, Tice RR, Richard AM. Genetic toxicology in the 21st century: reflections and future directions. *Environ Mol Mutagen.* 2011;52(5):339-354. <https://doi.org/10.1002/em.20653>
- Matsuda K. PCR-based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement. *Adv Clin Chem.* 2017;80:45-72. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.11.002>
- Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A

- systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2021;22(1):1470320321995074. <https://doi.org/10.1177/1470320321995074>
9. Gintoni I, Adamopoulou M, Yapijakis K. The angiotensin-converting enzyme Insertion/Deletion polymorphism as a common risk factor for major pregnancy complications. *In vivo.* 2021;35(1):95-103. <https://doi.org/10.21873/invivo.12236>
 10. Tyagi AK, Khoshbeen MB, Huezo-Diaz Curtis P, Uppugunduri CRS, Ansari M. Development and validation of an allele-specific PCR assay for genotyping a promoter and exonic single nucleotide polymorphisms of MGMT gene. *J Biol Methods.* 2018;5(2):e92. <https://doi.org/10.14440/jbm.2018.224>
 11. Volkov AN, Khabieva SM, Smirnova EYu, Larionov AV. The genetic diagnostics of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018;63(3):186-192. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192>
 12. Tong Y, Shen S, Jiang H, Chen Z. Application of digital PCR in detecting human diseases associated gene mutation. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43:1718-1730. <https://doi.org/10.1159/000484035>
 13. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology.* 2014;2(1):5-19. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x>
 14. Luu MH, Press RD. BCR-ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev Mol Diagn.* 2013;13(7):749-762. <https://doi.org/10.1586/14737159.2013.835573>
 15. Turkina AG, Zaritskii AYU, Shuvaev VA, Chelysheva EYu, Lomaia EG, Morozova EV, Golenkov AK, Pospelova TI, Shukhov OA, Fominikh MS, Gusarova GA, Kuz'mina LA, Abdullaev AO, Martynkevich IS. Group of authors under the supervision of academician vg Savchenko. *Clinical oncohematology.* 2017;10(3):294-316. (In Russ). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-3-294-316>
 16. Singh KP, Miaskowski C, Dhruva AA, Flowers E, Kober KM. Mechanisms and measurement of changes in gene expression. *Biol Res Nurs.* 2018;20(4):369-382. <https://doi.org/10.1177/1099800418772161>
 17. Pavlov KA, Shkoporov AN, Khokhlova EV, Korchagina AA, Sidorenkov AV, Grigoriev ME, Pushkar DU, Chekhonin VP. Development of a diagnostic test system for early non-invasive detection of prostate cancer based on PCA3 mRNA levels in urine sediment using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2013;68(5):45-51. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i5.662>
 18. Ahmed S, Zhou Z, Zhou J, Chen S. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: relevance to precision medicine. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016;14(5):298-313. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>
 19. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) Guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(3):397-404. <https://doi.org/10.1002/cpt.668>
 20. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, Narjoz C, Poncet D, Gagnieu MC, Ged C, Broly F, Le Morvan V, Bouquié R, Gaub MP, Philibert L, Ghiringhelli F, Le Guellec C; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Unicancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015;29(3):219-237. <https://doi.org/10.1111/fcp.12117>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650025, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Начева Любовь Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650025, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Статья поступила: 03.08.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Prof. Lyubov V. Nacheva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Received: 03.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-110-116>

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

ГРИГОРЬЕВ Е.В.¹, ВОЕВОДИН С.В.², КОВАЛЕНКО А.В.¹, РУДАКОВА Д.А.^{2*}

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГБУЗ КО «Городская клиническая больница № 1», г. Новокузнецк, Россия

Резюме

Персистирующая полиорганная недостаточность – новый фенотип критического пациента, способный нивелировать все первичные успехи по лечению пациента в отделении реанимации, что связано с увеличением потребности в методах замещения функции органов, развитием отдаленных последствий в виде когнитивного дефицита, мышечной слабости и полинейропатии критических состояний. Приводится случай из практики, демонстрирующий эффективность первичного реанимационного лечения пациен-

та с тяжелой политравмой с дальнейшей персистенцией полиорганной недостаточности и потребностью в длительной терапии, направленной на восстановление критического пациента и акцентом на препараты, воздействующие на когнитивную функцию.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Григорьев Е.В., Воеводин С.В., Коваленко А.В., Рудакова Д.А. Персистирующая полиорганная недостаточность у пациента с тяжелой сочетанной травмой: случай из практики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(3): 110-116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-110-116>

*Корреспонденцию адресовать:

Рудакова Дарья Алексеевна, 654000, Россия, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 28, E-mail: rudakovad92@mail.ru
© Григорьев Е.В. и др.

