

Сибирское медицинское обозрение

ISSN 1819-9496 (print)
ISSN 2500-0136 (online)

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Siberian Medical Review

№ 5 (155), 2025





Сибирское медицинское обозрение

Сентябрь-октябрь 2025 **5** (155)

Учредитель:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор

д. м. н., профессор Д. В. Черданцев

Заместители главного редактора:

д. м. н., профессор М. М. Петрова

д. м. н., профессор П. А. Шестерня

Ответственный редактор

Е. А. Романова

Научный редактор

д. м. н., профессор С. С. Дунаевская

Технический секретарь

А. С. Глинская

Журнал «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярск В. М. Крутовский, П. И. Мажаров, Р. К. Пикок, П. Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрaсГМА.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-85289 от 30 мая 2023 г.

Адрес редакции, издателя:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. 8 (391) 220-98-26, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: полугодовой – 41043.

Допечатная подготовка и печать типография ООО «Версо»

Адрес: 660079, г. Красноярск, ул. А. Матросова, 30к

Тел./факс (391) 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Подписано в печать 27.10.2025 г. Дата выхода в свет 31.10.2025 г.

Формат 60×84/8, п. л. 9,5. Печать офсетная. Заказ № 186. Тираж 1000 экз.

Свободная цена. Производственно-практическое издание.

Фотография на 1-й стр. обложки Владимира Гуляева.

Редакционная коллегия

А. А. Визель (Казань, Россия) – д.м.н., профессор

Ю. И. Гринштейн (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

А. И. Грицан (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

И. В. Демко (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

А. М. Есаян (Санкт-Петербург, Россия) – д.м.н., профессор

И. Н. Захарова (Москва, Россия) – д.м.н., профессор

М. А. Королев (Новосибирск, Россия) – д.м.н.

М. М. Костик (Санкт-Петербург, Россия) – д.м.н., профессор

С. Ю. Никулина (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

С. В. Прокопенко (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

А. А. Савченко (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

Т. Е. Таранушенко (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

О. В. Теплякова (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

В. Б. Цхай (Красноярск, Россия) – д.м.н., профессор

Н. А. Шнайдер (Санкт-Петербург, Россия) – д.м.н., профессор

Редакционный совет

С. Н. Авдеев (Москва, Россия) – д.м.н., профессор, акад. РАН

Н. В. Артымук (Кемерово, Россия) – д.м.н., профессор

О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия) – д.м.н., профессор, акад. РАН

М. И. Воевода (Новосибирск, Россия) – д.м.н., профессор, акад. РАН

О. Н. Котенко (Москва, Россия) – д.м.н.

И. В. Литвиненко (Санкт-Петербург, Россия) – д.м.н., профессор

В. А. Невзорова (Владивосток, Россия) – д.м.н., профессор

Ю. М. Перельман (Благовещенск, Россия) – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

В. П. Пузырев (Томск, Россия) – д.м.н., профессор, акад. РАН

В. Е. Радзинский (Москва, Россия) – д.м.н., профессор, акад. РАН,

А. В. Сажин (Москва, Россия) – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

А. Б. Салмина (Москва, Россия) – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

А. Г. Чучалин (Москва, Россия) – д.м.н., профессор, акад. РАН

А. В. Шульмин (Витебск, Республика Беларусь) – д.м.н., профессор

Х. Г. Фозилов (Ташкент, Узбекистан) – д.м.н.

Моамар Ибрагим Аль-Джефут (ОАЭ) – д.м.н., профессор, JBO&G, MMed (HR&NG), PhD

Т. Вейнович (Нови-Сад, Сербия) – профессор

Siberian Medical Review

SIX ISSUES A YEAR

Was founded in 1918



September-October 2025 **5** (155)

The founders:

Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Editor in Chief

Doctor of Medical Science, Professor D. V. Cherdantsev

Deputy Chief Editors:

Doctor of Medical Science, Professor M. M. Petrova

Doctor of Medical Science, Professor P. A. Shesternya

Managing editor

E. A. Romanova

Scientific editor

Doctor of Medical Science, Professor S. S. Dunaevskaya

Technical secretary

A. S. Glinskaya

The "Siberian Medical Review" was published in 1918. It was the first medical journal in Siberia. At the beginnings of the journal were well-known persons of the clinical medicine, public health in Krasnoyarsk – V. M. Krutovsky, P. I. Mazharov, R. K. Peacock, P. N. Konovalov and others. The journal was revived in 2001 by the decision of the KrasSMA Academic Council.

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technologies and Mass Communications PI No. FS 77-85289 dated May 30, 2023.

The editorial office:

1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russia, 660022

Phone +7 (391) 220-98-26, fax +7 (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozrenie@yandex.ru

Subscription indexes in catalogs of the Russian Federation:

Media of Russia: half-yearly - 41043.

Prepress and Printed in the workshops «Verso, LTD»

Address: 30k, A. Matrosova Str., Krasnoyarsk, Russia, 660079

Phone/fax: +7 391 235-04-89, e-mail: versona24@yandex.ru

Signed in printing 27.10.2025. Format 60+84/8, p.p. 9,5.

Offset printing. Ordering № 186. Print run 1000 copies.

Free price. Production and Practical Edition.

Photo on the front cover Vladimir Gulyaev.

Editorial Board

A. A. Vigel (Kazan, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

Yu. I. Grinshtein (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

A. I. Gritsan (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

I. V. Demko (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

A. M. Esayan (Saint Petersburg, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

I. N. Zaharova (Moscow, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

M. A. Korolev (Novosibirsk, Russia) – Dr. Med. Sci.

M. M. Kostik (Saint Petersburg, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

S. Yu. Nikulina (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

S. V. Prokopenko (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

A. A. Savchenko (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

T. E. Taranushenko (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

O. V. Teplyakova (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

V. B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

N. A. Shnyder (Saint Petersburg, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

Editorial Advisory Board

S. N. Avdeev (Moscow, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Acad. of RAS

N. V. Artyukov (Kemerovo, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Acad. of RAS

M. I. Voevoda (Novosibirsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Acad. of RAS

O. N. Kotenko (Moscow, Russia) – Dr. Med. Sci.

I. V. Litvinenko (Saint Petersburg, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

V. A. Nevzorova (Vladivostok, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor

Ju. M. Perelman (Blagoveshchensk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS

V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Acad. of RAS

V. E. Radzinsky (Moscow, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Acad. of RAS

A. V. Sazhin (Moscow, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS

A. B. Salmina (Moscow, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of RAS

A. G. Chuchalin (Moscow, Russia) – Dr. Med. Sci., Professor, Acad. of RAS

A. V. Shulmin (Vitebsk, Republic of Belarus) – Dr. Med. Sci., Professor

Kh. G. Fozilov (Tashkent, Uzbekistan) – Dr. Med. Sci.

Moamar Ibrahim Al-Jefout (UAE) – MD, JBO&G, MMed (HR&HG), PhD

T. Vejnović (Novi Sad, Serbia) – Full Professor

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Латыпова Л. А., Ялаев Б. И., Фатхуллина Г. Ф., Жаманкулова Д. Г., Волченкова М. В., Тюрин А. В. Нарушения минеральной плотности костной ткани у лиц с серонегативными спондилоартритами.....	5
Дроздов Е. С., Грищенко М. Ю., Тураханов У. З., Харитонкин В. И., Комкова Т. Б., Цхай В. Ф., Короткевич А. Г. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска и способы профилактики (современное состояние проблемы).....	13
Пикало И. А., Подкаменев В. В., Карабинская О. А., Изатулин В. Г., Горбунов Н. С., Макарова О. А. Синдром постспленэктомического гипоспленизма.....	20
Бушмелева Н. Н., Рагимова С. Р., Вострокнутов Л. В. Современные возможности диагностики причин самопроизвольного выкидыша на раннем сроке гестации	28

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Добровольская О. В., Козырева М. В., Сорокина А. О., Торопцова Н. В. Функциональный статус скелетных мышц у больных ревматоидным артритом.....	35
Анмут В. С., Омельченко В. О., Королев М. А. Особенности клинического течения ревматоидного артрита у пациентов, позитивных по антителам к цитруллинированному виментину.....	41
Чащина М. В., Карпина Н. Л., Черняев А. Л., Самсонова М. В., Смирнова Т. Г., Багиров М. А. Этиологическая верификация микобактериоза легких при исследовании операционного материала.....	47
Лукьянчик Ю. Д., Чернышева Т. В., Малинина Е. И., Гапон Л. И., Плюснин А. В., Лыкасова Е. А., Ярославская Е. И. Региональные особенности состояния сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов Крайнего Севера и города Тюмени.....	55
Бахтина В. И., Демко И. В., Столяр М. А., Дудковская Т. С., Наживин И. В., Галанин В. В., Горбенко А. С., Ольховский И. А. Течение и исходы коронавирусной инфекции у пациентов с хроническим лимфолейкозом в круглосуточном стационаре в период пандемии.....	61
Сероштанова Д. Н., Дударева Ю. А., Дронов С. В. Роль цитокинов в прогнозировании перинатальных осложнений у беременных с прегестационным сахарным диабетом.....	68
Ершова И. Б., Глушко Ю. В., Левчин А. М. Состояние витаминной обеспеченности школьников и пути коррекции.....	75
Никитина Е. В. Особенности цитокинового статуса у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита.....	83
Жариков А. Н., Лубянский В. Г., Алиев А. Р., Ганова Т. Д. Результаты реконструктивно-восстановительных операций при сформированных свищах тонкой и ободочной кишки.....	90

ЛЕКЦИИ

Воробьев В. А., Щербатых А. В., Калягин А. Н. Методические рекомендации выполнения нарративных обзоров литературы в соответствии с критериями качества SANRA	98
---	----

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Краснова Л. И., Дубиновская Е. В., Гусев Е. А., Ромашова Т. В. Клинический случай гастроэнтерита у ребенка с орфанным заболеванием - синдромом Cutis laxa, связанный с геном ATP6V0A2	104
Каргина А. О., Богомолова И. К., Бабкин А. А., Хамина Н. А. Абсцесс легкого у ребенка с ганглиозидозом GM2 (болезнь Тея-Сакса), тип 1, инфантильная форма: клинический случай.....	109
Зиганшин А. М., Гиниятуллина А. Н. Клинический случай преодоления множественных неудач вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки с аденомиозом и трубным бесплодием	113

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Latypova L. A., Yalaev B. I., Fathullina G. F., Zhamankulova D. G., Volchenkova M. V., Tyurin A. V.</i> Bone mineral density disorders in subjects with seronegative spondylarthritis	5
<i>Drozhdov ES, Grishchenko MYu, Turakhanov UZ, Kharitonkin VI, Komkova TB, Tskhai VF, Korotkevich AG.</i> Colorectal anastomotic leakage: risk factors and prevention methods (current state of the problem)	13
<i>Pikalo I. A., Podkamenev V. V., Karabinskaya O. A., Izatulin V. G., Gorbunov N. S., Makarova O. A.</i> Postsplenectomy hyposplenism syndrome	20
<i>Bushmeleva N. N., Ragimova S. R., Vostroknutov L. V.</i> Modern possibilities in diagnosis of causes of spontaneous abortion in early gestation	28

ORIGINAL RESEARCH

<i>Dobrovolskaya O. V., Kozyreva M. V., Sorokina A. O., Toroptsova N. V.</i> Functional status of skeletal muscles in patients with rheumatoid arthritis	35
<i>Anmut V. S., Omelchenko V. O., Korolev M. A.</i> Features of the clinical course of rheumatoid arthritis in patients positive for antibodies to mutated citrullinated vimentin	41
<i>Chashchina M. V., Karpina N. L., Cherniaev A. L., Samsonova M. V., Smirnova T. G., Bagirov M. A.</i> Aetiological verification of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in analysis of surgical specimens	47
<i>Lukyanchik Yu. D., Chernysheva T. V., Malinina E. I., Gapon L. I., Plyusnin A. V., Lykasova E. A., Yaroslavskaya E. I.</i> Regional features of the cardiovascular system status in young athletes from the Far North and Tyumen	55
<i>Bakhtina V. I., Demko I. V., Stolyar M. A., Nazhivin I. V., Dudkovskaya T. S., Galanin V. V., Gorbenko A. S., Olkhovskiy I. A.</i> Course and outcomes of coronavirus infection in patients with chronic lymphatic leukaemia in a 24-hour hospital during the pandemic period	61
<i>Seroshtanova D. N., Dudareva Yu. A., Dronov S. V.</i> The role of cytokines in prediction of perinatal complications in pregnant women with pregestational diabetes mellitus	68
<i>Ershova I. B., Glushko Yu. V., Levchin A. M.</i> Vitamin status of schoolchildren and the ways to correct it	75
<i>Nikitina E. V.</i> Features of cytokine status in patients with severe acute pancreatitis	83
<i>Zharikov A. N., Lubyansky V. G., Aliev A. R., Ganova T. D.</i> Results of reconstructive and restorative surgeries for formed fistulae of the small intestine and colon	90

LECTURES

<i>Vorobev V. A., Shcherbatykh A. V., Kalyagin A. N.</i> Methodological guidelines for narrative literature reviews in compliance with the SANRA quality criteria	98
---	----

CASES FROM PRACTICE

<i>Krasnova L. I., Dubinovskaya E. V., Gusev E. A., Romashova T. V.</i> A clinical case of gastroenteritis in a child with orphan disease: Cutis laxa syndrome associated with the ATP6V0A2 gene	104
<i>Kargina A. O., Bogomolova I. K., Babkin A. A., Hamina N. A.</i> Lung abscess in a child with GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs disease), type 1, infantile form: a clinical case	109
<i>Ziganshin A. M., Giniyatullina A. N.</i> A clinical case of overcoming multiple assisted reproductive technology failures in a patient with adenomyosis and tubal factor infertility	113



Научные обзоры / Scientific reviews

© ЛАТЫПОВА Л.А., ЯЛАЕВ Б.И., ФАТХУЛЛИНА Г.Ф., ЖАМАНКУЛОВА Д.Г., ВОЛЧЕНКОВА М.В., ТЮРИН А.В.

УДК: 616.7

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-5-12

Нарушения минеральной плотности костной ткани у лиц с серонегативными спондилоартритами

Л.А. Латыпова³, Б.И. Ялаев², Г.Ф. Фатхуллина³, Д.Г. Жаманкулова⁴, М.В. Волченкова⁵, А.В. Тюрин¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа 450008, Российская Федерация

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва 117292, Российская Федерация

³Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова, Уфа 450005, Российская Федерация

⁴Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе 030019, Республика Казахстан

⁵Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань 390026, Российская Федерация

Резюме. В обзоре представлены данные о распространённости, особенностях диагностики и механизмах патогенеза снижения минеральной плотности костной ткани у пациентов с различными заболеваниями из группы спондилоартритов. Показан противоречивый характер данных об изменениях количественных и качественных характеристик костной ткани у данных пациентов, роль цитокинов, активности заболевания и медиаторов воспаления. Проведён анализ основных генов, ассоциированных как с развитием заболеваний из группы спондилоартритов, так и с патологией костной ткани при них. Сформулированы основные вопросы для изучения и дискуссии по данной теме на современном этапе, а также отмечена важность персонализированного подхода в диагностике и лечении. Данный обзор составлен путём анализа 59 статей российских и зарубежных авторов из баз электронных данных PubMed, научной электронной библиотеки eLibrary и Medline Complete, преимущественно за последние пять лет.

Ключевые слова: серонегативные спондилоартриты, анкилозирующий спондилоартрит, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, цитокины, медиаторы воспаления, аутовоспалительные заболевания.

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

Для цитирования: Латыпова ЛА, Ялаев БИ, Фатхуллина ГФ, Жаманкулова ДГ, Волченкова МВ, Тюрин АВ. Нарушения минеральной плотности костной ткани у лиц с серонегативными спондилоартритами. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):5-12. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-5-12

Bone mineral density disorders in subjects with seronegative spondylarthritis

L.A. Latypova³, B.I. Yalaev², G.F. Fatkhullina³, D.G. Zhamankulov⁴, M.V. Volchenkova⁵, A.V. Tyurin¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation

²National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow 117292, Russian Federation

³Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa 450005, Russian Federation

⁴West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe 030019, Republic of Kazakhstan

⁵Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Ryazan 390026, Russian Federation

Abstract. This review presents data on the prevalence, diagnostic features, and pathogenesis mechanisms of decreased bone mineral density in patients with various spondyloarthritis-family diseases. It shows the conflicting nature of data on changes in the quantitative and qualitative characteristics of bone tissue in these patients, the role of cytokines, disease activity and inflammatory mediators. An analysis of the key genes associated with both the development of spondyloarthritis-type diseases and associated bone pathology has been performed. Key research and discussion points on this topic have been formulated as well as the importance of a personalised approach to diagnosis and treatment. This review was compiled through analysis of 59 articles by Russian and international authors from PubMed, eLibrary, and Medline Complete, primarily published within the past five years.

Key words: seronegative spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, osteoporosis, bone mineral density, cytokines, inflammatory mediators, autoinflammatory diseases.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Latypova LA, Yalaev BI, Fathullina GF, Zhamankulova DG, Volchenkova MV, Tyurin AV. Bone mineral density disorders in subjects with seronegative spondylarthritis. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):5-12 DOI: 10.20333/25000136-2025-5-5-12

Введение

На сегодняшний день заболевания, связанные с патологией иммунитета, чаще всего подразделяют на группы, связанные общим патогенезом [1,2,3]. Выделяют аутоиммунные заболевания, к которым относят такие классические патологии как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Шегрена, системная склеродермия, воспалительные миопатии, системные васкулиты, связанные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. Среди них особое место занимают

органоспецифические аутоиммунные патологии – сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит. Вторая большая группа – аутовоспалительные заболевания, наследственные и многофакторные [4]. Однако некоторые заболевания имеют в патогенезе элементы, схожие как с аутоиммунными, так и аутовоспалительными механизмами [5, 6]. К ним можно отнести болезни, ассоциированные с носительством HLA-антигена класса I (HLA-B27) и

активацией оси цитокинов (ИЛ-17/ИЛ-23) – группу серонегативных спондилоартритов (СпА) [7]. И если влияние хронического воспаления на состояние костной ткани при таких заболеваниях как ревматоидный артрит достаточно хорошо изучено, то изменения свойств кости у лиц с СпА исследовано недостаточно.

Изменение характеристики костной ткани у пациентов с серонегативными спондилоартритами

СпА – группа хронических воспалительных заболеваний с преимущественным вовлечением позвоночника, суставов, связок, с возможным вовлечением органов глаза и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи, которые имеют общие клинические, инструментальные, лабораторные и генетические особенности [4,8,9,10,11]. Данная группа заболеваний является социально значимой, чаще им подвержены лица молодого возраста и мужского пола, пик заболеваемости приходится на 25-35 лет и, в случае неадекватного ответа на лечение, быстро приводит к структурно необратимым изменениям и инвалидизации пациентов [12]. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и переломы позвонков являются возможными осложнениями как при анкилозирующем спондилите (АС), относящемуся к СпА, так и при других заболеваниях данной группы. Имеются общие факторы риска остеопороза (ОП) при этих заболеваниях: экспрессия ряда общих цитокинов, лиганд-систем, а также генетическая предрасположенность. Однако имеются разногласия в оценке значимости предикторов ОП – С-реактивного белка (СРБ), витамина Д, кальция крови, длительности заболевания, в связи с чем изучение причин и частоты снижения МПКТ при АС является высоко актуальной задачей.

АС – хроническое воспалительное заболевание из группы СпА [10], характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [4]. Основная цель лечения [5] это уменьшение активности заболевания в виде снижения функциональных индексов и улучшения самочувствия пациентов, а также профилактика структурных изменений в позвоночнике и суставах и развития осложнений, таких как ОП, переломы синдесмофитов [13,14,15,16,17]. При этом ОП является, вероятно, самым частым, но не ведущим среди клинических проявлений осложнение АС [17, 18,19,20,21]. По данным британских авторов, ревматологи не проводят рутинную оценку пациентов с АС на наличие ОП [22], однако при более детальном изучении было выявлено, что распространённость ОП у пациентов с АС может достигать более 60% [7]. Одним из методов оценки и выявления ОП является определение МПКТ [9, 18, 19, 22]. По данным зарубежных авторов, понижение МПКТ в позвоночнике выявляется у 41-62% пациентов с АС, в бедренной кости – в 46-86% случаев [23, 24]. Согласно H.J. Singh [18] было проведено исследование с участием 250 людей обоих полов (23-67 лет), у 100 из которых был диагностирован АС, и 150 участников из группы контроля, у которых оценивали МПКТ методом DEXA-сканирования. Было установлено статистически значимое увеличение частоты ОП в поясничном отделе позвоночника у пациентов с АС в 9 раз относительно группы контроля. В исследованиях были выявлены различные результаты оценки факторов риска развития ОП при АС, в частности, при длительно сохра-

няющихся высоких показателях активности заболевания наблюдаются более низкие показатели МПКТ, чем при длительной ремиссии [15, 23]. В исследовании Американской коллегии ревматологов (ACR) у 61 пациентов с АС по результатам количественной компьютерной томографии плотность костной ткани различалась в зависимости от наличия или отсутствия синдесмофитов. Было установлено, что у позвонков без синдесмофитов с низкой костной массой и низкой прочностью со временем наблюдался более интенсивный рост синдесмофитов, чем у позвонков с синдесмофитами. Среди позвонков с исходно большим размером синдесмофитов подобных закономерностей выявлено не было. И наоборот, у позвонков с костными мостиками в исходном состоянии со временем наблюдалась значительная потеря процента костной массы [24]. К иным факторам риска снижения МПКТ и развития ОП при АС можно отнести низкую физическую активность [25], пониженный индекс массы тела [14], длительность заболевания [13], пониженный уровень витамина Д [26]. В исследовании испанских авторов [27] с участием более 2200 пациентов с ревматоидным артритом, АС и псориатическим артритом (ПСА) и 677 здоровых лиц был выявлен дефицит витамина Д у 40,5%, 39,7%, 40,9% и 26,7%, соответственно. При оценке параметров активности заболевания, тяжести и функциональных нарушений была выявлена умеренная корреляция между дефицитом витамина Д и индексом активности BASFI у пациентов с АС. Другие авторы [21] считают, что факторами, ассоциированными со снижением МПКТ у пациентов с АС являются пол, уровень СРБ и кальция крови. В ряде исследований показано, что у пациентов с одинаковой давностью АС при отсутствии синдесмофитов состояние характеризуется большим уровнем МПКТ позвоночника, и наоборот [28, 29]. Рентгенологическое прогрессирование в виде образования синдесмофитов и костных мостиков приводит к снижению гибкости позвоночника и повышению ригидности, такое состояние предрасполагает к переломам даже при незначительных нагрузках или травмах. Согласно ретроспективному исследованию китайских авторов [19], оценивших у 47 пациентов с АС (средний возраст $46,8 \pm 8,2$, продолжительность заболевания $7,9 \pm 6,4$ года) МПКТ поясничного отдела позвоночника методом количественной компьютерной томографии, у 30 пациентов (63,8%) была остеопения или ОП, низкий уровень МПКТ ткани значимо коррелировал с образованием костных мостиков. При оценке длительности заболевания и её связи со снижением МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника была выявлена корреляция активности заболевания в виде повышения уровня СРБ со снижением МПКТ, при этом у пациентов с длительным анамнезом АС, но быстрым достижением низкой активности, отмечались нормальные показатели МПКТ [30].

Тогда как эти факторы риска и их корреляции с развитием ОП и переломом костей при АС изучаются уже более 30 лет [31], современные подходы к изучению данной проблемы основываются на исследовании более глубоких аспектов патогенеза и генетических маркеров. Изучен ряд цитокинов, таких как интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и каскад реакций, участвующих в активации воспаления и резорбции костной ткани при АС [32]. Важным связующим звеном в этом каскаде можно считать лигандную систему RANK-RANKL и её ингибитор – остеопротегерин (OPG). По данным ки-

тайских исследователей F. Ni и Y. Zhang [27], уровни рецептора-активатора лиганда ядерного фактора K β (RANKL) у пациентов с АС были выше по сравнению с контрольной группой. По результатам исследования американских авторов H. R. Kim, S. H. Lee et al. (2009 г.), уровни сывороточного sRANKL и соотношение sRANKL/OPG были повышены у пациентов с АС, а также были ассоциированы с МПКТ и радиологическими изменениями [33]. В исследовании A. Taylan, включавшем 55 пациентов с АС и 30 человек группы контроля, было выявлено, что уровень OPG был значительно ниже у пациентов с АС по сравнению с контролем. При рассмотрении отдельных подгрупп пациентов с АС уровень OPG был значительно выше у пациентов с выраженной активностью заболевания [34]. При этом терапия ингибиторами ФНО-альфа и пациентов с АС ассоциирована с более низкими уровнями OPG по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) не менее 1 месяца непрерывно, сульфасалазин, лефлуномид или метотрексат в варианте с периферическим артритом). Повышенные уровни RANKL обнаруживались в крови, Т-лимфоцитах и синовиальных клетках пациентов с АС, что в свою очередь провоцирует синтез и активацию остеокластов (ОК) [3]. Дальнейшая активность ОК проявляется в дифференцировке и поддержании их стимуляции такими цитокинами, как ФНО-альфа и ИЛ-6 [35, 36].

Парадокс самой оценки МПКТ у пациентов с АС заключается в том, что, помимо резорбции и снижения МПКТ на фоне активности заболевания, есть данные о влиянии такого провоспалительного цитокина, как ИЛ-17, который стимулирует пролиферацию костной ткани и, наряду с ИЛ-23, является ведущим звеном патогенеза при АС. Стимулирование остеокластогенеза осуществляется преимущественно за счёт активации RANKL [37]. Семейство ИЛ-17 включает в себя 6 цитокинов, из них наиболее изученным считается ИЛ-17А, который вырабатывается Т-лимфоцитами и стимулирует пролиферацию остеокластов [19]. Также ИЛ-17 имеет различные эффекты в отношении созревания клеток-предшественников остеобластов в зрелые остеобласты [37]. К другим свойствам данного ИЛ можно отнести стимуляцию ангиогенеза, взаимосвязь между комменсальными бактериями и эпителиальными клетками слизистой, кожи и кишечника, что на сегодняшний день рассматривается как вероятный путь индукции дебюта иммуноопосредованных воспалительных и онкологических заболеваний [38].

К другим причинам гиперпролиферации костной ткани относят маркер костного обмена Dickkopf-1 (DKK-1) – ингибитор сигнальных молекул Wnt, индуцирующих активацию остеобластов и формирование костной ткани. Образование новой костной ткани, в частности, синдесмофитов, в местах предыдущего воспаления происходит за счёт снижения уровня белка, связанного с Dickkopf-1, и усиления передачи сигналов Wnt [39]. У пациентов с АС уровни DKK-1 значительно ниже, чем в группе контроля. Склеростин (SOST) – другой ингибитор сигнальных молекул Wnt, негативный регулятор функции остеобластов, подавляющий формирование костной ткани. Показано снижение уровня склеростина в сыворотках крови и остеокластах больных АС по сравнению с донорами [17]. Уменьшение сывороточной концентрации склеростина при АС ассоциируется с формированием новых синдесмофитов. Извест-

но, что этот сигнальный путь напрямую связан с уровнями СРБ и активностью воспаления, но только уровень SOST снижается при лечении ингибиторами ФНО-альфа [19]. Также к важным патогенетическим маркерам можно отнести кальпротектин, сывороточный амилоидный белок, ИЛ-23, ИЛ-21, ИЛ-22, маркеры метаболизма костной ткани (С-терминальный телопептид коллагена I типа – СТХ I, катепсин К, остеопонтин, С-терминальный телопептид коллагена II типа – СТХ II). Таким образом, одновременно происходят процессы как избыточного формирования костной массы, так и ускорения её потери. Говоря о маркерах костного метаболизма, их разделяют на маркеры остеогенеза (общая щелочная фосфатаза, костная щелочная фосфатаза, остеокальцин, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, N-терминальный пропептид проколлагена I типа) и маркеры резорбции костной ткани (тартрат-резистентная кислая фосфатаза, С-терминальный телопептид коллагена I типа, N-терминальный телопептид проколлагена I типа, костный сиалопротеин). Самым известным и часто используемым маркером остеогенеза является общая щелочная фосфатаза, которая инактивирует ингибитор минерализации пирофосфат. Остеокальцин является неколлагеновым белком межклеточного матрикса в костной ткани, секретируется остеобластами, при активном формировании костной ткани его уровень увеличивается, но увеличение уровня данного белка происходит и из-за освобождения его из остеокластов при резорбции кости, что может быть актуальным для изучения у больных с АС. С-терминальный пропептид проколлагена I типа и N-терминальный пропептид проколлагена I типа являются частями цепи коллагена I типа, синтезирующимися остеобластами, и, попадая во внеклеточное пространство, расщепляются и попадают в кровоток. К одним из первых маркеров резорбции относится тартрат-резистентная кислая фосфатаза, которая характеризует активность остеокластов, на сегодня вместо этого показателя чаще используется С-терминальный телопептид коллагена I типа и N-терминальный телопептид коллагена I типа, которые являются пептидными фрагментами коллагена I типа и попадают в кровь при его расщеплении. Данные показатели могут меняться при беременности, длительной обездвиженности и ряде ревматологических, эндокринных, онкологических заболеваний [40].

Архитектоника костной ткани и её патогенетические изменения при анкилозирующем спондилоартрите

Учитывая хроническую боль в спине у пациентов с АС, перелом позвоночника не всегда может быть выявлен на основании клинических данных, а рентгенологический метод имеет низкую чувствительность, что ведёт к сложностям диагностики переломов мелких сегментов позвоночника, к примеру дужек позвонков. По данным разных авторов, распространённость переломов позвоночника у пациентов с АС составляет от 5 до 15 % [9, 25, 39, 41]. Опасность данного осложнения заключается в высоком риске повреждения спинного мозга при вовлечении межпозвоночного диска и перехода линии перелома на задние структуры позвоночного канала [42]. В популяционном исследовании COMORA было установлено, что более молодой возраст при впервые выставленном диагнозе АС увеличивает риск переломов позвоночника в случае формы АС с периферическим артритом, а также увеличен

риск остеопороза шейки бедра. По данным японских авторов, у 104 из 279 пациентов с АС был выявлен перелом позвонка, при этом у 75 был диагностирован 1 перелом, а у 29 – 2 или более переломов. Множественный логистический регрессионный анализ установил такие факторы, как МПКТ поясничного отдела позвоночника, МПКТ тазобедренных суставов и женский пол как значимые факторы риска переломов позвонков [39]. Ряд авторов утверждает, что наличие переломов имеет прямую связь с индексами ASDAS, BASDAI и повышенным уровнем СРБ [25]. При этом, согласно метаанализу 39 исследований (2023 г.) скорость оседания эритроцитов, индекс активности BASDAI, пол и индекс массы тела не были ассоциированы с риском переломов у пациентов с АС [43]. В метаанализе 2017 г. С. Pray и N.I. Feroz было обнаружено, что мужчины с АС имеют более высокий риск переломов, чем женщины [20]. Одним из противоречивых остаётся вопрос об ассоциации риска переломов с носительством HLA-B27 антигена, поскольку у различных авторов опубликованы данные как об отсутствии связи риска переломов у пациентов с АС с данным маркером, так и о её наличии [44,45,46,47].

Генетические маркеры нарушения метаболизма костной ткани при анкилозирующем спондилоартрите

На основе семейных и близнецовых исследований установлено, что развитие АС имеет значительную генетическую предрасположенность. Риск рецидива АС у братьев и сестёр составляет 9,2% по сравнению с 0,1% в общей популяции. Наследуемость АС превышает 95%. Исследования на когортах лиц европейского и корейского происхождения убедительно показали, что основным фактором генетической предрасположенности к АС считается локус главного комплекса гистосовместимости HLA-B27+ [48]. В частности, наибольший уровень ассоциаций показали аллели HLA-B 27:05, 27:02, 07:02, 57:01, 51:01, 47:01, 40:02, 13:02, 40:01 [49]. Однако выявлен ещё по крайней мере 31 ген за пределами комплекса генов HLA, в которых идентифицированы варианты риска АС (табл. 1) [50]. Интересно, что в одном исследовании уровень МПКТ у 5 членов семьи и пробанда был низким (остеопороз) у лиц с положительным HLA-B27+ [51].

Кроме того, имеются данные о генетических вариантах, которые ассоциированы как с АС, так и с остеопорозом, среди которых представляющими наибольший интерес являются гены ФНО-альфа (tumour necrosis factor α , фактор некроза опухоли альфа), PIK3CG (каталитическая субъединица γ фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназы), PTGER2 (prostaglandin E receptor 4, EP4 рецептор простагландина E) и IFNAR1 (interferon-alpha/beta receptor alpha, альфа-цепь рецептора интерферона α/β). ФНО-альфа – ключевой провоспалительный цитокин, ответственный, в том числе, за воспаление суставов при анкилозирующем спондилите. Результаты метаанализа показали, что у носителей аллеля T варианта замены в положении –857 C/T риск развития анкилозирующего спондилита был выше в 1,76 раза по сравнению с контрольной группой [52]. Ряд полиморфизмов промотора гена ФНО-альфа ассоциированы с чувствительностью к терапии этанерцептом при АС, в частности, варианты с аллелью G в позициях –308 и –238 связаны с большей чувствительностью к блокаде ФНО-альфа [53]. В то же время полиморфные варианты этого гена ассоциированы с низким уровнем МПКТ [54]. Ген PIK3CG регулирует го-

меостаз костей, модулируя остеокластогенез и гомеостаз костей, ингибирование активности этого гена рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия для лечения хронических воспалительных заболеваний и увеличения костной массы [55]. И в то же время повышенная экспрессия гена значительно снижает риск повреждения хрящей за счёт ингибирования экспрессии матричных металлопротеиназ в фибробластах и хондроцитах [56]. Таким образом, изменение регуляции гена может быть ассоциировано как с изменением МПКТ, так и с нарушением функционирования хрящей. Кроме того, недавние исследования ассоциаций по всему геному (GWAS) выявили аллели риска в гене PTGER4 при АС. В частности, вариант rs6896969 был ассоциирован с прогрессированием заболевания [57]. Хотя прямых данных, указывающих на связь рискованных вариантов гена с остеопорозом нет, надо отметить, что по данным некоторых исследований EP4 вызывает ремоделирование костей *in vivo* и что селективные к EP4 препараты могут быть полезны для людей с остеопорозом [58]. Белок, кодируемый геном IFNAR1, является мембранным белком типа I, который образует одну из двух цепей рецептора для интерферонов типа I, включая интерферон- α , - β и - γ . Как показало исследование, уровни экспрессии мРНК гена IFNAR1 были значительно ниже при АС по сравнению со здоровыми людьми. В то же время функциональные исследования на модельных линиях животных показали, что дефицит молекул IFNAR1 достоверно связан со снижением плотности костной ткани с одновременным повышением уровня остеокластогенеза [59]. Отдельный интерес представляет ген RUNX3, в котором выявлены ассоциированные с АС аллельные варианты. Как предполагается в одном из исследований, генетическая связь RUNX3 с АС может быть объяснена аллель-специфическими эффектами на IRF4 [60]. В то же время выяснилось, что снижение уровня RUNX3 может привести к тяжёлой врождённой остеопении [61].

Примечательно, что в метаанализе Yingqi Xiao et al. (2019) выявлена ассоциация полиморфного варианта rs2910164 гена микроРНК miR146-a с риском развития анкилозирующего спондилита [62], который, позднее, членами исследовательской команды генетиков из Уфы был идентифицирован как рискованный маркер низкого уровня минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника у женщин [63]. Стоит также обратить внимание на связи АС, МПКТ и возможными полиморфизмами гена рецептора витамина D (VDR): согласно исследованию китайских учёных, по данным PubMed, было выделено 46 одонуклеотидных полиморфизмов, после анализа которых было выявлено 2 гаплотипа в гене VDR, которые определяют предрасположенность к АС [64]. Таким образом, ген VDR может быть вовлечён в различия в уровнях МПКТ, метаболизме костей и воспалительных процессах при анкилозирующем спондилите. Возможное взаимодействие системы витамина D и цитокинов в костной ткани может определить новые диагностические и терапевтические аспекты при АС [65].