CASE REPORTS

PERSISTING MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION SYNDROME IN A PATIENT WITH SEVERE POLYTRAUMA: A CASE REPORT

EVGENY V. GRIGORIEV², SERGEY V. VOEVODIN¹, ANDREY V. KOVALENKO², DARIA A. RUDAKOVA^{2*}

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²City Clinical Hospital #1, Novokuznetsk, Russian Federation

English ▶

Abstract

Persistent multiple organ failure is a new phenotype of a critical patient capable of leveling all the initial successes in treating a patient in the intensive care unit, which is associated with an increase in the need for methods of organ function replacement, the

development of cognitive deficits, muscle weakness and polyneuropathy of critical care. A case study is presented that demonstrates the effectiveness of primary resuscitation of a patient with severe polytrauma with further persistence of multiple organ failure and the need for long-term therapy aimed at re-

covering a critical patient and with an emphasis on drugs affecting cognitive function.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Evgeny V. Grigoriev, Sergey V. Voevodin, Andrey V. Kovalenko, Daria A. Rudakova. Persisting multiple organ dysfunction syndrome in a patient with severe polytrauma: a case report.

Fundamental and Clinical Medicine. 2021;6(3): 110-116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-3-110-116>

**Corresponding author:

Dr. Daria A. Rudakova, 28, Bardina Prospekt, Novokuznetsk, 654000, e-mail: rudakovad92@mail.ru

© Prof. Evgeny V. Grigoriev et al.

Полиорганная недостаточность (ПОН) – прямое следствие не только и не столько агрессивности фактора первичного инсульта (сепсис, травма, шок, острая кровопотеря, реперфузионное повреждение), сколько последствие агрессивных методов диагностики и интенсивного лечения критического пациента [1,2]. Известно, что в 1977 году феномен ПОН впервые был описан группой исследователей В. Eiseman, в дальнейшем множество научных коллективов подробно изучили механизмы, диагностические и прогностические методы и направления стратегии лечения пациентов [3]. Попытки справиться с первичной летальностью при поступлении критического пациента за счет введения в широкую практику протоколов «безопасной» интенсивной терапии (стратегия безопасной механической вентиляции, стратегия рестриктивной инфузионной терапии, хирургия контроля повреждений и т.д.) были успешными, однако остается пул пациентов без существенной положительной динамики после первичной реанимации с развитием ПОН с нередкой персистенцией и формированием персистирующей ПОН (ППОН) [4].

Как в иностранных, так и в отечественных источниках литературы нарастает число публикаций по результатам исследований, посвященных персистирующей ПОН и длительному существованию критического пациента [5, 6]. Считается, что в ходе реализации собственно критического состояния путем сочетания агрессивности первичного воздействия, эндотипа критического пациента, вынужденно ятрогенного характера агрессивных мер первичной реанимации и дальнейшей интенсивной терапии и/или оперативного вмешательства создаются условия для иммуносупрессии, персистенции воспаления и катаболизма, то есть фенотипа ППООН. Наиболее характерными для ППООН являются зависимость от механической вентиляции, нейроэндокринная

дисфункция, нейро- и миопатия, нейрокогнитивная дисфункция, иммунная дисфункция и сохранение данных симптомов спустя длительное время после выписки пациента из стационара [7].

Цель исследования

Представить пример формирования ППООН у пациента с сочетанной травмой и провести анализ факторов и событий, приведших к данному тяжелому течению состояния критического пациента.

Случай из практики

Согласие родственников пациента на печать клинических данных получено. Описание клинического случая не противоречит интересам больного, согласие этического комитета получено.