Если говорить об обратной связи, то согласно двустороннему менделевскому рандомизированному исследованию J. Mei и H. Hu 2023 г. в европейской популяции с оценкой МПКТ более 56000 у более чем 22000 лиц, включающих пациентов с АС и контрольную группу, между

Таблица 1

**Гены восприимчивости к анкилозирующему спондилиту, выявленные
на основе исследований полногеномных ассоциаций**

Table 1

Ankylosing spondylitis susceptibility genes identified by genome-wide association studies

Ген	Расшифровка
RUNX3	Фактор транскрипции 3, связанный с рантом
IL23R	Рецептор интерлейкина 23
IL12Rβ2	Рецептор интерлейкина 12, β2
GRP25	Рецептор 25, связанный с G-белком
KIF21B	Член семейства кинезинов 21B
PTGER4	Рецептор простагландина E 4 (подтип EP 4)
ERAP1	Аминопептидаза эндоплазматического ретикула 1
ERAP2	Аминопептидаза эндоплазматического ретикула 2
LNPEP	Лейцил/цистинил аминопептидаза
IL12B	Интерлейкин 12B
CARD9	Член семейства доменов набора каспазы 9
LTβR	Рецептор β лимфотоксина (суперсемейство TNFR, член 3)
TNFRSF1A	Член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 1A
NPEPPS	Аминопептидаза пуромидин-чувствительная
TBkBP1	TNFR-ассоциированный фактор, связанный с членом семейства ядерного фактора-κВ-связывающий киназу 1-связывающий белок
TBX21	Т-бокс 21
IL6R	Рецептор интерлейкина 6
FCGR2A	Fc-фрагмент иммуноглобулина G, низкоаффинный IIa, рецептор (CD32)
UBE2E3	Убиквитин-конъюгирующий фермент E2E 3
GPR35	Рецептор, связанный с G-белком 35
NKX2-3	NK2 гомеобокс 3
ZMIZ1	Цинковый палец, тип MIZ, содержащий 1
SH2B3	Src гомология 2B адаптерный белок 3
GPR65	Рецептор, связанный с G-белком 65
IL27	Интерлейкин 27
SULT1A1	Белок семейства сульфотрансфераз 1A
TYK2	Тирозинкиназа 2
ICOSLG	Лиганд костимулятора индуцируемых Т-клеток
EOMES	Эомезодермин
IL7R	Рецептор интерлейкина 7
BACH2	Основной фактор транскрипции лейциновой молнии 2

генетической предрасположенностью к АС и снижением МПКТ корреляции выявлено не было. Однако был выявлен признак связи между генетически повышенными уровнями МПКТ и сниженным риском АС [33]. По данным Lange U., Teichmann et al., в исследовании с участием 56 пациентов с АС у пациентов мужского пола было выявлено то что, генотип FokI гена VDR у пациентов с АС был ассоциирован со снижением МПКТ в поясничном отделе позвоночника и периферических отделах костной системы при условии

повышенных показателей СРБ, однако у лиц женского пола данные ассоциации не были обнаружены [66]. Таким образом, можно сделать предположение о различных фенотипах течения ОП и АС при одних и тех же генотипах.

Патология костной ткани при других заболеваниях из группы серонегативных спондилоартритов

Вторым по распространенности заболеванием в группе СпА является ПСА. Так же, как и при АС, одним из осложнений ПСА является остеопороз. В статье О.В. Добро-

вольской с соавт. описано, что снижение МПКТ у больных обоих полов с ПСА находится в пределах 1,4–68,8%, при этом переломы (12–40%) были ассоциированы с постменопаузальным статусом у женщин, сочетанием ПСА со спондилоартрозом [67]. Согласно метаанализу 21 исследования с участием более 2200 человек, снижение МПКТ у пациентов с ПСА может зависеть от таких показателей как возраст, женский пол, постменопаузальный статус, продолжительность ПСА, наличие эрозий и суммарная доза кортикостероидов [68]. По данным работ исследователей Уральского ГМУ, оценивавших ОП у лиц с различными ревматическими заболеваниями, среди 23 больных ПСА (73,9 % лиц мужского пола и 26,1% лиц женского пола) снижение МПКТ определялось у 13% пациентов, а частота переломов по данным анамнеза достигала 21%. Доля больных, вошедших в порог вмешательства на основании величины риска FRAX, составила 14,3% [69]. В когортном ретроспективном популяционном исследовании британских учёных с включением более 160 000 пациентов с ПСА или псориазом кожи выявили, что наличие псориаза кожи увеличивает риск переломов у лиц с ПСА [70].

Другим ассоциированным с СпА состоянием являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). К общим звеньям в их патогенезе относится ряд цитокинов, в частности ИЛ-23, который продуцируется в том числе и в кишечнике. И.В. Козловой с соавт. было показано, что до 40% пациентов с ВЗК страдают суставным синдромом. ВЗК дебютировало артропатией у 2,5% пациентов с язвенным колитом (ЯК) и у 13,5% с болезнью Крона (БК) [37]. Остеопения была выявлена у 8,2% пациентов. При ЯК факторами риска остеопении были рецидивирующее течение заболевания, длительность анамнеза 3–5 лет, при БК – терминальный илеит, длительность анамнеза до 1 года, рецидивирующее течение. В 3,1% случаев остеопения была связана со стероидозависимыми формами заболевания. При ВЗК она была ассоциирована с повышением количественной плотности CD3-позитивных колоноцитов в эпителии и собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки. У пациентов с анкилозирующим спондилитом на фоне БК наблюдалось максимальное повышение этих показателей [39]. Впервые вопросы остеопороза и снижения МПКТ у больных с ВЗК были освещены в работе Н.К. Genant в 1976 г. [1]. На сегодняшний день частота остеопороза при ВЗК, по данным разных авторов, варьирует от 17 до 77% [12]. Факторами, влияющими на МПКТ при ВЗК считаются активность заболевания, воздействие цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО-альфа и интерферон-гамма), стимулирующих продукцию RANKL, тем самым активирующих остеокластогенез и процессы резорбции, приём глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов, низкое потребление кальция, снижение мышечной и жировой массы, дефицит витамина D [1, 12, 71, 72]. К более современным методам диагностики и прогнозирования различных корреляций и факторов риска при тех или иных заболеваниях относятся изучение вопросов микро-РНК, биоинформатика и информационные технологии

Заключение

Таким образом, у пациентов с АС, с одной стороны, происходит ускоренная резорбция и снижение минеральной плотности костной ткани, с другой стороны, присутствуют процессы, стимулирующие её пролиферацию.

Дальнейшее исследование факторов, влияющих на баланс данных состояний, будет способствовать разработке алгоритмов профилактики ранней диагностики остеопороза у данной категории пациентов, повышению качества оказания медицинской помощи, улучшению качества жизни и прогноза заболевания.

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 24-25-00255 (<https://rscf.ru/project/24-25-00255/>).

Литература / References

- Насонов Е.Л. Проблемы аутоиммунитета в ревматологии. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1056–1063. [Nasonov EL. Autoimmunity in rheumatology: A review. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2023; 95(12):1056–1063. (In Russian)] DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202501
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nature reviews. Rheumatology*. 2021;17(10):585–595. DOI: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Деева НС, Шабалдин АВ, Антонова ЛВ. Роль нарушений обмена кальция в индукции иммунной гиперчувствительности при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 141–151. [Deeva NS, Shabaldin AV, Antonova LV. The role of calcium metabolism disorders in induction of hypersensitivity in cardiovascular diseases. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 141–151. (In Russian)] DOI: 10.20538/1682-0363-2021-3-141-151
- Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *Journal of autoimmunity*. 2020;(109):102421. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102421
- Эрдес ШФ, Сахарова КВ. Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных. *Современная ревматология*. 2023;17(5):61–66. [Erdes ShF, Sakharova KV. Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):61–66. (In Russian)] DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66
- Basra M, Patel H, Sobczak A, Ditchek J, Biglione A, Kesselman MM, Posey A. Use of Multimodality Imaging in the Evaluation of Patients with Spondyloarthropathies and Sacroiliitis. *Cureus*. 2024;16(3):e57185. DOI: 10.7759/cureus.57185
- Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420. (In Russian)] DOI: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Румянцева ДГ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит: современный взгляд на концепцию и эволюцию болезни. *Современная ревматология*. 2019;13(4):4–10. [Rumyantseva DG, Erdes SF. Axial spondyloarthritis: a current look at the concept and evolution of the disease. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(4):4–10 (In Russian)] DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-4-10
- Kuiper JJ, Prinz JC, Stratikos E, Kuśnierczyk P, Arakawa A, Springer S, Mintoff D, Padjen I, Shumnalieva R, Vural S, Kötter I, van de Sande MG, Boyvat A, de Boer JH, Bertias G, de Vries N, Krieckaert CL, Leal I, Vidović Valentinčić N, Tugal-Tutkun I, El Khaldi Ahanach H, Costantino F, Glatigny S, Mrazovac Zimak D, Lötscher F, Kerstens FG, Bakula M, Viera Sousa E, Böhm P, Bosman K, Kenna TJ, Powis SJ, Breban M, Gul A, Bowes J, Lories RJ, Nowatzky J, Wolbink GJ, McGonagle DG, Turkstra F; EULAR studygroup МНС-I-opathies. EULAR study group on 'MHC-I-opathy': identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(7):887–896. DOI: 10.1136/ard-2022-222852
- Эрдес СФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Дубиков АА, Иванова ОН, Коротаева ТВ, Лапшина СА, Несмеянова ОБ, Никишина ИП, Оттева ЕН, Раскина ТА, Румянцева ОА, Ситало АВ, Смирнов АВ. Спондилоартрит: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84–88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaydukova IZ, Godzenko AA, Dubikov AA, Ivanova ON, Korotaeva TV, Lapshina SA, Nesmeyanova OB, Nikishina IP, Otteva EN,

- Raskina TA, Rumyantseva OA, Sitalo AV, Smirnov AV. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):84-88. (In Russian)] DOI:10.26442/00403660.2019.05.000208
11. Lee SY, Song R, Yang HI, Chung SW, Lee YA, Hong SJ, Yun SJ, Lee SH. The bone bridge significantly affects the decrease in bone mineral density measured with quantitative computed tomography in ankylosing spondylitis. *PLoS one*. 2021;16(4):e0249578. DOI: 10.1371/journal.pone.0249578
12. Wu X, Zhong JY, Wang G, Xu HJ. Factors relating to bone mineral density in young and middle-aged patients with ankylosing spondylitis. *Chinese medical journal*. 2021;134(21):2556-2563. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001787
13. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittos NJL, Harvey N, Kanis J, Leyland S, Low R, McCloskey E, Moss K, Parker J, Paskins Z, Poole K, Reid DM, Stone M, Thomson J, Vine N, Compston J. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of osteoporosis*. 2022;17(1):58. DOI: 10.1007/s11657-022-01061-5
14. Mei J, Hu H, Ding H, Huang Y, Zhang W, Chen X, Fang X. Investigating the causal relationship between ankylosing spondylitis and osteoporosis in the European population: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in immunology*. 2023;14(1):1163258. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1163258
15. Tan S, Bagheri H, Lee D, Shafiei A, Keaveny TM, Yao L, Ward MM. Vertebral Bone Mineral Density, Vertebral Strength, and Syndesmophyte Growth in Ankylosing Spondylitis: The Importance of Bridging. *Arthritis and rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2022;74(8):1352-1362. DOI: 10.1002/art.42120
16. Bilski R, Kamiński P, Kupczyk D, Jeka S, Baszyński J, Tkaczko H, Kurhaluk N. Environmental and Genetic Determinants of Ankylosing Spondylitis. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(14):7814. DOI: 10.3390/ijms25147814
17. Sobh MM, Abdalbary M, Elnagar S, Nagy E, Elshabrawy N, Abdelsalam M, Asadipooya K, El-Husseini A. Secondary Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(9):2382. DOI: 10.3390/jcm11092382.
18. Ni F, Zhang Y, Peng Y, Peng X, Li J. Serum RANKL levels in Chinese patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2021;16(1):615. DOI: 10.1186/s13018-021-02721-x
19. Tu PH, Liu ZH, Yeap MC, Liu YT, Li YC, Huang YC, Lin TM, Chen CC. Spinal cord injury and spinal fracture in patients with ankylosing spondylitis. *BMC emergency medicine*. 2022;22(1):73. DOI: 10.1186/s12873-022-00635-3
20. Russell L, Mannstadt I, Ashany D, Mintz DN, Yuan W, Heiting C, Glaser KK, Tornberg H, McMahon D, Goodman SM, Stein EM. Disease Activity and Bone Microarchitectural Phenotype in Patients with Axial Spondyloarthritis. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*. 2024;15563316241268001. DOI: 10.1177/15563316241268001
21. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(10):2201-4.
22. Zhang D, Liu J, Gao B, Zong Y, Guan X, Zhang F, Shen Z, Lv S, Guo L, Yin F. Immune mechanism of low bone mineral density caused by ankylosing spondylitis based on bioinformatics and machine learning. *Frontiers in genetics*. 2022;13(1):1054035. DOI: 10.3389/fgen.2022.1054035
23. Mei J, Hu H, Ding H, Huang Y, Zhang W, Chen X, Fang X. Investigating the causal relationship between ankylosing spondylitis and osteoporosis in the European population: a bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in immunology*. 2023;14(1):1163258. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1163258
24. Taylan A, Sari I, Akinci B, Bilge S, Kozaci D, Akar S, Colak A, Yalcin H, Gunay N, Akkoc N. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2012;13(1):191. DOI: 10.1186/1471-2474-13-191
25. Wang T, He C. TNF- α and IL-6: The Link between Immune and Bone System. *Current drug targets*. 2020;21(3):213-227. DOI: 10.2174/1389450120666190821161259
26. Du J, Sun J, Wen Z, Wu Z, Li Q, Xia Y, Yang Q, Yang C. Serum IL-6 and TNF- α Levels Are Correlated with Disease Severity in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Laboratory medicine*. 2022;53(2):149-155. DOI: 10.1093/labmed/lmab029
27. Каратеев ДЕ, Лухихина ЕЛ. Патогенетическая терапия спондилоартритов на современном этапе. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18 (8): 8–15. [Karateev DE, Luchikhina EL. Pathogenetic Therapy of Spondyloarthritis at the Present Stage. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18 (8): 8–15. (In Russian)] DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-8-8-15
28. Brevi A, Cogrossi LL, Grazia G, Masciovecchio D, Impellizzieri D, Lacanfora L, Grioni M, Bellone M. Much More Than IL-17A: Cytokines of the IL-17 Family Between Microbiota and Cancer. *Frontiers in immunology*. 2020;11(1):565470. DOI: 10.3389/fimmu.2020.565470
29. Omichi Y, Mima N, Okada R, Wada K, Morimoto M, Sairyo K. Identifying vertebral fractures in the Japanese population using the trabecular bone score: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2022;23(1):976. DOI: 10.1186/s12891-022-05839-z
30. Кузьмина ДА, Воронцов ПВ. Биохимические методы оценки костного метаболизма. Маркеры и их клиническое значение. *Медицина: теория и практика*. 2019;(3):99–106. [Kuz'mina DA, Vorontsov PV. Biochemical methods of assessment of bone metabolism. Markers and their clinical value. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;(3):99–106. (In Russian)]
31. Harlianto NI, Ezzaafafi S, Foppen W, Kuperus JS, van der Horst-Bruinsma IE, de Jong PA, Verlaan JJ. The prevalence of vertebral fractures in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *North American Spine Society journal*. 2024;17(1):100312. DOI: 10.1016/j.nxsp.2024.100312
32. Shevchuk S, Pavliuk O. The state of bone mineral density in men with ankylosing spondylitis and its relationship with the course of the disease. *Reumatologia*. 2024;62(1):43-51. DOI: 10.5114/reum/184028
33. Потапов ВЭ, Горбунов АВ, Ларионов СН, Животенко АП, Складенко ОВ. Особенности диагностики и лечения перелома позвоночника при болезни Бехтерева. *Клиническая практика*. 2023;14(4):108-115. [Potapov VE, Gorbunov AV, Larionov SN, Zhivotenko AP, Sklyarenko OV. Some Features of the Diagnosis and Clinical Manifestations of Pathological Fractures of the Spine in Bekhterev's Disease (A Clinical Case). *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):108-115. (In Russian)] DOI: 10.17816/clinpract321703
34. Yan F, Wu L, Lang J, Huang Z. Bone density and fracture risk factors in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2024;35(1):25-40. DOI: 10.1007/s00198-023-06925-1
35. Bengtsson K, Askling J, Lorentzon M, Rosengren B, Deminger A, Klingberg E, Jacobsson L, Forsblad-d'Elia H. Occurrence and relative risks for non-vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis compared with the general population: a register-based study from Sweden. *RMD open*. 2023;9(1):e002753. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002753
36. Lems W, Miceli-Richard C, Haschka J, Giusti A, Chistensen GL, Kocjan R, Rosine N, Jørgensen NR, Bianchi G, Roux C. Bone Involvement in Patients with Spondyloarthropathies. *Calcified tissue international*. 2022;110(4):393-420. DOI: 10.1007/s00223-021-00933-1
37. Metzgar MM. Autoimmune Conditions: Ankylosing Spondylitis. *FP essentials*. 2020;(494):30-35.
38. Saisirivechakun P, Mahakkanukrauh A, Pongchaiyakul C, Boonya-Ussadorn T, Narongroeknawin P, Pakchotanont R, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Prevalence of low trabecular bone score and its association with disease severity and activity in patients with axial spondyloarthritis. *Scientific reports*. 2023;13(1):16258. DOI: 10.1038/s41598-023-43321-5
39. Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2017;43(3):401-414. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.04.006
40. Jiang Y, Liu Q, Kong X, Zhao M, Liu Y, Gao P, Deng G, Cao Y, Ma L. Role of HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis in Chinese Han. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2023;37(17-18):e24964. DOI: 10.1002/jcla.24964
41. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *The application of clinical genetics*. 2014;7:105-115. DOI: 10.2147/TACG.S37325
42. Liu J, Dong Z, Zhu Q, He D, Ma Y, Du A, He F, Zhao D, Xu X, Zhang H, Jin L, Wang J. TNF- α Promoter Polymorphisms Predict the Response to Etanercept More Powerfully than that to Infliximab/Adalimumab in Spondyloarthritis. *Scientific reports*. 2016;(6):32202. DOI: 10.1038/srep32202
43. Bugaj B, Wielinska J, Bogunia-Kubik K, Świerkot J. Searching for New Genetic Biomarkers of Axial Spondyloarthritis. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(10):2912. DOI: 10.3390/jcm11102912
44. Liu J, Zhao L, Yang X, Liu C, Kong N, Yu Y, Xuan D, Wan W, Xue Y. Bone mineral density, bone metabolism-related factors, and microRNA-218 are correlated with disease activities in Chinese ankylosing spondylitis

patients. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2022;36(2):e24223. DOI: 10.1002/jcla.24223

45. Kang H, Chang W, Hurley M, Vignery A, Wu D. Important roles of PI3Kgamma in osteoclastogenesis and bone homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(29):12901-12906. DOI: 10.1073/pnas.1001499107

46. Lanahan SM, Wymann MP, Lucas CL. The role of PI3K in the immune system: new insights and translational implications. *Nature reviews. Immunology*. 2022;22(11):687-700. DOI: 10.1038/s41577-022-00701-8

47. Mauro D, Srinath A, Guggino G, Nicolaidou V, Raimondo S, Ellis JJ, Whyte J, Nicoletti MM, Romano M, Kenna TJ, Cañete JD, Alessandro R, Rizzo A, Brown MA, Horwood NJ, Haroon N, Ciccio F. Prostaglandin E2/EP4 axis is upregulated in Spondyloarthritis and contributes to radiographic progression. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2023;(251):109332. DOI: 10.1016/j.clim.2023.109332

48. Jiang W, Jin Y, Zhang S, Ding Y, Huo K, Yang J, Zhao L, Nian B, Zhong TP, Lu W, Zhang H, Cao X, Shah KM, Wang N, Liu M, Luo J. PGE2 activates EP4 in subchondral bone osteoclasts to regulate osteoarthritis. *Bone research*. 2022;10(1):27. DOI: 10.1038/s41413-022-00201-4

49. Place DE, Malireddi RKS, Kim J, Vogel P, Yamamoto M, Kanneganti TD. Osteoclast fusion and bone loss are restricted by interferon inducible guanylate binding proteins. *Nature communications*. 2021;12(1):496. DOI: 10.1038/s41467-020-20807-8

50. Wordsworth BP, Cohen CJ, Davidson C, Vecellio M. Perspectives on the Genetic Associations of Ankylosing Spondylitis. *Frontiers in immunology*. 2021;(12):603726. DOI: 10.3389/fimmu.2021.603726

51. Zhu S, Chen W, Masson A, Li YP. Cell signaling and transcriptional regulation of osteoblast lineage commitment, differentiation, bone formation, and homeostasis. *Cell discovery*. 2024;10(1):71. DOI: 10.1038/s41421-024-00689-6

52. Xiao Y, Liu H, Chen L, Wang Y, Yao X, Jiang X. Association of microRNAs genes polymorphisms with arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*. 2019;39(7):BSR20190298. DOI: 10.1042/BSR20190298

53. Ялаев БИ, Хусаинова РИ. Изучение полиморфного варианта RS2910164 гена микроРНК MIR-146A у пациентов с первичным остеопорозом. *Гены и Клетки*. 2020;15(4):40-45. [Yalaev BI, Khusainova RI. Study of the rs2910164 polymorphic variant of mir-146a microRNA gene in patients with primary osteoporosis. *Geny i Kletki*. 2020;15(4):40-45. (In Russian)] DOI: 10.23868/202012007

54. Neves JSE, Visentainer JEL, Reis DMDS, Rocha Loures MA, Alves HV, Lara-Armi FF, de Alencar JB, Valentin Zacarias JM, Sell AM. The Influence of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Spondyloarthritis. *International journal of inflammation*. 2020;2020:8880879. DOI: 10.1155/2020/8880879

55. Lange U, Teichmann J, Obermayer-Pietsch B. Genetische Aspekte zur Knochendichteminderung bei ankylosierender Spondylitis [Genetic aspects of osteopenia/osteoporosis in ankylosing spondylitis]. *Z Orthop Unfall*. 2009;147(5):577-81. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. DOI: 10.1055/s-0029-1185711

56. Добровольская ОВ, Торопцова НВ, Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ. Системный остеопороз и псориатический артрит: современные представления о состоянии проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):566-571. [Dobrovol'skaya OV, Toroptsova NV, Loginova EYu, Korotaeva TV. Systemic osteoporosis and psoriatic arthritis: Current understanding of the problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):566-571. (In Russian)]

57. Chen TL, Lu JW, Huang YW, Wang JH, Su KY. Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Fracture Risk in Adult Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(11):3712. DOI: 10.3390/jcm9113712

58. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, Древал АБ, Дубовицкая ТА, Дудинская ЕН, Ершова ОБ, Загородный НВ, Илюхина ОБ, Канис ДА, Крюкова ИВ, Лесняк ОМ, Мамедова ЕО, Марченко ЛА, Мельниченко ГА, Никанкина ЛВ, Никитинская ОА, Петрайкин АВ, Пигарова ЕА, Родионова СС, Рожинская ЛЯ, Скрипникова ИА, Тарбаева НВ, Ткачева ОН, Торопцова Н.В.,

Фарба ЛЯ, Цориев ТТ, Чернова ТО, Юренина СВ, Якушевская ОВ Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(2):4-47. [Belaya Zhe, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM, Dreval AV, Dubovitskaya TA, Dudinskaya EN, Ershova OB, Zagorodnyi NV, Ilyukhina OB, Kanis DA, Kryukova IV, Lesnyak OM, Mamedova EO, Marchenkova LA, Mel'nicenko GA, Nikankina LV, Nikitinskaya OA, Petraykin AV, Pigarova EA, Rodionova SS, Rozhinskaya LYa, Skripnikova IA, Tarbaeva NV, Tkacheva ON, Toroptsova NV, Farba LYa, Tsoriev TT, Chernova TO, Yureneva SV, Yakushevskaya OV. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(2):4-47. (In Russian)] DOI: 10.14341/osteo12930

59. Абдулганиева ДИ, Купкенова ЛМ, Янгуразова АР, Мясоев ЭР. Нарушение минеральной плотности костной ткани при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапия*. 2023;9 (10):100-107. [Abdulganieva DI, Kupkenova LM, Yangurazova AR, Myasoutova ER. Mineral density bone tissue disorder in case of inflammatory bowel diseases (literature review). *Therapy*. 2023; 9 (10):100-107. (In Russian)] DOI 10.18565/therapy.2023.10.100-107

Сведения об авторах

Латыпова Лилия Азатовна, врач-ревматолог, Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова; адрес: Российская Федерация, 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132; тел.: +7(927)331-87-10; e-mail: lilya.latypova@list.ru, <http://orcid.org/0009-0006-6213-5228>

Ялаев Булат Индусович, к.б.н., старший научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии; адрес: Российская Федерация, 117292 г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; тел.: +7 987 038-81-90; e-mail: yalaev.bulat@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4337-1736>

Фатхуллина Гульшат Флюровна, к.м.н., зав. ревматологическим отделением, врач-ревматолог Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова; адрес: Российская Федерация, 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132; тел.: +7(927)331-87-10; e-mail: lilya.latypova@list.ru

Жаманкулова Дамира Гиниятовна, доктор PhD, доцент Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова; адрес: Республика Казахстан, 030019, г. Актобе, ул. Маресьева, д. 68; тел.: +7(778 561 28 97); e-mail: bianconeri-98@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6943-0664>

Волченкова Мария Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; тел.: +79206342055; mariyasolodun@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0268-0612>

Тюрин Антон Викторович, заведующий кафедрой внутренних болезней и клинической психологии, доктор медицинских наук, доцент Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; тел.: +7(927)334-00-35; e-mail: anton.bgm@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Author information

Liliya A. Latypova, rheumatologist, Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov; Address: 132, Dostoevsky Str., Ufa, Russian Federation 450005; Phone: +7(927)331-87-10; e-mail: lilya.latypova@list.ru, <http://orcid.org/0009-0006-6213-5228>

Bulat I. Yalaev, Ph.D., Senior Researcher, National Medical Research Center for Endocrinology; Address: 11, Dmitry Ulyanov Str.; Moscow, Russian Federation 117292; Phone: +7 987 038-81-90; e-mail: yalaev.bulat@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4337-1736>

Gulshat F. Fathullina, Cand. Med. Sci., head of rheumatological department, rheumatologist Republican clinical hospital named after G.G. Kuvatova; Address: 132, Dostoevsky Str., Ufa, Russian Federation 450005; Phone: +7(927)331-87-10; e-mail: lilya.latypova@list.ru,

Damira G. Zhamankulova, PhD, Associate Professor of West Kazakhstan Medical University named after Marata Ospanova; Address: 68, Maresyeva Str., Aktobe, Republic of Kazakhstan 030019, Phone: +7 (778 561 28 97); e-mail: bianconeri-98@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6943-0664>

Maria V. Volchenkova, Cand. Med. Sci., Associate Professor of the Department of outpatient therapy, preventive medicine and general medical practice, Ryzan State Medical University; Address: 9, Vysokovollnaya Str, Ryzan, Russian Federation 390026; Phone: +79206342055; mariyasolodun@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0268-0612>

Anton V. Tyurin, head of the department of internal diseases and clinical psychology, doctor of medical sciences, associate professor, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenina Str., Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +7(927)334-00-35; e-mail: anton.bgm@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0841-3024>

Дата поступления: 20.03.2025

Дата рецензирования: 11.04.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 20 March 2025

Revision Received 11 April 2025

Accepted 07 October 2025

Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска и способы профилактики (современное состояние проблемы)

Е. С. Дроздов^{1,2,3}, М.Ю. Грищенко^{1,2}, У. З. Тураханов², В.И. Харитонкин^{1,2}, Т.Б. Комкова¹, В.Ф. Цхай¹, А.Г. Короткевич³

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск 634050, Российская Федерация

² Томский областной онкологический диспансер, Томск 634050, Российская Федерация

³ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования", Новокузнецк 654005, Российская Федерация

Резюме. Несостоятельность колоректального анастомоза является одним из жизнеугрожающих осложнений в колоректальной хирургии, которая увеличивает не только частоту повторных хирургических вмешательств, но и показатель послеоперационной летальности. Несмотря на технический прогресс и достижения современной медицины, а также на развитие малоинвазивных хирургических методов, сшивающих аппаратов и фармакологического ведения пациентов, частота несостоятельных анастомозов в колоректальной хирургии составляет около 11%. В связи с этим особое внимание привлекает определение факторов риска её развития, правильная оценка которых может оказать существенное влияние на выбор профилактических мероприятий и лечебной тактики в целом. Целью данной статьи является обзор литературы и систематизация известных факторов риска, а также оценка эффективности современных хирургических методов снижения рисков.

Ключевые слова: несостоятельность анастомоза, колоректальная хирургия, колоректальный рак, факторы риска, кишечная микробиота, протективная стома.

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

Для цитирования: Дроздов ЕС, Грищенко МЮ, Тураханов УЗ, Харитонкин ВИ, Комкова ТБ, Цхай ВФ, Короткевич АГ. Несостоятельность колоректального анастомоза: факторы риска и способы профилактики (современное состояние проблемы). *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):13-19. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-13-19

Colorectal anastomotic leakage: risk factors and prevention methods (current state of the problem)

E. S. Drozdov^{1,2,3}, M.Yu. Grishchenko^{1,2}, U.Z. Turakhanov^{1,2}, V.I. Kharitonkin, T.B. Komkova¹, V.F. Tskhai¹, A.G. Korotkevich³

¹ Siberian state medical university, Tomsk 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Oncology Hospital, Tomsk 634050, Russian Federation

³ Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education», Novokuznetsk 654005, Russian Federation

Abstract. Colorectal anastomotic leakage is one of the life-threatening complications in colorectal surgery significantly that not only increases the rate of reoperations but also postoperative mortality. Despite technological advancements and achievements in modern medicine, including the development of minimally invasive surgical techniques, suturing devices and pharmacological management, the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery amounts to approximately 11%. Therefore, identifying risk factors for its development is of particular interest, as their accurate assessment can significantly influence the choice of preventive measures and overall treatment tactics. The aim of this article is to review the literature, to systematise the known risk factors and to evaluate the efficacy of modern surgical methods for risk reduction.

Key words: anastomotic leakage, colorectal surgery, colorectal cancer, risk factors, gut microbiota, protective stoma.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Drozdov ES, Grishchenko MYu, Turakhanov UZ, Kharitonkin VI, Komkova TB, Tskhai VF, Korotkevich AG. Colorectal anastomotic leakage: risk factors and prevention methods (current state of the problem). *Siberian Medical Review*. 2025;(5):13-19 DOI: 10.20333/25000136-2025-5-13-19

Введение

Доброкачественные и злокачественные новообразования толстого кишечника являются наиболее частыми опухолями, встречающимися в органах пищеварительной системы; из них около 30% составляют образования прямой кишки. Внутрископические технологии, получившие широкое внедрение, позволяют диагностировать и удалять данные образования на ранних стадиях, однако хирургический способ лечения таких опухолей остаётся

одним из наиболее часто применяемых [1]. Несмотря на достижения современной медицины, совершенствование хирургической техники и периоперационного ведения пациентов, частота осложнений после операций на прямой кишке остаётся высокой и может достигать 61% [2]. Одним из наиболее частых и серьёзных послеоперационных осложнений остаётся недостаточность колоректального анастомоза (далее НА), которая, по данным литературы, развивается от 1,5 до 20% случаев [3]. Развитие НА негативно сказыв-

вается и на онкологической общей выживаемости: по данным метаанализов рандомизированных исследований было продемонстрировано существенное снижение общей выживаемости у пациентов с колоректальным раком после перенесённой НА в раннем послеоперационном периоде [4].

В 2010 году Международная исследовательская группа по раку прямой кишки (ISREC) определила НА как взаимодействие внутри- и внекишечных полостей через дефект анастомоза и предложила 3 степени НА: А, В, С [5]. При НА степени А у пациента отсутствуют клинические симптомы НА и дополнительное лечение не требуется. Для НА степени В характерны нетипичные для НА симптомы и требуется тщательное наблюдение и консервативное лечение. НА, приводящие к раздражению брюшины, перитониту и требующие повторного оперативного вмешательства, включены в степень С. Актуальность предложенной номенклатуры ISREC была подтверждена и другой группой экспертов колоректальных хирургов и исследователей в 2020 году [6]. В связи с отсутствием существенного прогресса в снижении частоты НА, всё больше внимания хирургов привлекают к себе факторы риска, ведущие к развитию данного осложнения [7]. Если влияние одних факторов на развитие НА не вызывает сомнений и считается общепринятым, то значимость других предполагаемых факторов неоднозначна и вызывает споры среди исследователей ввиду противоречивости заключений современных клинических исследований. Для удобства и систематизации факторов, влияющих на заживление анастомоза, мы предлагаем разделить их на периоперационные и интраоперационные.

Периоперационные факторы риска

Пол и возраст. По данным многочисленных исследований, мужской пол является значимым фактором риска для развития НА (отношение шансов (ОШ): 2,11, 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,15-3,89, $p=0,016$) [8]. В 2013 году мультицентровое исследование X.N. Yu et al., включающее 1840 пациентов с раком прямой кишки, продемонстрировало прямую связь НА с мужским полом (ОШ 1,562) [9]. Высокую корреляцию мужского пола и НА связывают с выраженностью висцерального жира у мужчин, узостью тазового пространства, осложняющей интраоперационную хирургическую манипуляцию, а также особенностями кровоснабжения стенок кишечника из-за низкого содержания эстрогенов в крови, которую усиливает синтез эндотелеоцитами оксида азота (NO), мощного вазодилататора [10].

По данным систематического обзора и метаанализа, возраст не является фактором риска НА, однако существуют работы, показывающие, что частота НА с возрастом снижается (6,4% среди пациентов младше 60 лет, 5,5% среди пациентов 60-69 лет, 5,4% среди пациентов 70-80 лет и 4,9% среди пациентов ≥ 80 лет ($p < 0,001$)), но при этом у пожилых пациентов отмечается

более высокая частота летальности (ОШ 1,497 за 5 лет 95 % ДИ 1,364-1,647, $p < 0,001$) [11].

Вредные привычки. Курение сигарет приводит к нарушениям микроциркуляции за счёт атеросклероза сосудов и никотин-ассоциированной вазоконстрикции, а выкуривание более 40 пачек сигарет в год значительно увеличивает риск развития НА. По данным имеющихся работ, злоупотребление алкоголем также является фактором риска развития НА [12].

Сопутствующая патология и лекарственные препараты. Ожирение, гипоальбуминемия, сахарный диабет и другие сопутствующие патологии наряду с вышеуказанными вредными привычками могут оказать существенное влияние на заживление анастомоза в послеоперационном периоде. Если раньше ориентиром служил индекс массы тела, превышение которого $>30 \text{ кг/м}^2$ рассматривалось, как значимый предиктор послеоперационных осложнений, в том числе и НА, то в последнее время всё больше внимания уделяется оценке выраженности висцерального жира на снимках компьютерной томографии ($p = 0,021$) [13]. Низкий уровень альбумина в крови является существенным фактором риска НА. В ретроспективном японском исследовании, включающем 200 пациентов с колоректальным раком (КРР), показана связь низкого уровня альбумина в послеоперационном периоде с развитием с НА (послеоперационный день (ПОД) 0, $p = 0,0004$; ПОД1, $p = 0,0001$; ПОД3, $p = 0,0004$; и ПОД7, $p = 0,0021$). При этом не обнаружена связь низкого уровня альбумина в предоперационном периоде с развитием НА [14]. Пациенты с сахарным диабетом существенно подвержены послеоперационным осложнениям, в том числе и развитию НА, в связи с метаболическими расстройствами в организме и нарушением микроциркуляции крови в тканях [15]. Тем не менее, внимания заслуживает и анализ проспективного когортного исследования LekCheck, где выявлено, что развитие НА связано с интраоперационной гипергликемией (12% против 5%, $p < 0,001$), а не наличием сахарного диабета у пациента (12% против 8%, $p=0,058$) [16]. Масштабный систематический обзор и метаанализ 2133 исследований 115462 пациентов продемонстрировал рост риска развития НА при увеличении баллов по шкале ASA (ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,24-1,46; $p < 0,00001$) [17]. Длительное использование кортикостероидов, цитостатиков и других иммуносупрессоров оказывает негативное влияние на заживление анастомоза, нарушая синтез коллагена фибробластами [18]. Бевацизумаб, который применяется при 4 стадии рака толстой кишки, ингибирует VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и может также способствовать развитию НА за счёт нарушения ангиогенеза в анастомозе [19]. Результаты исследований влияния НПВС в периоперационном периоде весьма противоречивы и требуют дальнейших исследований. В ретроспективном анализе 7928 пациентов продемонстрировано отрицательное влияние неселективных

НПВС на заживление колоректальных анастомозов (ОШ 3,41; 95 % ДИ 1,76-6,60; $p < 0,004$) [20]. В аналогичном ретроспективном анализе 2605 пациентов командой М. Rutegård et al., напротив, показано, что применение НПВС уменьшает частоту развития НА (отношение шансов (ОШ) 0,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,48-0,96) [21].