Больной 3., 36 лет, 13.02.2019 года доставлен в центральную районную больницу через 2,5 часа с момента получения травмы. Характер травмы – дорожно-транспортная. При поступлении: пациент в сознании, жалобы на боль в животе. Дыхание спонтанное, ЧД 22 в мин, SO_2 95%. Артериальная гипотензия 80/40 мм рт. ст., ЧСС 102 в мин. Живот напряжен, болезненный во всех отделах. По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена свободная жидкость, предположен гемоперитонеум, определены показания для экстренной операции в объеме лапаротомии и ревизии брюшной полости. В ходе лапаротомии выявлены: разрыв подвздошной кишки с отрывом от брыжейки, нарушением целостности кишечной трубки, отрыв аппендикса, разрыв пряди большого сальника. Выполнена резекция подвздошной кишки, наложение илеоцекального анастомоза, аппендэктомия. Скелетная травма: определен открытый перелом обеих костей левой голени в верхней трети со смещением отломков, проведено скелетное вытяжение за пяточную кость слева.

В ближайшем послеоперационном периоде: пациент в сознании, присутствуют явления остаточной седации до RASS-2б, однако сохранены попытки выполнять элементарные инструкции, присутствуют хаотичные, нецеленаправленные движения в верхних конечностях. Продолжалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме контроля по давлению с параметрами давления на вдохе 12 см вод. ст., положительного давления конца выдоха 8 см вод. ст., фракцией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 0,4. Обращали на себя внимание постоянная тахикардия до 150 в мин., гипертензия до 170/90 мм рт. ст., несмотря на адекватную аналгезию. Живот вздут. Перистальтика единичная на фоне стимуляции. Диурез сохранен. Лабораторно отмечался высокий уровень печеночных трансаминаз (АсТ 72, АлТ 30, гиперамилаземия 574 ед/мл, гипербилирубинемия до 37,9 мкмоль/л, гипоальбуминемия 26,9 г/л, мочевины 10,7 ммоль/л, креатинин 201 мкмоль/л. В клиническом анализе крови анемия (гемоглобин 87 г/л), лейкоцитоз (лейкоциты $11,7 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения $112 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки и головного мозга, патологии не выявлено.

Суммарный объем инфузионно-трансфузионной терапии за первые сутки составил более 7000 мл, включая не менее 2500 мл компонентов крови. Расчет кровопотери составил не менее 3000 мл с учетом оперативных вмешательств и характера переломов.

16.02.2019 г. (третьи сутки после травмы): для дальнейшего лечения переведен в городскую клиническую больницу № 1 г. Новокузнецка. Медицинская эвакуация прошла без нарушений гемодинамики и вентиляции.

При поступлении состояние крайне тяжелое, сознание – оценка по шкале ком Глазго (ШКГ) 7-8 б, не исключается остаточная седация. Гипертермия фебрильная. Гемодинамика стабильная, АД 120/80 мм рт. ст., тахикардия до 160 ударов в минуту. Живот умеренно вздут, на пальпацию не реагирует. Перистальтика вялая. По желудочному зонду застойное отделяемое (резидуальный объем до 1500 мл). Диурез сохранен (50–70 мл/ч)

18.02.2019 г. (пятые сутки после травмы): ввиду сохраняющегося пареза кишечника, стойкой лихорадки и подозрения на перитонит и абдоминальный сепсис выполнена релапаротомия для исключения послеоперационных осложнений (патологии не найдено, установлен назоин-

тестинальный зонд для начала энтеральной нутритивной поддержки), в плане ранней реабилитации – остеосинтез путем наложения аппарата внешней фиксации.

19.02.2019 г. (шестые сутки после травмы): вне седации сохранялся гиперактивный делирий, до RASS+4б, контакту мало доступен, лихорадка до гектических цифр, резистентная к антипиретикам, гемодинамически стабилен, тахикардия до 120 в мин. Живот умеренно вздут, перистальтика вялая, получал полуэлементарное питание. Диурез – олигоурия по классификации KDIGO 1. Принято решение о подключении высокообъемной гемофильтрации. Процедура в течение двух суток – значимой динамики в состоянии нет, анурия.

22.02.2019 г. (девятые сутки после травмы): ввиду сохраняющегося делирия, отсутствия контакта с больным и стойкой гипертермии принято решение о проведении панМСКТ (заключение – пневмомедиастинум, зона консолидации в нижней доле левого легкого. Более вероятен ушиб легких. Нельзя исключить пневмонию. Головной мозг, органы брюшной полости без очаговой патологии).