Онкологические факторы. Дистальное расположение опухоли, её размеры и распространённость по TNM являются существенными факторами риска [22]. В то же время роль предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) в развитии НА не до конца ясна. В исследовании, проведённом А.М. Zaborowski et al., оценивающим гистологические изменения в краях резекции при операции на прямой кишке после предоперационной ХЛТ, сообщается о существенном снижении плотности сосудов (проксимальный край резекции ($p = 0,003$) и дистальный край резекции ($p < 0,001$)) и выраженных лучевых изменениях в стенке кишечника, с чем авторы и связывают увеличение частоты НА у данных пациентов [23]. Имеется ещё ряд работ, подтверждающих роль неоадьювантной полихимиотерапии в развитии НА при резекции прямой кишки [24]. В противовес вышеуказанным данным, по результатам метаанализа J. Yang et al. не обнаружили значимого влияния проведения предоперационной ХЛТ на развитие НА (ОШ, 1,01; 95 % ДИ, 0,82-1,26; $p = 0,91$) [25]. В связи с противоречивостью результатов исследований, влияние ХЛТ на развитие НА требует дальнейшего изучения.

Роль кишечной микробиоты. Вопрос влияния кишечной микробиоты на заживление анастомоза не теряет актуальности и по сегодняшний день из-за отсутствия единого мнения среди исследователей. После хирургического вмешательства микробиота кишечника подвергается как к количественным, так и фенотипическим изменениям. В исследовании Y. Liu et al. обнаружено снижение микробного разнообразия и превалирование *Lachnospiraceae* и *Bacteroidaceae* в области несостоятельности анастомоза. Эти штаммы связаны с деградацией муцина, который является одним из основных компонентов слизистого слоя кишечника [26]. Кроме того, было продемонстрировано, что *Enterococcus faecalis* способствует активации протеолитического фермента ММР 9 (матриксная металлопротеиназа 9), что приводит к деградации коллагена и развитию НА [27]. Аналогичный патогенетический механизм лежит в основе негативного воздействия *Fusobacterium nucleatum* на участок анастомоза [28]. Также выявлено негативное влияние и *Pseudomonas aeruginosa* на заживление анастомоза у пациентов после предоперационной ХЛТ, что приводит к появлению более вирулентных штаммов, способствующих к разрушению энтероцитов [29]. В другом исследовании выявлена прямая связь большого количества *Bifidobacterium* с развитием НА, что объясняется гипоксией в тканях, вызываемой последними (ОШ, 3,96; 95 % ДИ,

1,50-10,51; $p = 0,004$) [30]. В противовес вышеуказанному, есть бактерии, которые оказывают протективный эффект и участвуют в заживлении анастомоза. Лактобактерии, помимо непосредственного подавления патогенов, могут участвовать в секреции активных форм кислорода с помощью NADPH оксидазы, усиливая пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток в область анастомоза [31].

Интраоперационные факторы

Роль малоинвазивных хирургических методов.

В связи с популяризацией концепции малоинвазивной хирургии в современной колоректальной хирургии (КРХ) всё больше внедряются лапароскопические и робот-ассистированные методы, позволяющие снизить объём интраоперационной кровопотери, увеличить возможность проведения нервосохранной диссекции, уменьшить длительность послеоперационной госпитализации и снизить выраженность болевого синдрома [32]. Несмотря на вышеупомянутые преимущества, по данным метаанализа лапароскопическая хирургия не имеет преимуществ в снижении частоты развития НА по сравнению с открытой хирургией (ОШ 0,86; 95 % ДИ, 0,58,1,26 $p = 0,44$) [33]. Робот-ассистированная хирургия также не продемонстрировала преимуществ над открытой и лапароскопической хирургией в плане снижения частоты НА, хотя существенно снижалось количество койко-дней (7 против 9 дней, $p = 0,001$) в послеоперационном периоде, объём интраоперационных кровопотерь (10 против 100 мл, $p < 0,001$) и частота конверсий (0% vs 5%, $p = 0,043$) [34].

Влияние степлерных сшивающих аппаратов на заживление анастомоза. Современную КРХ хирургию сложно представить без степлерных сшивающих аппаратов, которые существенно уменьшают длительность операции, облегчают работу хирурга и позволяют формировать интрокорпоральные анастомозы. При этом единственным крупным рандомизированным исследованием за последнее время, где сравнивалась эффективность ручных и степлерных колоректальных анастомозов, является Кокрейновское исследование 2012 года, которое не продемонстрировало превосходство одного из методов (разность рисков (РР) -1,4%, 95 % ДИ -5,2 - +2,3%) [35]. Интересно, что большинство исследователей сошлись во мнении, что использование более 2-х катриджей и отсутствие достаточной прекомпрессии сшивающего аппарата перед резекцией является существенным фактором риска развития НА (ОШ 2,44, 95 % ДИ 1,34-4,42, $p = 0,003$) [36].

Расположение анастомоза. Одним из факторов риска развития НА является низкое расположение анастомоза по отношению к анальному кольцу, что и объясняет превалирующую частоту встречаемости НА после передней резекции прямой кишки по сравнению с резекцией толстой кишки. В ретроспективном анализе, проведённом Т. Kishiki et al., было обнаружено существенное увеличение частоты развития НА при расположении анастомозов на расстоянии до 5 см от

анального канала ($p = 0,002$) [37]. К аналогичным выводам пришли и команда М. Degiuli et al. в вышеупомянутом анализе 5398 пациентов после передней резекции прямой кишки по поводу КРР ($p=0,003$) [22].

Длительность операции и опыт операционной бригады. К значительным факторам риска можно также отнести длительность операционного вмешательства и опыт хирурга. Увеличенная длительность операции может быть обусловлена интраоперационными трудностями и малым опытом операционной бригады, что, естественно, увеличивает риски послеоперационных осложнений. По данным ряда исследований, НА после передней резекции прямой кишки развивалась реже у пациентов, оперированных опытными хирургами (ОШ 4,9; 95 % ДИ, 1,0-13,5; $p < 0,0001$) [38].

Экстренность операции и гемотрансфузия. Формирование анастомоза на фоне перитонита, кишечной непроходимости существенно увеличивает риски развития НА (ОШ 1,33, 95 % ДИ, 1,11-1,59; $p = 0,002$) [39]. По результатам ряда исследований риск развития НА существенно увеличивается и у пациентов, которым проводилась гемотрансфузия в периоперационном периоде (ОШ 2,83; 95 % ДИ, 1,59-5,06; $p < 0,0001$), с увеличением риска НА в 6,5 раз у пациентов, имеющих исходный уровень гемоглобина меньше 110 г/л [40].

Современные хирургические методы снижения рисков развития НА

Формирование протективной стомы. Целесообразность выведения разгрузочной стомы после формирования межкишечного анастомоза уже несколько десятилетий является предметом спора во всём мире: данные исследований о влиянии протективной стомы на заживление анастомоза крайне противоречивы, а сформированная стома не только ухудшает качество жизни, но и может вызвать такие осложнения, как инфицирование, пролапс и парастомические грыжи [41]. К тому же, протективная временная стома может стать постоянной (тотальная мезоректумэктомия (ТМЕ): РР 0,11 [95 % ДИ 0,09-0,13]; парциальная мезоректумэктомия (РМЕ): РР 0,15 [95 % ДИ 0,13-0,16]) [42]. В недавнем метаанализе, включающем 8002 пациента, команда Gu с соавт. пришла к выводу о том, что формирование дивертивной стомы существенно снижает как частоту развития НА, так и частоту повторных операций после передней резекции прямой кишки (95 % ДИ, 0,33-0,68; $p < 0,0001$ и 95 % ДИ, 0,28-0,46; $p < 0,00001$, соответственно) [43]. В противовес вышеупомянутым данным, ряд японских исследований продемонстрировал отсутствие влияния формирования стомы на заживление анастомоза ($p = 0,405$), при этом у пациентов с сформированной стомой незначительно увеличивалось количество койко-дней ($p=0,025$) и частота развития послеоперационного пареза кишечника (12 [12,2%] против 4 [6,0%], $p = 0,284$) [44]. Среди сторонников формирования протективной стомы стоит вопрос об участке кишечника для выведения на переднюю брюшную стенку: колостома или илеостома.

Если при сформированной колостоме чаще встречаются такие осложнения, как пролапс, инфицирование, ретракция стомы, то при илеостоме чаще развивается кишечная непроходимость, хроническая почечная недостаточность и потеря электролитов [45]. Следовательно, вопрос о формировании стомы и о выборе участка кишечника для стомирования должен решаться индивидуально для каждого пациента.

Роль уровня пересечения питающих сосудов. Ещё одной из нерешённых проблем в КРХ является определение уровня перевязки питающих сосудов при резекции кишки. Наиболее широко распространены два метода: лигирование ниже-брыжеечной артерии у места отхождения от аорты, так называемая высокая перевязка сосудов (ВПС), и селективная перевязка питающего сосуда с диссекцией лимфатических узлов по ходу ниже-брыжеечной артерии (НБА) – низкая перевязка сосудов (НПС). Необходимо добавить, что и в этом вопросе нет однозначного консенсуса среди хирургов ввиду противоречивости результатов исследований. По данным японского ретроспективного исследования Такао Hinoi et al., к которому было привлечено 316 пациентов с раком сигмовидной кишки, продемонстрировано снижение НА при сохранении НБА ($p < 0,05$) [46]. В метаанализе 17 исследований, включающих 1846 пациентов после резекции прямой или сигмовидной кишки, Tzu-Chieh Yin et al., обнаружили, что низкая перевязка сосудов снижает частоту НА ($p < 0,001$), при этом количество лимфатических узлов было сопоставимо с ВПС ($p = 0,07$). К тому же, низкое лигирование сосудов не повлияло на общую выживаемость и не существенно увеличивало длительность операции ($p = 0,06$) [47]. В противовес вышеупомянутым исследованиям метаанализ 5 рандомизированных исследований Kong et al., продемонстрировал отсутствие влияния ВПС на частоту развития НА: частота НА в группе ВПС 12,1% (95 % ДИ 7,77-18,26) против 9,7% (95 % ДИ 5,79-15,82) в группе НПС (ОШ 1,20, 95 % ДИ 0,77-1,87, $p = 0,42$) [48].

Интраоперационная оценка кровоснабжения анастомоза. Из-за противоречивости данных об уровне лигирования сосудов всё больше хирургов фокусируются на методах интраоперационной оценки кровоснабжения анастомоза. Ряд исследований продемонстрировал актуальность использования флюоресцентных красителей, а именно индоцианина зелёного (indocyanine green – ICG) для оценки кровоснабжения анастомоза и решения вопроса о целесообразности формирования проективной стомы [49]. Вместе с тем, сразу два параллельных мультицентровых контролируемых исследования не обнаружили существенного влияния оценки интраоперационного кровоснабжения анастомоза на частоту развития НА (ОШ = 0,845 (95 % ДИ, 0,375-1,905); $p = 0,34$) и ($p=n.s$) [50, 51]. Ещё одним методом оценки достаточности кровоснабжения анастомоза является лазерная доплеровская флоуметрия, полезность которой также не до конца ясна, несмотря на обнадеживающие результаты ($p < 0,0001$) [52, 53].

Дренирование. Неоднозначно и влияние дренирования малого таза на заживление анастомоза в послеоперационном периоде. Предполагается, что установленный дренаж предотвращает накопление жидкости в послеоперационном периоде и снижает риск инфицирования анастомоза и развития перитонита. Помимо прямого влияния дренажной трубки на заживление НА, ряд авторов оценивает биохимический состав отделяемого из дренажа для оценки состояния анастомоза. В метаанализе трёх рандомизированных клинических исследований, включающем 2277 пациентов, выявлено, что дренирование таза снижает частоту НА и повторных операций у пациентов после передней резекции прямой кишки (ОШ = 0,51, 95 % ДИ: 0,36-0,73 и ОШ = 0,29, 95 % ДИ: 0,18-0,46, соответственно) по сравнению с отсутствием дренажа [54]. Однако, по результатам ретроспективного анализа 996 пациентов с раком прямой кишки, дренирования малого таза способствует развитию НА ($p = 0,41$) [55]. По мнению F. Guerra et al., установленный дренаж не только не влияет на заживление анастомоза (ОШ 0,99), но и увеличивает риск развития кишечной непроходимости (ОШ 1,61) [56]. Неоднозначны результаты исследований и по поводу установки трансанальных дренажей. Если H. Jutesten et al. не обнаружили влияния данных дренажей на развитие НА ($p = 0,3399$), то? по мнению T. Ito et al., отсутствие трансанального дренажа является независимым фактором риска развития НА, хоть и не существенным ($p = 0,405$) [4, 44].

Механическая подготовка кишечника и предоперационная антибактериальная терапия. Механическая подготовка кишечника (далее МПК) включает в себя приём слабительных препаратов и клизмы с тёплыми солевыми растворами. Это позволяет очистить содержимое кишечника и облегчить хирургические манипуляции на кишечнике. Хотя МПК и предоперационная антибактериальная терапия (далее АБТ) существенно влияют на состав микрофлоры кишечника, роль их в развитии НА не до конца ясна в связи с противоречивостью результатов исследований [57]. Ретроспективный анализ продемонстрировал значительное снижение частоты развития НА после МПК+АБТ по сравнению с отсутствием предоперационной подготовки (2,8% против 5,7%, $p = 0,001$) [58]. Метаанализ 2019 года, проведённый Rollins et al., продемонстрировал превосходство комбинации МПК+АБ по сравнению с МПК в предотвращении НА (ОР 0,62, 95 % ДИ 0,55-0,70, $p < 0,00001$ и снижении послеоперационной летальности (ОР 0,58, 95 % ДИ 0,44-0,76, $p < 0,0001$) [59]. Однако результаты недавнего ретроспективного исследования MOBILE не продемонстрировали влияние МПК+АБТ на риски развития НА колоректального анастомоза (ОШ, 0,75; 95 % ДИ, 0,19-2,90; $p = 0,742$) [60].

Закключение

Несостоятельность анастомоза остаётся самой острой и не до конца решённой проблемой в КРХ, несмотря на то, что изучением этого вопроса занима-

ются исследователи практически из всех направлений биологических наук уже несколько десятилетий. Большинство из перечисленных в обзоре факторов риска являются условными, а реальная эффективность используемых превентивных хирургических методов не доказана и требует дальнейших исследований. В связи с этим авторы данного обзора видят решение проблемы в разработке многофакторных прогностических моделей оценки риска с последующей стандартизацией индивидуального подхода к каждому пациенту.

Литература/ References

1. Gielen AHC, Heuvelings DJI, Sylla P, van Loon YT, Melenhorst J, Bouvy ND, Kimman ML, Breukink SO; CoReAL Collaborative. Impact of Anastomotic Leakage After Colorectal Cancer Surgery on Quality of Life: A Systematic Review. *Disease of the colon and rectum*. 2025;68(2):154-170. DOI: 10.1097/DCR.0000000000003478
2. van Helsen CPM, van Wijlick JGA, de Vries R, Bouvy ND, Leeftang MMG, Hemke R, Derikx JPM. Association of computed tomography-derived body composition and complications after colorectal cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2024;15(6):2234-2269. DOI: 10.1002/jcsm.13580
3. Scardino A, Riva CG, Sorrentino L, Lauricella S, Aiolfi A, Rottoli M, Bonitta G, Vitellaro M, Bonavina L, Bona D, Kelly M, Rausa E. Effect of powered circular stapler in colorectal anastomosis after left-sided colic resection: systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*. 2024;39(1):152. DOI:10.1007/s00384-024-04729-1
4. Jutesten H, Buchwald P, Angenete E, Rutegard M, Lydrup ML. High risk of low anterior resection syndrome in long-term follow-up after anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer. *Disease of the Colon and Rectum*. 2021;65(10):1264-1273. DOI: 0.1097/dcr.0000000000002334
5. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the international study group of rectal cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339-351. DOI: 10.1016/j.surg.2009.10.012
6. van Helsen CPM, Jongen AC, de Jonge WJ, Bouvy ND, Derikx JP. Consensus on the Definition of Colorectal Anastomotic Leakage: A Modified Delphi Study. *World journal of gastroenterology*. 2020;26(23):3293-3303. DOI: 3748/wjg.v26.i23.3293
7. Rink AD, Kienle P, Aigner F, Ulrich A. How to reduce anastomotic leakage in colorectal surgery-report from German expert meeting. *Langenbeck's archives of surgery*. 2020;405(2):223-232. DOI: 10.1007/s00423-020-01864-5
8. Litchinko A, Buchs N, Balaphas A, Toso C, Liot E, Meurette G, Ris F, Meyer J. Score prediction of anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review. *Surgical endoscopy*. 2024;38(4):1723-1730. DOI: 10.1007/s00464-024-10705-1
9. Yu XN, Xu LM, Bin YW, Yuan Y, Tian SB, Cai B, Tao KX, Wang L, Wang GB, Wang Z. Risk Factors of Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer Patients. *Current Medical Science*. 2022;42(6):1256-1266. DOI: 10.1007/s11596-022-2616-2
10. Yu ZL, Liu XH, Liu HS, Ke J, Zou YF, Cao WT, Xiao J, Zhou ZY, Lan P, Wu XJ, Wu XR. Impact of Pelvic Dimensions on Anastomotic Leak after Anterior Resection for Patients with Rectal Cancer. *Surgical endoscopy*. 2021;35(5):2134-2143. DOI: 1007/s00464-020-07617-1
11. Zaimi I, Sparreboom CL, Lingsma HF, Doornebosch PG, Menon AG, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Wouters MWJM, Lange JF; Dutch ColoRectal Audit Group. The effect of age on anastomotic leakage in colorectal cancer surgery: A population-based study. *Journal of surgical oncology*. 2018;118(1):113-120. DOI: 10.1002/jso.25108
12. van Kooten RT, Voeten DM, Steyerberg EW, Hartgrink HH, van Berge Henegouwen MI, van Hillegersberg R, Tollenaar RAEM, Wouters MWJM. Patient-Related Prognostic Factors for Anastomotic Leakage, Major Complications, and Short-Term Mortality Following Esophagectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Annals of surgical oncology*. 2022;29(2):1358-1373. DOI: 10.1245/s10434-021-10734-3
13. Verduin WM, Warps AK, van den Helder R, Doodeman HJ, Houdijk APJ; Influences of Fat And Muscle in colorectal Surgery Collaborative. Visceral Fat and Anastomotic Leakage After Colon Cancer Re-

section. *Disease of the colon & rectum*. 2021;64(2):163-170. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001779

14. Shimura T, Toiyama Y, Hiro J, Imaoka H, Fujikawa H, Kobayashi M, Ohi M, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M. Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent. *Asian journal of surgery*. 2018;41(1):30-38. DOI: 10.1016/j.asjsur.2016.07.009

15. Tan DJH, Yaow CYL, Mok HT, Ng CH, Tai CH, Tham HY, Foo FJ, Chong CS. The influence of diabetes on postoperative complications following colorectal surgery. *Techniques in Coloproctology*. 2021;25(3):267-278. DOI: 10.1007/s10151-020-02373-9

16. Reudink M, Huisman DE, van Rooijen SJ, Lievever AG, Kroon HM, Roumen RMH, Daams F, Slooter GD; LekCheck study group. Association Between Intraoperative Blood Glucose and Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Journal of gastrointestinal surgery*. 2021;25(10):2619-2627. DOI: 10.1007/s11605-021-04933-2

17. He J, He M, Tang JH, Wang XH. Anastomotic leak risk factors following colon cancer resection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet's archives of surgery*. 2023;408(1):252. DOI:10.1007/s00423-023-02989-z

18. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, Atkinson SJ, Abbott DE, Shah SA, Paquette IM. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Disease of the Colon & Rectum*. 2015;58(3):333-8. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000249

19. Kim S, Shin JK, Park Y, Huh JW, Kim HC, Yun SH, Lee WY, Cho YB. Bevacizumab increases the risk of anastomosis site leakage in metastatic colorectal cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022; (12):1018458. DOI: 10.3389/fonc.2022.1018458

20. Ju JW, Lee HJ, Kim MJ, Ryoo SB, Kim WH, Jeong SY, Park KJ, Park JW. Postoperative NSAIDs use and the risk of anastomotic leakage after restorative resection for colorectal cancer. *Asian journal of surgery*. 2023; 46(11):4749-4754. DOI: 10.1016/j.asjsur.2023.04.061

21. Rutegård M, Westermarck S, Kverneng Hultberg D, Haapamäki M, Matthiessen P, Rutegård J. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Anastomotic Leakage after Anterior Resection: A Protocol-Based Study. *Digestive Surgery*. 2016;33(2):129-35. DOI: 1159/000443216

22. Degiuli M, Elmore U, De Luca R, De Nardi P, Tomatis M, Biondi A, Persiani R, Solaini L, Rizzo G, Soriero D, Cianflocca D, Milone M, Turri G, Rega D, Delrio P, Pedrazzani C, De Palma GD, Borghi F, Scabini S, Coco C, Cavaliere D, Simone M, Rosati R, Reddavid R; collaborators from the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Colorectal disease*. 2022;24(3):264-276. DOI: 10.1111/codi.15997

23. Zaborowski AM, Stakelum A, Winter DC. Anastomotic leak risk in complete responders to neoadjuvant therapy for rectal cancer: a systematic review. *International journal of colorectal disease*. 2021; 36(4):671-676. DOI: 10.1007/s00384-021-03833-w

24. Jasarovic D, Stojanovic D, Mitrovic N, Stevanovic D. Anastomotic leak after colorectal cancer surgery - risk factors in 21th century. *Journal of B.U.O.N.* 2020;25(5):2199-2204

25. Yang J, Luo Y, Tian T, Dong P, Fu Z. Effects of Neoadjuvant Radiotherapy on Postoperative Complications in Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Journal of oncology*. 2022; (2022):8197701. DOI: 10.1155/2022/8197701

26. Liu Y, Li B, Wei Y. New understanding of gut microbiota and colorectal anastomosis leak: A collaborative review of the current concepts. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;(12):1022603. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1022603

27. Boatman S, Kohn J, Jahansou C. The Influence of the Microbiome on Anastomotic Leak. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2023;36(2):127-132. DOI: 10.1055/s-0043-1760718

28. Shi S, Liu Y, Wang Z, Jin X, Yan W, Guo X, Lin B, Wang H, Li B, Zheng J, Wei Y. Fusobacterium nucleatum induces colon anastomosis leak by activating epithelial cells to express MMP9. *Frontiers in Microbiology*. 2022;(13):1031882. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1031882

29. Steyer GE, Puchinger M, Pfeifer J. Successful Clinical Avoidance of Colorectal Anastomotic Leakage through Local Decontamination. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(1):79. DOI: 10.3390/antibiotics13010079

30. Mima K, Sakamoto Y, Kosumi K, Ogata Y, Miyake K, Hiyoshi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, Baba Y, Iwagami S, Miyamoto Y, Yoshida N, Ogino S, Baba H. Mucosal cancer-associated microbes and anastomotic leakage after resection of colorectal carcinoma. *Surgical oncology*. 2020;(32):63-68. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.11.005

31. Zheng Z, Hu Y, Tang J, Xu W, Zhu W, Zhang W. The implication of gut microbiota in recovery from gastrointestinal surgery. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;(13):1110787. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1110787

32. Wei D, Johnston S, Goldstein L, Nagle D. Minimally invasive colectomy is associated with reduced risk of anastomotic leak and other major perioperative complications and reduced hospital resource utilization as compared with open surgery: a retrospective population-based study of comparative effectiveness and trends of surgical approach. *Surgical endoscopy*. 2020; 34(2):610-621. DOI: 10.1007/s00464-019-06805-y

33. Yang S, Lin Y, Zhong W, Xu W, Huang Z, Cai S, Chen W, Zhang B. Effect of laparoscopic versus open surgery on postoperative wound complications in patients with low rectal cancer: A meta-analysis. *International wound journal*. 2024;21(3):e14471. DOI: 10.1111/iwj.14471

34. Feng Q, Yuan W, Li T, Tang B, Jia B, Zhou Y, Zhang W, Zhao R, Zhang C, Cheng L, Zhang X, Liang F, He G, Wei Y, Xu J; REAL Study Group. Robotic versus laparoscopic surgery for middle and low rectal cancer (REAL): short-term outcomes of a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(11):991-1004. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00248-5

35. Neutzing CB, Lustosa SAS, Proenca IM, da Silva EMK, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane database of systematic Reviews*. 2012;15(2):CD003144. DOI: 1002/14651858.CD003144.pub2

36. Balciscueta Z, Uribe N, Caubet L, López M, Torrijó I, Tabet J, Martín MC. Impact of the number of stapler firings on anastomotic leakage in laparoscopic rectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Techniques in coloproctology*. 2020;24(9):919-925. DOI: 10.1007/s10151-020-02240-7

37. Kishiki T, Kojima K, Aso N, Iioka A, Wakamatsu T, Kataoka I, Kim S, Ishii S, Isobe S, Sakamoto Y, Abe N, Sunami E. Intraoperative Colonoscopy in Laparoscopic Rectal Cancer Surgery Reduces Anastomotic Leakage. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*. 2022;6(3):159-167. DOI: 10.23922/jarc.2022-003

38. Tsalikidis C, Mitsala A, Mentoni VI, Romanidis K, Pappas-Gogos G, Tsaroucha AK, Pitiakoudis M. Predictive Factors for Anastomotic Leakage Following Colorectal Cancer Surgery: Where Are We and Where Are We Going? *Current oncology*. 2023;30(3):3111-3137. DOI: 10.3390/curroncol30030236

39. Zarnescu EC, Zarnescu NO, Costea R. Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2382. DOI:10.3390/diagnostics11122382

40. Wang XT, Li L, Kong FB, Zhong XG, Mai W. Surgical-related risk factors associated with anastomotic leakage after resection for rectal cancer: a meta-analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(1):20-28. DOI: 10.1093/jjco/hyz139

41. Du R, Zhou J, Tong G, Chang Y, Li D, Wang F, Ding X, Zhang Q, Wang W, Wang L, Wang D. Postoperative morbidity and mortality after anterior resection with preventive diverting loop ileostomy versus loop colostomy for rectal cancer: a updated systematic review and meta-analysis. *European journal of surgical oncology*. 2021;47(7):1514-1525. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.01.030

42. Holmgren K, Häggström J, Haapamäki MM, Matthiessen P, Rutegård J, Rutegård M. Defunctioning stomas may reduce chances of a stoma-free outcome after anterior resection for rectal cancer. *Colorectal disease*. 2021; 23(11):2859-2869. DOI: 10.1111/codi.15836

43. Gu WL, Wu SW. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World journal of surgical oncology*. 2015;(13):9. DOI: 10.1186/s12957-014-0417-1

44. Ito T, Obama K, Sato T, Matsuo K, Inoue H, Kubota K, Tamaki N, Kami K, Yoshimura N, Shono T, Yamamoto E, Morimoto T. Usefulness of transanal tube placement for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection. *Asian journal of endoscopic surgery*. 2017; 10(1):17-22. DOI: 10.1111/ases.12310

45. Smith SA, Ronksley PE, Tan Z, Dixon E, Hemmelgarn BR, Buie WD, Pannu N, James MT. New Ileostomy Formation and Subsequent Community-onset Acute and Chronic Kidney Disease: A Population-based Cohort Study. *Annals of surgery*. 2021;274(2):352-358. DOI: 10.1097/SLA.00000000000003617

46. Tang X, Zhang M, Wang C, He Q, Sun G, Qu H. Preservation of the left colic artery and superior rectal artery in laparoscopic surgery can reduce anastomotic leakage in sigmoid colon cancer. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2021;17(2):208-212. DOI: 10.4103/jmas.JMAS_15_20

47. Yin TC, Chen YC, Su WC, Chen PJ, Chang TK, Huang CW, Tsai HL, Wang JY. Low ligation Plus high dissection versus high ligation of the inferior mesenteric artery in sigmoid colon and rectal cancer surgery: a meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2021;(11):774782. DOI: 10.3389/fonc.2021.774782

48. Kong M, Chen H, Xin Y, Jiang Y, Han Y, Sheng H. High ligation of the inferior mesenteric artery and anastomotic leakage in anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Colorectal disease*. 2021;23(3):614-624. DOI: 10.1111/codi.15419
49. Alekseev M, Rybakov E, Khomyakov E, Zarodnyuk I, Shelygin Y. Intraoperative fluorescence angiography as an independent factor of anastomotic leakage and a nomogram for predicting leak for colorectal anastomoses. *Annals of coloproctology*. 2022;38(5):380-386. DOI: 10.3393/ac.2021.00171.0024
50. Jafari MD, Pigazzi A, McLemore EC, Mutch MG, Haas E, Rasheid SH, Wait AD, Paquette IM, Bardakcioglu O, Safar B, Landmann RG, Varma MG, Maron DJ, Martz J, Bauer JJ, George VV, Fleshman JW Jr, Steele SR, Stamos MJ. Perfusion Assessment in Left-Sided/Low Anterior Resection (PIL-LAR III): A Randomized, Controlled, Parallel, Multicenter Study Assessing Perfusion Outcomes With PINPOINT Near-Infrared Fluorescence Imaging in Low Anterior Resection. *Disease of the colon & rectum*. 2021;64(8):995-1002. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002007
51. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E, Fumagalli U, Gardani M, De Pascale S, Parise P, Vignali A, Rosati R. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surgical endoscopy*. 2020;34(1):53-60. DOI: 10.1007/s00464-019-06730-0
52. Трушин АА, Курсенко РВ, Вerveкин ИВ, Тен ОА, Беляев МА, Захаренко АА. Показатели микроциркуляции и окислительного метаболизма кишки на основании лазерной доплеровской флоуметрии и лазерной флуоресцентной спектроскопии и их значение в оценке риска несостоятельности анастомоза. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2024; 25(1): 383-421. [Trushin AA, Kursenko RV, Vervekin IV, Ten OA, Belyaev MA, Zakharenko AA. Microcirculation and oxidative metabolism measured by laser doppler flowmetry and laser fluorescent spectroscopy and its role in bowel anastomosis leakage assessment. *Russian Biomedical Journal*. 2024; 25(1): 383-421. (In Russian)]
53. Back E, Brännström F, Svensson J, Rutegård J, Matthiessen P, Haapamäki MM, Rutegård M. Mucosal blood flow in the remaining rectal stump is more affected by total than partial mesorectal excision in patients undergoing anterior resection: a key to understanding differing rates of anastomotic leakage? *Langenbeck's archives of surgery*. 2021; 406(6):1971-1977. DOI: 10.1007/s00423-021-02182-0
54. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, Balzarotti R, Avenia N, Mariani E, Agnelli G, Becattini C. To Drain or Not to Drain Extraperitoneal Colorectal Anastomosis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Colorectal disease*. 2014; 16(2):O35-42. DOI: 1111/codi.12491
55. Lee RM, Gamboa AC, Turgeon MK, Prasad S, Kwakye G, Mohammed M, Holder-Murray J, Abdel-Misih S, Kimbrough C, Soda M, Hawkins AT, Chapman WC Jr, Silveira M, Maithel SK, Balch G. Revisiting the Value of Drains After Low Anterior Resection for Rectal Cancer: a Multi-institutional Analysis of 996 Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;25(8):2000-2010. DOI: 10.1007/s11605-020-04781-6
56. Guerra F, Giuliani G, Coletta D, Boni M, Rondelli F, Bianchi PP, Coratti A. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Use of Suction Drains Following Rectal Surgery. *Digestive surgery*. 2018; 35(6):482-490. DOI: 10.1159/000485139
57. Woodfield JC, Clifford K, Schmidt B, Turner GA, Amer MA, McCall JL. Strategies for Antibiotic Administration for Bowel Preparation Among Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery: A Network Meta-analysis. *JAMA surgery*. 2022;157(1):34-41. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5251
58. Willis MA, Toews I, Soltan SL, Kalf J, Meerpohl JJ, Vilz TO. Preoperative combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation for preventing complications in elective colorectal surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2023;2(2):CD014909. DOI: 10.1002/14651858
59. Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Acheson AG, Lobo DN. The Role of Oral Antibiotic Preparation in Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Annals of surgery*. 2019; 270(1):43-58. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003145
60. Koskenvuo L, Lehtonen T, Koskensalo S, Rasilainen S, Klintrop K, Ehrlich A, Pinta T, Scheinin T, Sallinen V. Mechanical and Oral Antibiotic Bowel Preparation versus No Bowel Preparation in Right and Left Colectomy: Subgroup Analysis of MOBILE Trial. *BJS open*. 2021;5(2):zrab011. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab011

Сведения об авторах

Дроздов Евгений Сергеевич, к.м.н., заведующий отделением, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; доцент, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; тел.: 8(923) 418-64-05; ассистент, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования"; адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей 5 e-mail: johnnacsto@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Грищенко Максим Юрьевич, к.м.н., главный врач, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; заведующий кафедрой, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Тураханов Умид Зафарович, врач-онколог, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; тел.: 8(923) 413-96-07; e-mail: dr.turakhanov@gmail.com

Харитонкин Владислав Изорович, врач-онколог, Томский областной онкологический диспансер; адрес: Российская Федерация, 634050, проспект Ленина 115; ассистент кафедры, Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; тел.: 8(923) 440-88-31; e-mail: vlad.kharitonkin@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0000-0879-7008>

Комкова Татьяна Борисовна, д.м.н., заведующая кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2. e-mail: komtat@sibmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

Цхай Валентина Федоровна, д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии; Сибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2. e-mail: tskhay.vf@ssmu.ru <http://orcid.org/0000-0002-9892-2825>

Короткевич Алексей Григорьевич, д.м.н., профессор, кафедра хирургии, урологии, эндоскопии и детской хирургии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования"; адрес: Российская Федерация, 654005, г. Новокузнецк, проспект Строителей 5 тел.: +7(951)189-68-76; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Author information

Evgeniy S. Drozdov, Cand.Med.Sci., Associate Professor, head of department, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; assistant, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education"; Address: 5 Builders Avenue, Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: 8(923) 418-64-05; e-mail: johnnacsto@list.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Maxim Yu. Grishchenko, Cand.Med.Sci., Head of medicine, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; head of the department, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; e-mail: grishenko83@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0961-7336>

Umid Z. Turakhanov, oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923) 413-96-07; e-mail: dr.turakhanov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-4157-9744>

Vladislav I. Kharitonkin, oncologist, Tomsk Regional Oncology Hospital; Address: 115 Lenin Ave., Tomsk, Russian Federation 634050; assistant of the department, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050; Phone: 8(923) 440-88-31; e-mail: vlad.kharitonkin@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0879-7008>

Tatyana B. Komkova, Dr. Med. Sci., Professor, head of the department of surgical diseases with a course of traumatology and orthopedics; Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050. e-mail: komtat@sibmail.com. <http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

Valentina F. Tskhai, Dr. Med. Sci., Professor, department of surgical diseases with a course of traumatology and orthopedics, Siberian State Medical University; Address: 2 Moskovsky tract, Tomsk, Russian Federation 634050. e-mail: tskhay.vf@ssmu.ru <http://orcid.org/0000-0002-9892-2825>

Aleksey G. Korotkevich, Dr.Med.Sci., Professor, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education"; Address: 5 Builders Avenue, Novokuznetsk, Russian Federation 654005; Phone: +7(951)189-68-76; e-mail: alkorot@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6286-8193>

Дата поступления: 04.02.2025

Дата рецензирования: 06.05.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 04 February 2025

Revision Received 06 May 2025

Accepted 07 October 2025

© ПИКАЛО И. А., ПОДКАМЕНЕВ В. В., КАРАБИНСКАЯ О. А., ИЗАТУЛИН В. Г., ГОРБУНОВ Н. С., МАКАРОВА О. А.

УДК: 616.411-007.21-06

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-20-27

Синдром постспленэктомического гипоспленизма

И. А. Пикало¹, В. В. Подкаменев¹, О. А. Карабинская¹, В. Г. Изатулин¹, Н. С. Горбунов², О. А. Макарова¹

¹Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск 664003, Российская Федерация

²Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Синдром постспленэктомического гипоспленизма (СПГ) представляет собой состояние, характеризующееся увеличенным риском развития острых и хронических инфекций, что вызвано потерей функций селезёнки, играющей важную роль в иммунном ответе организма. Понимание рисков и методов профилактики данного синдрома играет важную роль в обеспечении безопасности и качества жизни таких пациентов. Впервые на основании проведённого анализа литературных источников, содержащихся в базах данных РИНЦ, Google Scholar, PubMed, Scopus за период с 1995 по 2023 год, и исходя из глубоких знаний функций селезёнки обсуждаются последствия их утраты.

Ключевые слова: селезенка, фагоцитоз, депонирующая, макрофаги, спленэктомия, постспленэктомический гипоспленизм, сепсис.