26.02.2019 г. (13-е сутки после травмы): на фоне стабильного состояния выполнена транскраниальная доплерография. Заключение: индекс Линдегарда справа 2,5; слева 1,7. Справа признаки функционального церебрального вазоспазма. Асимметрия ЛСК по среднемозговой артерии 32%, выше справа. Назначена терапия вазоспазма (нимодипин).

26.02.2019 г.: электроэнцефалография (ЭЭГ): доминирует мономорфный тип биоэлектрической активности головного мозга с преобладанием тета- и дельта-волн от 30 до 50 мкВ с латерализацией по дельта-волнам справа – по вискам от 1–3Гц _30 мкВ до 0.5–2Гц 10–20 мкВ с проявлениями ареактивности на функциональные пробы. Альфа-волны регистрируются группами, единичные не более 40 мкВ в темени-затылке, сохраняя реактивность на фотостимулы. Редкие синхронизирующие разряды по тета-дельта-волнам до 40 мкВ до 1–2 сек без асимметрии. Заключение: (1) Грубые общемозговые признаки с проявлениями патологической ирритации на кору с уровня каудального отдела ствола головного мозга. (2) Латерализация патологического процесса с преобладанием правого полушария (височно-лобные отделы) на фоне снижения функции и реактивности нейронов. Данные признаки могут быть расценены как эпилептиформная актив-

ность. (3) Признаков истинной очаговой эпилептической активности головного мозга не регистрируется. (4) Снижена компенсация мозга по нейродинамике

28.02.2019 г. – по данным исследования скоростей мозгового кровотока признаков церебрального ангиоспазма нет.

08.03.2019 г. (двадцать третьи сутки после травмы): по причине отсутствия положительной динамики и формирования ППОН (невозможность отказа от органной заместительной терапии – зависимость от диализно-фильтрационных методов, механической вентиляции, трудности в достижении полного энтерального питания, лимфоцитопения, персистенция системного воспалительного ответа по уровню С-реактивного белка) проведен консилиум, целью которого была оценка и интерпретация тяжести состояния пациента, прогноз ППОН и коррекция терапии с акцентом на острую церебральную недостаточность. Заключение: тяжесть состояния обусловлена токсико-гипоксической энцефалопатией с элементами децеребрационной ригидности, полиорганной недостаточностью (сердечно-сосудистой, почечной, кишечной, церебральной, дыхательной).

К лечению добавлены центральные миорелаксанты. Рекомендованы препараты ноотропной направленности.

14.03.2019 г. – электроэнцефалография (ЭЭГ) в динамике: доминирует мономорфный тип биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга. Альфа-волны единичные не более 10 мкВ, доминируют тета- и дельта-волны от 20 до 50 мкВ с переходом в дельта до 5 мкВ по всем отведениям справа и слева. Участки синхронизации по тета-дельта от 1–2 сек. до 20–30 мкВ переходят в десинхронизацию до 3 сек – 10–5 мкВ по тета-дельта. Реактивность биоэлектрической активности на фотостимулы и афферентация отсутствует без изменения биоэлектрической активности головного мозга. Заключение: (1) Преобладают грубые общемозговые признаки, обусловленные снижением функциональной активности нейронов и низкой их реактивностью, сохраняются признаки патологической ирритации с каудального отдела ствола головного мозга. (2) Эпиактивности головного мозга не регистрируется. (3) Локальной патологии в полушариях головного мозга справа и слева и латерализации патологических признаков не регистрируется. По ЭЭГ динамика показателей ухудшилась – усилился индекс медленных низкоамплитудных патологических форм активно-

сти, уменьшился индекс альфа-волн и значительно снизилась реактивность и афферентация нейронов.

28.03.19 г. проведена МРТ головного мозга: абсцесс левой затылочной доли (43*32*20мм), вероятно, вследствие сепсиса. Проведен консилиум с привлечением нейрохирургов, выбрана консервативная тактика на фоне антибиотикотерапии.

9.04.19 г. (54-е сутки после травмы): переведен для дальнейшего лечения по месту жительства в г. Новосибирск в состоянии хронического критического состояния, персистирующей ПОН, сохраняющейся потребности в механической вентиляции, энтеральном зондовом питании.