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

Для цитирования: Пикало ИА, Подкаменев ВВ, Карабинская ОА, Изатулин ВГ, Горбунов НС, Макарова ОА. Синдром постспленэктомического гипоспленизма. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):20-27. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-20-27

Postsplenectomy hyposplenism syndrome

I. A. Pikalo¹, V. V. Podkamenev¹, O. A. Karabinskaya¹, V. G. Izatulin¹, N. S. Gorbunov², O. A. Makarova¹

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk 664003, Russian Federation

²Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. Postsplenectomy hyposplenism syndrome (PSH) is a condition characterised by an increased risk of acute and chronic infections caused by the loss of spleen functions, which plays an important role in the body's immune response. Understanding the risks and methods of prevention of this syndrome plays an important role in ensuring the safety and quality of life of such patients. Based on review of literature sources dated 1995 to 2023 contained in the RSCI, Google Scholar, PubMed and Scopus databases and on in-depth knowledge of the spleen functions, the consequences of their loss have been discussed for the first time.

Key words: spleen, phagocytosis, depositing, macrophages, splenectomy, postsplenectomy hyposplenism, sepsis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Pikalo IA, Podkamenev VV, Karabinskaya OA, Izatulin VG, Gorbunov NS, Makarova OA. Postsplenectomy hyposplenism syndrome. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):20-27. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-20-27

В последние десятилетия всё большую актуальность приобретает изучение синдрома постспленэктомического гипоспленизма [1, 2]. Прежде всего, это связано с редкостью и специфичностью данного состояния, изучение которого может выявить новые механизмы развития и последствия спленэктомии.

Необходимо отметить и клиническую важность, заключающуюся в повышенной чувствительности прооперированных пациентов к инфекциям и тромбозам. Поэтому решение данной проблемы, разработка эффективных стратегий лечения и профилактики имеют большое значение для улучшения здоровья пациентов, прошедших удаление селезёнки.

Клинические наблюдения, исследования патофизиологии, молекулярные и генетические исследования и т. д. могут представлять ценность для разработки новых подходов к диагностике, лечению и управлению синдромом постспленэктомического гипоспленизма.

По статистическим данным, осложнения после спленэктомии встречаются довольно часто. Так, у 10-20% пациентов после удаления селезёнки могут развиться инфекции верхних дыхательных путей, инфек-

ции мочевыводящих путей или раневая инфекция [3]. У 5-10% пациентов может возникнуть аспленический синдром, включающий в себя портальную гипертензию, тромбоцитопению и лейкоцитоз. Вероятность развития раневой инфекции после спленэктомии составляет около 2-10% [4]. Одним из наиболее серьёзных осложнений спленэктомии, которое может возникнуть сразу после операции или позднее, является кровотечение. Его могут испытать примерно 5-7% пациентов. Возможны после спленэктомии и различные тромбоэмболические осложнения, такие как тромбоз селезёночной, воротной и верхней брыжеечной вены или лёгочные эмболии. Частота их возникновения составляет около 1-5% [4].

Увеличение числа осложнений после удаления селезёнки в последние годы может объясняться развитием новых хирургических подходов, неправильной оценкой рисков и показаний, а также эффектами от самого удаления селезёнки, оказываемыми на организм пациента. Это ещё раз подчеркивает важность более тщательного изучения и понимания возможных осложнений, связанных с этой процедурой, и принятия соответствующих мер для их предотвращения и лечения.

В связи с вышеизложенным целью выполнения данного обзора литературы явилось выявление наиболее частых патологических изменений в организме человека после спленэктомии.

Поиск научной литературы проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и ELibrary преимущественно за период с 2019 по 2024 года. По ключевым словам «функции селезёнки / spleen functions», «спленэктомия / splenectomy», «постспленэктомический гипоспленизм / postsplenectomy hyposplenism» было отобрано 59 научных исследований. Поиск литературы в указанных платформах проводился двумя исследователями независимо друг от друга. Основным ограничением в отобранных публикациях был небольшой размер выборки и неоднозначность результатов исследований. Для качественного анализа литературные источники были разделены на две большие группы. Первая группа публикаций была посвящена функциям селезёнки, вторая – последствиям спленэктомии.

Функции селезёнки в норме. Селезёнка является непарным паренхиматозным органом кроветворной и лимфатической систем, который располагается в верхнем этаже брюшной полости, глубоко в заднем отделе левого подреберья. Её размеры варьируются в зависимости от возраста: длина 7-12 см, поперечник 2,8-4,7 см, высота 7-10,5 см. При исследованиях на МСКТ плотностные характеристики паренхимы составляют 40-50 HU [6]. Кровоснабжение её осуществляется через самую крупную ветвь чревного ствола – селезёночную артерию.

Паренхима органа представлена красной пульпой, которая составляет 70-75% объёма, белой пульпой, занимающей менее одной трети (20-25% объёма) и перифолликулярной зоной, составляющей 5-8%. Красная пульпа включает в себя селезёночные венозные синусы, тяжи Бильрота и перисинусоидные макрофаги.

Белая пульпа состоит из периартериальных лимфатических муфт (преобладают Т-клетки) и лимфатических узелков (преобладают В-клетки). Маргинальная зона селезёночного тельца отделяет белую пульпу от красной. Она фильтрует патогены, поступающие из крови, и предоставляет их лимфоцитам, находящимся в белой пульпе [7]. Перифолликулярная, или наружная маргинальная зона, расположена между красной пульпой и маргинальной зоной [8]. Перифолликулярная зона содержит пространства, заполненные кровью без эндотелиальной выстилки, и капилляры [9].

В норме селезёнка человека выполняет две основные функции: иммунологическую и гематологическую [10].

Основные функции селезёнки осуществляются за счёт разнообразного популяционного состава макрофагов [11]. В зависимости от локализации макрофаги отличаются между собой фенотипами, а соответственно, и функциями. Так, макрофаги белой пульпы активно участвуют в формировании иммунного ответа на антигены. Макрофаги маргинальной и перифолликулярной зоны выполняют важную роль в поддержании связи между врождённым и приобретённым иммунитетом. Макрофаги красной пульпы ответственны за фагоцитоз дефектных эритроцитов и метаболизм железа [12].

Иммунологические функции. Основная роль в утилизации продуктов клеточного распада принадлежит в первую очередь макрофагам маргинальной зоны с фенотипом MARCO+SIGN-R1+ (характеризуется экспрессией рецептора MARCO и лектинового рецептора SIGN-R1). В результате апоптоза фрагментов клеток снижается аутоиммунный ответ на аутоантигены [13].

Макрофаги маргинальной и перифолликулярной зон с фенотипом CD169+ известны как металлофильные макрофаги. Они отвечают за деконтаминацию вирусов, бактерий, патогенов и полисахаридов [8, 14].

Таблица 1

Функции селезёнки в норме

Table 1

Normal functions of the spleen

Иммунологические функции	Гематологические функции
Деконтаминация крови от патогенов	Удаление патологических включений внутри эритроцитов
Утилизация циркулирующих микроорганизмов и продуктов клеточного распада	Фагоцитоз повреждённых или старых эритроцитов
Переработка остатков В- и Т-клеток в герминальном центре фолликула	Накопление, хранение и обмен железа
Индукция образования Т-лимфоцитов дендритными клетками, естественными клетками-киллерами и моноцитами	Объединение тромбоцитов в группы
Продукция антиген-специфических антител и усиление цитотоксического Т-клеточного ответа	Секвестрация эритроцитов, гранулоцитов, плазмобластов и плазматических клеток
Продукция IgM, способствующего очищению от инкапсулированных бактерий полисахаридами	Экстрамедуллярное кроветворение
Производство иммунных медиаторов, которые вызывают фагоцитоз	Кроветворение при внутриутробном развитии
Противоопухолевый иммунный ответ	

Примечание: IgM – иммуноглобулин М.

Note: IgM – immunoglobulin M.

При фагоцитозе макрофаги CD169+ выделяют вещество хемокин CCL22, активирующий белок необходимый для развития и функционирования регуляторных Т-клеток (FoxP3+-Treg). В последующем, эти процессы координируют клеточные взаимодействия, развитие и снижение реакции на воспаление [15].

Фенотип макрофагов, известный как MARCO+SIGN-R1- и располагающийся в наружной части маргинальной зоны селезёночного тельца, фагоцитирует *Streptococcus pneumonia* [16].

Известно, что макрофаги красной пульпы с фенотипом F4/80 и CD11c участвуют в уничтожении паразитов *Plasmodium* [17].

За переработку фрагментов В- и Т-клеток в реактивном центре селезёночного тельца отвечают макрофаги белой пульпы с фенотипом F4/80-, CD68+ [8]. Клиренс апоптотических лимфоцитов происходит после окончания иммуногенеза в ответ на антиген. Этот процесс способствует разрешению воспаления. После поглощения выполнивших свою функцию иммунных клеток в цитоплазме макрофагов накапливаются фагоцитированные клеточные остатки и апоптотические тельца [11]. Такие макрофаги обозначаются как гистиоциты или макрофаги с осязаемым телом.

Особая роль в завершении фагоцитоза отводится эндогенному пептиду тафтсину [18]. Этот опсонин образуется при участии фермента тафтсинэндокарбоксипептидазы, вырабатываемого только селезёнкой. Тафтсин избирательно взаимодействует только с макрофагами, имеющими рецепторы к Fc-фрагменту IgG [11]. Он стимулирует образование макрофагами супероксидного и нитроксильных радикалов, благодаря которым разрушаются капсульные бактерии [18].

Другая не менее важная функция макрофагов селезёнки – синтез цитокинов. Так, макрофаги M1 связываются с молекулами патогенов через Toll-подобные рецепторы, что незамедлительно приводит к продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 и IL-6) и активации иммунной системы. Однако макрофаги M2 с фенотипом F4/80hiMac-1low, напротив, секретируют противовоспалительные цитокины, такие как фактор роста эндотелия сосудов, TGF- β и IL-10, сдерживающие развитие чрезмерного иммунного ответа [19].

Макрофаги селезёнки осуществляют иммунный надзор, защищая организм от онкогенеза. В эксперименте было доказано снижение при канцерогенезе доли CD79a+ клеток (В-лимфоцитов) в реактивных центрах селезёночных телец более чем на 35% и CD45RO+клеток (Т-лимфоцитов) в периартериальных лимфоидных муфтах селезёнки более чем на 15%, что явно свидетельствует об активации противоопухолевого иммунного ответа селезёнки при онкологии [20].

Гематологические функции. Удаление аномальных включений внутри эритроцитов можно рассматривать как процесс, направленный на устранение патологических изменений. К таким включениям относятся тельца Хауэлла-Жолли (Howell-Jolly) – остатки ядерного мате-

риала эритроцитов; гранулы Паппенгеймера (Pappenheimer) – железофильные инклюзии; фрагменты Гейнца (Heinz) – денатурированный гемоглобин и сидероциты. Попадая в красную пульпу селезёнки, эритроциты, содержащие тельца Хауэлла-Жолли, гранулы Паппенгеймера, фрагменты Гейнца или сидероциты, приближаются к просвету венозного синуса. При перемещении эритроцитов между эндотелиальными клетками их мембрана подвергается деформации. В то же время, патологическое включение, содержащееся в них, не способно изменить свою форму, поэтому оно не может пройти через просвет венозного синуса. Таким образом, эритроцит попадает в венозную циркуляцию, а патологическое включение с остатками клеточной мембраны подвергается фагоцитозу макрофагами синусов [21].

Одна из важнейших функций селезёнки – *фагоцитоз повреждённых или старых эритроцитов*. Осуществляется это следующим образом. На поверхности молодых неповреждённых эритроцитов содержится рецептор CD47, который взаимодействует с сигнальным регулятором белка α (SIRP α), экспрессируемым на поверхность макрофага с фенотипом F4/80+, в результате чего ингибируется фагоцитоз эритроцитов. На эритроцитах, достигших 100-120 суточного возраста, и на изменённых при патологическом процессе эритроцитах рецептор CD47 разрушается, в результате чего происходит опсонизация эритроцитов IgG. Фагоцитоз IgG-опсонизированных эритроцитов осуществляется макрофагами красной пульпы селезёнки. Эти макрофаги образуются из моноцитов крови и содержат низкоаффинные рецепторы Fc γ RIIa и Fc γ RIIIa. Установлено, что самой распространённой популяцией, участвующей в фагоцитозе таких эритроцитов, являются CD163-экспрессирующие макрофаги [22].

Накопление, хранение и обмен железа. При фагоцитозе эритроцитов макрофаги M1 разрушают гемоглобин и накапливают освобождённое при этом железо. При взаимодействии белка ферропортина с макрофагом происходит выход накопленного железа в плазму крови, где оно связывается с трансферрином и затем транспортируется по воротной вене в печень для синтеза гемоглобина и железосодержащих ферментов [23].

Депонирующая функция. Здоровая селезёнка обладает функцией накопления форменных элементов крови. Секвестрация плазмы, эритроцитов, гранулоцитов, плазмобластов и плазматических клеток осуществляется за счёт мышечных элементов капсулы и трабекул селезёнки, а также сфинктерного аппарата микроциркуляторной системы. Наиболее изученным на сегодняшний день является процесс накопления и объединения тромбоцитов в группы. При необходимости селезёнка способна резко сократиться и высвободить накопленную кровь в бассейн воротной вены, тем самым регулируя объём циркулирующей крови [24].

Экстрамедуллярное кроветворение. Макрофаги красной пульпы селезёнки экспрессируют молекулы клеточной адгезии сосудов-1 (VCAM-1). Белок

VCAM-1 фиксируется на поверхности эндотелиальных клеток стенок кровеносных сосудов. Таким образом, VCAM-1 привлекает иммунные клетки к очагу воспаления. Также VCAM-1+ макрофаги удерживают гемопоэтические стволовые клетки в красной пульпе селезёнки, чем обеспечивают экстрамедуллярное кроветворение. Подавление макрофагального VCAM-1 способствует высвобождению гемопоэтических стволовых клеток из селезёнки и провоцирует истощение макрофагов красной пульпы [25].

Важно помнить, что эти функции описывают только общие свойства селезёнки, и каждый организм может иметь некоторые индивидуальные особенности.

Таким образом, селезёнка обладает уникальными иммунологическими и гематологическими функциями, утрата которых приводит к негативным последствиям для человека [26]. Тем не менее многие врачи недооценивают функции селезёнки и спленэктомия считается операцией, не имеющей серьёзных последствий.

В последние годы отмечается рост показателя осложнений после удаления селезёнки. Негативную роль в этом играет увеличение числа случаев спленэктомии: возрастает количество пациентов, имеющих показания для удаления селезёнки. Это может быть связано с различными патологиями, включая травмы [27, 28, 29], сопутствующие заболевания [30, 31, 32] и гематологические нарушения [33, 34, 35].

Селезёнка играет важную роль в иммунной системе и обеспечении нормальной функции крови. После удаления селезёнки у пациентов может возникнуть синдром постспленэктомического гипоспленизма, который характеризуется повышенной восприимчивостью к инфекциям и другим осложнениям, связанным с тромбозами.

Послеоперационный гипоспленизм – патологическое состояние, возникающее после хирургических вмешательств на селезёнке и приводящее к снижению толерантности организма к инфекционным заболеваниям в связи с нарушением работы иммунной системы [3]. Гипоспленизм – состояние, сопровождающееся снижением функций селезёнки [1, 4, 36, 37].

Послеоперационный гипоспленизм является обратимым состоянием и купируется, как правило, к 30-100 суткам после восстановления кровообращения в ткани оперированной селезёнки или вследствие её регенерации либо в эктопических очагах (спленоз). Аспленизация, однако, необратима [1, 37, 38].

На основании вышеизложенного можно резюмировать, что синдром постспленэктомического гипоспленизма представляет собой патологическое состояние, основным проявлением которого является полная утрата иммунологических и гематологических функций селезёнки вследствие спленэктомии.

В клинике этого состояния принято выделять ранние проявления (возникают в сроки до 2 месяцев после оперативного лечения) и отдалённые осложнения синдрома постспленэктомического гипоспленизма [24].

Ранним вариантом осложнения синдрома постспленэктомического гипоспленизма являются ранние инфекционные осложнения. В многочисленных исследованиях было показано, что спленэктомия обуславливает снижение иммунной защиты организма, что проявляется развитием гнойно-септических осложнений, которые иногда приводят к летальному исходу [39].

Исследователи S. Kumar et al. (2024) отмечают, что ранний послеоперационный период характеризуется высокой чувствительностью к инфекции с преобладанием в клинике пневмоний [39]. Реже встречаются гнойно-воспалительные процессы в ранах, перитониты и внутрибрюшные абсцессы, частота которых достигает 1,6-6% [1, 40].

Помимо вышеперечисленных изменений, в иммунном статусе у больных, оперированных на травмированной селезёнке, наблюдаются изменения в лейкограмме. В раннем послеоперационном периоде, независимо от выполненной операции, отмечается развитие лейкоцитоза, увеличение числа палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, снижение относительного количества лимфоцитов [41].

К ранним осложнениям спленэктомии можно отнести и тромбоэмболические осложнения. Так, тромбоцитоз у детей в раннем периоде после спленэктомии при травме отмечается в 24,1-60% случаев [42, 43]. По данным В.С. Алексеева с соавт. (2008), в первые 6 дней после удаления селезёнки у детей количество тромбоцитов увеличивается с 263 ± 80 до $490 \pm 179 \times 10^9 / \text{л}$. К 12 суткам количество тромбоцитов у них достигает $730 \pm 298 \times 10^9 / \text{л}$.

Рост числа тромбоцитов приводит к их агрегации и последующему патологическому свёртыванию в сосудах, что, в свою очередь, приводит к тромбозу. Наиболее опасны в ранний период после спленэктомии тромбозы селезёночной, воротной и верхней брыжеечной вен, они наблюдаются до 30 суток после операции у 0,8-53% пациентов [5, 44, 45].

Из отдалённых вариантов постспленэктомического гипоспленизма наиболее распространённым и опасным является подавляющая инфекция или молниеносный («фульминантный») сепсис. Развитие этого вида осложнения связывают с потерей одной из самых важных функций селезёнки – фильтрационной. Установлено, что наиболее часто постспленэктомический сепсис вызывается пневмококками, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, несколько реже – *E. coli*, сальмонеллами, стрептококками и стафилококками. Это осложнение встречается в 1,5 % наблюдений, однако летальность при нём достигает 50-100 % [4, 46]. Следует отметить, что формирования постспленэктомического сепсиса в таком случае можно ожидать в срок от 2 недель до 25 лет после перенесённой спленэктомии [37, 47, 48].