Проводимое лечение в отделении реанимации:

ИВЛ через искусственные дыхательные пути (интубация трахеи, трахеостомия на 5-е сутки) по концепции «безопасной вентиляции».

Заместительная почечная терапия. Проведено 4 сеанса высокообъемной вено-венозной гемофильтрации и далее 16 процедур интермиттирующего гемодиализа.

Антибактериальная терапия с учетом антибиотикорезистентности.

Антимикотическая терапия.

Стимуляция перистальтики (метоклопрамид, эритромицин).

Ингибиторы протонной помпы.

Мультимодальная анальгезия.

Седация (внутривенная седация галоперидолом, феназепамом + севофлюран в течение 5 суток на 18-е сутки после травмы).

Энтеральное питание (смесь типа «энергия»), парентеральное питание без жировых эмульсий ввиду наличия у пациента гипертриглицеридемии.

Муколитическая терапия.

Центральные миорелаксанты.

Ноотропная терапия.

Проводились санационные бронхоскопии, гастроскопия, установка тонкокишечного зонда.

Обсуждение

В ходе исследования клинической патофизиологии критических состояний и ПОН была сформулирована современная теория «danger», объединяющая универсальные иммунные реакции врожденного и приобретенного иммунитета. Деструкция тканей, значительная нагрузка микроорганизмами или инвазия высоковирулент-

Таблица 1.

Принципиальные параметры избранных показателей гомеостаза, характеризующих пациента как пациента с персистирующей ПОН.

Table 1.

Homeostasis parameters of patient with a persisting multiple organ dysfunction syndrome.

Показатель Feature	Норматив КДЛ Physiological range	Дата Date					
		16.02	21.02	25.02	08.03	17.03	08.04
SOFA, баллы SOFA score		6	10	12	10	10	8
ПКТ, нг/мл Procalcitonin, ng/mL		-	17,48	13,3	2,2	1,9	1,8
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	19-37	13,2%	13	22	15	18,8	11,0
Преальбумин, г/л Prealbumin, g/L	0,2-0,4	0,15	0,11	0,13	0,17	0,16	0,12
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/L		177	175	431	265	177	97
Лейкоциты, × 10 ⁹ /L White blood cells, × 10 ⁹ /L		7,2	18,8	12,8	10,8	15,1	12,6
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/L	До 6	121	125	224	107	108	175,7
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L		6,1	9,7	7,4	8,5	7,3	5,2
Индекс атерогенности Atherogenic index	До 4	4,8	5,8	3,6	-	6,6	8
Лактат, ммоль/л Lactate, μmol/L	До 2,5	3,8	2,6	1,9	-	2,2	-

Примечание: СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитониновый тест

ных возбудителей вызывают дисрегуляцию системного воспалительного ответа [8]. Локальный выброс медиаторов (цитокины) становится избыточным или дезадаптивным, цитокины активируют эндотелиоциты и вызывают фиксацию на поверхности эндотелиальной выстилки компонента, в дополнение к этому неспецифические иммунные клетки (нейтрофилы и макрофаги) путем выброса свободных радикалов кислорода и токсических гранул могут вызвать некроз локальных тканей. Все перечисленное ведет к дополнительному выбросу молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (так называемые DAMP) и дополнительному усилению круга активности иммунного ответа [9]. В ситуации с описываемым пациентом мы можем определить ряд факторов и событий: «тяжелая» политравма (оценка по шкале ISS 36 б), острая кровопотеря, шок (гипотония, тахикардия, угнетение сознания, бледность кожных покровов, положительный с-м белого пятна). Заметим также факт отказа от «хирургии поврежденных», при первичном поступлении пациенту на фоне шока был выполнен весь комплекс абдоминальной хирургии с восстановлением целостности желудочно-кишечного тракта, что может быть дополнительным фактором формирования ПОН.

В качестве одного из триггеров ПОН могут быть рассмотрены также и DAMP, ассоциированные с трансфузией [10]. Пациент в течение нескольких дней получал трансфузионную нагрузку, которая, в свою очередь, является потенцирующим фактором ПОН (суммарный объем трансфузии в течение ближайших трех суток составил 2100 мл компонентов крови).

Нарушения метаболизма являются характерными для персистенции ПОН. Медиаторы системной воспалительной реакции вызывают метаболическую дисфункцию, специфичную для воспалительного ответа. Метаболиты сами по себе являются субстратами для модификации иммунных клеток, медиаторами для межклеточного сигналинга, регуляторами экспрессии генов, ингибиторами или активаторами ферментов. Кахексия, ассоциированная с системной воспалительной реакцией (пример – септическая кахексия), является одним из наиболее явных признаков проявления воспалительного метаболического комплекса – комплексного метаболического синдрома, характеризующегося потерей скелетной мышечной массы, ассоциированной с воспалением (вероятно, персистирующим), инсулинорезистентностью и катаболизмом белков. Мышечная слабость как проявление индуцированной си-

стемным воспалением кахексии считается ведущим компонентом персистенции ПОН наряду с полинейропатией и полимиопатией критических состояний [11]. В таблице представлена, по сути, классическая картина клинических и лабораторных признаков персистенции ПОН (катаболизм, лимфопения, персистенция острофазового ответа, сепсис, саркопения).

Делирий, наблюдаемый в течение всего времени нахождения пациента в стационаре, является многофакторной проблемой. Возможен вклад в развитие делирия фактов септической энцефалопатии, злокачественного нейролептического синдрома, повреждения ЦНС при неинфекционном системном воспалении [12]. Использование протоколов седации с достижением уровня «легкой» седации, акцент на препараты с отсутствием кумуляции, внедрение ежедневных пауз седации, по мнению ряда исследователей, позволяет снизить когнитивный дефицит в ближайшие и отдаленные периоды наблюдения, длительность механической вентиляции, скорректировать вероятность циркадных дисритмий. Делирий, факт его наличия, длительность и тип (реактивность) – важнейшие независимые факторы отдаленной когнитивной дисфункции критического пациента, летальности в реанимации и смертности в постгоспитальный период. Выявляемость делирия в ОРИТ остается низкой даже по данным зарубежных авторов, тогда как информации по российским клиникам нет. Важным и интересным в данной ситуации является активное внедрение так называемых протоколов оценки делирия и мониторинг состояния пациентов с обоснованным использованием нефармакологических способов профилактики и лечения. Ряд исследований демонстрирует, что внедрение алгоритмов улучшает выживаемость в ОРИТ и снижает частоту депрессий в отдаленный период наблюдения.

В ходе терапии данного пациента могут быть расставлены следующие акценты. Стандартом оценки эффективности интенсивного лечения на данный момент является или летальность в ОРИТ (летальность госпитальная), или летальность на 28-й день. Однако случай из практики демонстрирует, что даже положительный эффект от интенсивной терапии (следование стандартным протоколам лечения в виде стабилизации гемодинамики, проведении безопасной механической вентиляции, нутритивной поддержки, оперативной стабилизации переломов) не гарантирует полноценного восстановления пациента.

Заключение

Случай из практики демонстрирует формирование относительно нового явления – фенотипа «пациент после критического состояния». Подобный пациент представляет собой сложное сочетание патогенетических факторов (индуцированная иммуносупрессия, ОРИТ-связанная полинейро- и миопатия, метаболический воспалительный комплекс, сложности в восстановлении когнитивных функций). Данные паттерны следует учитывать в ходе составления программ восстановления пациента после критического состояния. Пациенты с персистирующей ПОН, вероятно, требуют более агрессивного фармакологического вмешательства в направлении коррекции когнитивного дефицита и острой церебральной недостаточности. Несмотря на отсутствие подходящих с позиции доказательной медицины препаратов, из имеющегося набора лекарственных средств могут быть выбраны фармакологические агенты, имеющие потенциал в отношении воздействия на данное звено патогенеза ПОН. Выбор препаратов подобного ряда, вероятно, показан не в острый период, а в период раннего восстановления пациента.

Литература:

1. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1527-1534. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129485.08835.5a>
2. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, Neugebauer E, Maegele M; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med*. 2011;39(4):621-628. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d3df>. PMID: 21242798
3. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;144(3):323-326.
4. Григорьев Е.В., Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Головкин А.С. Персистирующая полиорганная недостаточность. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014;18(3):82-86. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2014-3-82-86>
5. Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А., Новокшонов А.В., Агаларян А.Х. *Септические осложнения при политравме*. Москва: Наука; 2005.
6. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):417-427. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0005-7>
7. Minei JP, Cuschieri J, Sperry J, Moore EE, West MA, Harbrecht BG, O'Keefe GE, Cohen MJ, Moldawer LL, Tompkins RG, Maier RV; Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1129-1135. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182376e9f>
8. Harris HE, Raucci A. Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep*. 2006;7(8):774-778. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400759>

9. Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*. 2010;41(1):21-26. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.07.010>
10. Ma KC, Schenck EJ, Pabon MA, Choi AMK. The Role of Danger Signals in the Pathogenesis and Perpetuation of Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):300-309. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2460PP>
11. Grigoryev EV, Shukevich DL, Matveeva VG, Kornekyuk RA. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome following cardiac surgery. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2018;7(4):84-91. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91>
12. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Кудрявцев А.Н., Радивилко А.С. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019;(2):48-57. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-48-57>
13. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):417-427. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0005-7>

References:

1. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1527-1534. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000129485.08835.5a>
2. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamam OC, Paffrath T, Neugebauer E, Maegele M; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: an analysis of 29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit Care Med*. 2011;39(4):621-628. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206d3df>. PMID: 21242798
3. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;144(3):323-326.
4. Grigorev YeV, Plotnikov GP, Shukevich DL, Golovkin AS. Persistent multiorgan failure. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2014;18(3):82-86. (In Russ). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2014-3-82-86>
5. Agadzhanlyan VV, Ustyantseva IM, Pronskikh AA, Novokshonov AV, Agalaryan AKh. *Polytrauma. Septic Complications*. Moscow: Sciences; 2005. (In Russ).
6. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):417-427. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0005-7>
7. Minei JP, Cuschieri J, Sperry J, Moore EE, West MA, Harbrecht BG, O'Keefe GE, Cohen MJ, Moldawer LL, Tompkins RG, Maier RV; Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(4):1129-1135. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182376e9f>
8. Harris HE, Rauti A. Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep*. 2006;7(8):774-778. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400759>
9. Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*. 2010;41(1):21-26. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.07.010>
10. Ma KC, Schenck EJ, Pabon MA, Choi AMK. The Role of Danger Signals in the Pathogenesis and Perpetuation of Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):300-309. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2460PP>
11. Grigoryev EV, Shukevich DL, Matveeva VG, Kornekyuk RA. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome following cardiac surgery. *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2018;7(4):84-91. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-84-91>
12. Grigoryev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP, Kudryavtsev AN, Radivilko AS. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. *Annals of critical care*. 2019;(2):48-57. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-48-57>
13. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7):417-427. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0005-7>

Сведения об авторах

Евгений Валерьевич Григорьев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад: концепция статьи, окончательная проверка рукописи.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Сергей Викторович Воеводин, кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 1 ГБУЗ КО «Городская клиническая больница № 1» (654057, Россия, г. Новокузнецк, пр-т Бардина, д. 28).

Вклад: сбор первичного материала, написание текста.

ORCID: 0000-0003-1808-7020

Андрей Владимирович Коваленко, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад: концепция статьи, окончательная проверка рукописи.

ORCID: 0000-0002-6128-1737

Дарья Алексеевна Рудакова, врач анестезиолог-реаниматолог, отделение реанимации и интенсивной терапии № 1 ГБУЗ КО «Городская клиническая больница № 1» (654057, Россия, г. Новокузнецк, пр-т Бардина, д. 28).

Вклад: сбор первичного материала, написание текста.

ORCID: 0000-0001-5883-8445

Статья поступила: 14.07.2021 г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Evgeny V. Grigoriev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine, Traumatology and Orthopaedics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the case report.

ORCID: 0000-0001-8370-3083

Dr. Sergey V. Voevodin, MD, PhD, Head of the Critical Care Unit #1, City Clinical Hospital #1 (28, Bardina Prospekt, Novokuznetsk, 654057, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1808-7020

Prof. Andrey V. Kovalenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care.

ORCID: 0000-0002-6128-1737

Dr. Daria A. Rudakova, MD, Critical Care Unit #1, City Clinical Hospital #1 (28, Bardina Prospekt, Novokuznetsk, 654057, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5883-8445

Received: 04.07.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.