Подавляющая инфекция после спленэктомии (overwhelming post-splenectomy infection, OPSI) определяется как генерализованный неспецифический гриппоподобный продромальный синдром с после-

дующим быстрым ухудшением состояния до фульминантного септического шока в течение 24-48 часов после начала заболевания [10, 49]. OPSI-синдром является наиболее опасным из всех гнойно-септических осложнений, возникающих после спленэктомии.

Клинически OPSI проявляется лихорадкой, рвотой, диареей и, в последующем, нарушением сознания. На фоне тяжёлых электролитных нарушений возникает гипоксия и ацидоз с развитием полиорганной недостаточности.

В связи с утратой макрофагов красной пульпы с фенотипами MARCO+SIGN-R1-, CD169+ и с нарушением выработки опсонина тафтсина вследствие спленэктомии, возбудителями при OPSI являются микроорганизмы с полисахаридной капсулой, которая препятствует их опсонизации с тканевыми макрофагами. Установлено, что основной причиной OPSI в 50-90% случаев является *Streptococcus pneumoniae* [10, 37]. У пациентов с постспленэктомическим гипоспленизмом основными серотипами являются 4, 6A, 6B, 7, 9V, 12, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, которые ответственны за различные инвазии при пневмококковой инфекции [37]. При этом частота сепсиса после спленэктомии при инвазии пневмококковой инфекции в 32 раза выше, чем в общей популяции (ОР=32; 95% ДИ 21,7-47) [48]. Далее по распространённости причины OPSI следует *Neisseria meningitidis* (группы A, C, Y, W135), *Haemophilus influenzae* тип b, которые составляют около 6% в популяции [37, 48]. Реже причиной сепсиса при аспленизации являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Capnocytophaga canimorsus*, *Bordetella holmesii*. В отдельных эндемичных районах выявляются *Bartonella spp.* и *Babesia spp.* [46].

Заболеваемость OPSI после спленэктомии по статистике составляет 0,23-0,42%, при этом у каждого 20-го пациента сохраняется пожизненный риск проявления сепсиса. Вместе с тем летальность при развитии OPSI достигает 50-70%, но может снижаться до 10-15% при раннем активном лечении [50, 51, 52].

Развитие данного осложнения наиболее опасно у детей, при этом дети первого года жизни подвергаются наиболее высокому риску развития сепсиса, что отмечается в 20-50 % наблюдений. Наиболее подвержены OPSI дети до 5 лет и пациенты старше 13 лет. Период наивысшего риска OPSI приходится на первые 3-5 лет после спленэктомии [38, 47].

Большинство исследователей [53, 54] отмечают, что развитие сепсиса как осложнения после спленэктомии по поводу травмы возникает в редких случаях, не более чем в 1-2% наблюдений. Следует отметить, что это осложнение отмечается у пациентов, оперированных по поводу гематологических заболеваний (25%).

В клинической картине сепсиса отмечаются некоторые особенности. Как правило, сепсис начинается незаметно, на фоне полного здоровья. Его симптомы напоминают общую интоксикацию: появляется озноб, боль в животе, развивается шок и распространённая интраваскулярная коагуляция. Летальный исход при

подобных осложнениях наступает быстро: в течение 12-18 ч. Диагностика постспленэктомического сепсиса в клинической практике затруднена. Следует учесть, что даже при своевременно поставленном диагнозе и раннем лечении летальность может достигнуть высоких значений (50-70%) [2, 10, 47, 49, 50].

К поздним вариантам отдалённого постспленэктомического гипоспленизма после спленэктомии относят предрасположенность к паразитарным, грибковым и вирусным заболеваниям. При малярии после спленэктомии инфицированные эритроциты беспрепятственно прикрепляются к эндотелию стенок сосудов, в отсутствие макрофагов с фенотипом F4/80 и CD11c не происходит фагоцитоза паразитов, что значительно ухудшает течение болезни [17].

Пациенты с постспленэктомическим гипоспленизмом подвержены тяжёлому и длительному течению грибковой инфекции. В частности, после спленэктомии не экспрессируются макрофагами хемокины CXCR3 и CCR5, необходимые для привлечения иммунных клеток в очаг воспаления при кандидозе [11].

После спленэктомии у пациентов сохраняется ослабленная вследствие нарушения противовирусной резистентности иммунная система. Отмечается предрасположенность к частым вирусным сезонным заболеваниям и герпесу. Последнее исследование, посвящённое особенностям течения COVID-19 после спленэктомии, не выявило риска инфицирования SARS-CoV-2 у этой когорты пациентов. Однако при аспленизации отмечался повышенный риск госпитализации (2,9% против 0,5%, $p < 0,0001$) и смертности (2,6% против 0,4%, $p < 0,0001$), связанной с COVID-19 [55].

Астенический синдром. Как описано выше, пациенты с постспленэктомическим гипоспленизмом предрасположены к постоянным инфекциям. Частые инфекции могут привести к развитию астенического синдрома, который сопровождается снижением у таких лиц как физической, так и психической активности [44]. Возникновение астенического синдрома происходит на фоне стрессовой реакции и последующих метаболических нарушений, нарушающих процессы образования и расходования энергии. Характерными симптомами астении являются высокая утомляемость, неспособность к длительным интеллектуальным и физическим нагрузкам. Эти проявления сохраняются долгое время и не исчезают даже после длительного отдыха. При астении наблюдается постоянная усталость, слабость, изнеможение, разбитость, на этом фоне может развиваться апатия [56]. Несомненно одно: астенический синдром существенно снижает качество жизни пациентов с постспленэктомическим гипоспленизмом.

Тромбоэмболии. Через 2 года и более после операций у спленэктомизированных пациентов возникает высокий риск развития тромбоза глубоких вен (ОР=2,2; 95% ДИ 2,0-2,4) и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) (ОР=2,2; 95% ДИ 1,9-2,5). Причём возрастает и риск летальных исходов в 4,5 раза (ОР=4,5; 95% ДИ 1,9-10,7) [57].

Таблица 2

Риск гематологических опухолей после спленэктомии через 2-5 лет

Table 2

Risk of haematological tumours after splenectomy in 2-5 years

Состояние	Относительный риск (ОР)	95% ДИ
Неходжкинская лимфома	8,5	5,9-12,3
Лейкозы	11,2	8,1-15,5
Лимфома Ходжкина	6,8	2,8-16,4
Острый миелоидный лейкоз	12,6	6,5-24,4
Хронический миелоидный лейкоз	12,5	5,9-26,4

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Note: ДИ – confidence interval (CI).

Однако повышенный риск тромбозов в отдалённый период не зависит от реактивного тромбоцитоза. Тем не менее, роль утраченной функции селезёнки в развитии тромботических осложнений до сих пор остаётся неясной [58].

Снижение противоопухолевой устойчивости. Риск развития злокачественных новообразований выше всего в течение первых 2-5 лет после спленэктомии. Особенно высок риск злокачественных гематологических новообразований (табл. 2) [57].

Авторы [57] в своих исследованиях отмечают, что даже по истечении десятилетнего периода после спленэктомии, помимо гематологических новообразований, сохраняется высокий риск развития рака пищевода (ОР 1,9; 95%ДИ 1,2-3,0), печени (ОР 2,1; 95%ДИ 1,2-3,5) и лёгких (ОР 1,2; 95%ДИ 1,0-1,4).

L.-M. Sun et al. (2015) [59] показал, что после травмы селезёнки и спленэктомии значительно повышается риск лейкемии в первые 3 года, рака пищевода в первые 6 лет, рака желудка и печени после 7 лет [59].

Основной первичной профилактикой вышеописанных состояний можно рассматривать сохранение селезёнки как органа.

Заключение

Селезёнка обладает важными иммунологическими и гематологическими функциями. Обзор литературы показал, что в селезёнке содержится большое количество макрофагов, играющих роль в поддержании иммуногенеза и гемостаза. При утрате функций селезёнки, как правило, в результате спленэктомии, другие органы не могут в полной мере их восполнить, что приводит к синдрому постспленэктомического гипоспленизма, который представляет собой важную медицинскую проблему, требующую внимания и изучения. Последствия удаления селезёнки могут существенно повлиять на иммунную систему организма и повысить риск возникновения серьёзных инфекций. Изучение данного синдрома имеет большое значение для разработки эффективных стратегий лечения и профилактики осложнений у пациентов, перенёсших спленэктомию. Так, в раннем периоде после удаления селезёнки пациентам требуется длительная комбинированная антибактериальная терапия.

В позднем периоде необходимо проведение вакцинопрофилактики. Достижения в этой области могут способствовать улучшению качества жизни пациентов, подвергшихся хирургическому удалению селезёнки, а также оптимизации подходов к профилактике инфекций.

Большое количество научных работ, касающихся постспленэктомического синдрома, посвящено проблемам тромбоцитоза. По данным литературы, ранний период после спленэктомии сопровождается резким увеличением тромбоцитов в крови у всех пациентов, что является фактором риска для формирования тромбозов крупных сосудов воротной системы. В поздний период пациенты подвержены высокому риску тромбоза вен нижних конечностей и тромбозов лёгочной артерии. Более глубокое понимание механизмов развития тромбозов вен после удаления селезёнки может привести к разработке инновационных методов лечения и реабилитации.

Существенной проблемой после спленэктомии остаётся высокая предрасположенность пациентов к онкологическим заболеваниям, особенно новообразованиям системы крови. Разработки, касающиеся мониторинга пациентов после удаления селезёнки, могут способствовать улучшению медицинской практики в области онкологии и хирургии.

Таким образом, изучение синдрома постспленэктомического гипоспленизма имеет не только большое теоретическое значение для науки, но и непосредственно влияет на практику лечения и ухода за пациентами, улучшая прогноз их здоровья и благополучия.

Литература / References

1. Siu M, Levin D, Christiansen R, Kelly E Alouidor R, Kamin TH. Prophylactic Splenectomy and Hyposplenism in Spaceflight. *Aerospace Medicine and Human* 2022; 93(12): 877–881. DOI:10.3357/AMHP.6079.2022
2. Starnoni M, Pappalardo M, Marra C, Pinelli M, De Santis G. The Overwhelming Postsplenectomy Sepsis: Role of Plastic Surgeon. *Plastic and Reconstructive Surgery–Global Open*. 2023; 11(7): e5109. DOI: 10.1097/GOX.0000000000005109
3. Леонтьева МЕ, Деордиева ЕА, Солопова ГТ, Никонова ЕС, Щербина АЮ. Профилактика развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с асплениями и гипоспленией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(2):89–99. [Leonteva ME, Deordieva EA, Solopova GG, Nikonova ES, Shcherbina A.Yu. Severe infections prevention in

patients with asplenia and hyposplenism: a bibliographical review. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2023;102(2):89–99. (In Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-2-89-99

4. Squire JD, Sher M. Asplenia and Hyposplenism: An Underrecognized Immune Deficiency. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2020; 40(3): 471–483. DOI:10.1016/j.iac.2020.03.006

5. Grigorian A, Schubl S, Swentek L, Barrios C, Lekawa M, Russell D, Nahmias J. Similar rate of venous thromboembolism (VTE) and failure of non-operative management for early versus delayed VTE chemoprophylaxis in adolescent blunt solid organ injuries: a propensity-matched analysis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2024; 50(4):1391–1398. DOI: 10.1007/s00068-023-02440-4

6. Чemezov CB, Лозинский AC. Взаимосвязь и соотношение морфометрических параметров селезёнки детей и подростков по данным прижизненной визуализации. *Медицинская наука и образование Урала*. 2022; 23 (1 (109): 184–187. [Chemezov SV, Lozinskiy A S. Interconnection and ratio of morphometric parameters of the spleen of children and adolescents according to life imaging data. *Medical science and education of the Ural*. 2022; 23 (1 (109): 184–187. (In Russian)] DOI: 10.36361/1814-8999-2022-23-1-184-187

7. Bajwa SA. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Accessory Spleen. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519040/>

8. Kashimura M. The human spleen as the center of the blood defense system. *International Journal of Hematology*. 2020;112(2):147–158. DOI: 10.1007/s12185-020-02912-y

9. Crane GM, Liu YC, Chadburn A. Spleen: Development, anatomy and reactive lymphoid proliferations. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2021; 38(2):112–124. DOI: 10.1053/j.semmp.2020.06.003

10. Tahir F, Ahmed J, Malik F. Post-splenectomy Sepsis: A Review of the Literature. *Cureus*. 2020;12(2):6898. DOI:10.7759/cureus.6898

11. Андриюхова ЕС, Таширева ЛА, Вторушин СВ, Завьялова МВ, Перельмутер ВМ. Макрофаги селезёнки: особенности популяционного состава и функции. *Цитология*. 2022;64(1):14–25. [Andryukhova ES, Tashireva LA, Vtorushin SV, Zavyalova MV, Perelmutter VM. Macrophages of the spleen: features of population composition and functions. *Tsitologiya*. 2022; 64(1):14–25. (In Russian)] DOI: 10.31857/S0041377122010023

12. Vogt AS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(9): 4591. DOI: 10.3390/ijms22094591

13. Pirgova G, Chauveau A, MacLean AJ, Cyster JG, Arnon TI. Marginal zone SIGN-R1+ macrophages are essential for the maturation of germinal center B cells in the spleen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(22):12295–12305. DOI: 10.1073/pnas.1921673117

14. Grabowska J, Lopez-Venegas MA, Affandi AJ, den Haan JMM. CD169+ Macrophages Capture and Dendritic Cells Instruct: The Interplay of the Gatekeeper and the General of the Immune System. *Frontiers in Immunology*. 2018; (9): 2472. DOI:10.3389/fimmu.2018.02472

15. Warren KJ, Wyatt TA. Assessment of Lymphocyte Migration in an Ex Vivo Transmigration System. *The Journal of Visualized Experiments*. 2019; (151). DOI: 10.3791/60060

16. Gil E, Noursadeghi M, Brown JS. Streptococcus pneumoniae interactions with the complement system. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022; (12): 929483. DOI: 10.3389/fcimb.2022.929483

17. Borges da Silva H, Fonseca R, Cassado Ados A, Machado de Salles É, de Menezes MN, Langhorne J, Perez KR, Cuccovia IM, Ryffel B, Barreto VM, Marinho CR, Boscardin SB, Álvarez JM, D'Império-Lima MR, Tadokoro CE. In vivo approaches reveal a key role for DCs in CD4+ T cell activation and parasite clearance during the acute phase of experimental blood-stage malaria. *PLoS Pathog*. 2015; 6;11(2):e1004598. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004598. PMID: 25658925

18. Wysocka M, Dzierzbicka K, Krawczyk B. Evaluating the antibacterial activity of muramyl dipeptide derivatives, retro-tufts derivatives, and anthraquinone oligopeptides against a range of pathogenic bacteria. *Acta Biochimica Polonica*. 2021; 68 (3): 449–455. DOI: 10.18388/abp.2020_5757

19. Mu X, Li Y, Fan GC. Tissue-Resident Macrophages in the Control of Infection and Resolution of Inflammation. *Shock*. 2021; 55(1): 14–23. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001601

20. Меркулова ЛМ, Стручко ГЮ, Арлашкина ОМ, Михайлова МН. Морфологические изменения селезёнки в условиях экспериментального канцерогенеза. *Acta Medica Eurasica*. 2016; (3): 54–58. [Merku-

lova LM, Struchko GYu, Arlashkina OM, Mikhailova MN. Morphological changes in the spleen in conditions of experimental carcinogenesis. *Acta Medica Eurasica*. 2016;(3):54–58. (In Russian)]

21. Dumas L, Roussel C, Buffet P. Intra-erythrocytic vacuoles in asplenic patients: elusive genesis and original clearance of unique organelles. *Frontiers in Physiology*. 2023; (14): 1324463. DOI: 10.3389/fphys.2023.1324463

22. Nagelkerke SQ, Bruggeman CW, den Haan JMM, Mul EPJ, van den Berg TK, van Bruggen R, Kuijpers TW. Red pulp macrophages in the human spleen are a distinct cell population with a unique expression of Fc-γ receptors. *Blood Advances*. 2018; 2(8):941–953. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015008

23. Brissot E, Bernard DG, Loréal O, Brissot P, Troade MB. Too much iron: A masked foe for leukemias. *Blood Reviews*. 2020;(39):100617. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100617

24. Григорьев ЕГ. Органосохраняющая хирургия селезёнки. Новосибирск: Наука; 2001:400. [Grigoriev EG. Organ-preserving surgery of the spleen. Novosibirsk: Nauka; 2001: 400. (In Russian)]

25. Akbar N, Braithwaite AT, Corr EM, Koelwyn GJ, van Solingen C, Cochain C, Saliba AE, Corbin A, Pezzolla D, Møller Jørgensen M, Bæk R, Edgar L, De Villiers C, Gunadasa-Rohling M, Banerjee A, Paget D, Lee C, Hogg E, Costin A, Dhaliwal R, Johnson E, Krausgruber T, Riepsaame J, Melling GE, Shanmuganathan M; Oxford Acute Myocardial Infarction Study (OxAMI); Bock C, Carter DRE, Channon KM, Riley PR, Udalo VA, Moore KJ, Anthony DC, Choudhury RP. Rapid neutrophil mobilization by VCAM-1+ endothelial cell-derived extracellular vesicles. *Cardiovascular Research*. 2023;119(1):236–251. DOI: 10.1093/cvr/cvac012

26. Хасанов ББ. Структурно-функциональные особенности селезёнки. *Достижения науки и образования*. 2022; 5 (85): 66–72. [Hasanov BB. Structural and functional features of the spleen. *Achievements of science and education*. 2022; 5 (85): 66–72. (In Russian)]

27. Гавришук ЯВ, Мануковский ВА, Тулупов АН, Демко АЕ, Колчанов ЕА, Савелло ВЕ, Кандыба ДВ, Кажанов ИВ, Платонов СА, Казанкин АС. Возможности консервативного и малоинвазивного органосохраняющего лечения повреждений селезёнки при закрытых травмах живота у взрослых. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2021; 180 (4): 18–27. [Gavri-shuk YV, Manukovskiy VA, Tulupov AN, Demko AE, Kolchanov E.A., Savello V.E., Kandyba D.V., Kazhanov I.V., Platonov S.A., Kazankin A.S. Possibilities of non-operative and minimally invasive organ-preserving spleen injuries management in blunt abdominal injuries in adults. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021; 180 (4): 18–27. (In Russian)]. DOI:10.24884/0042-4625-2021-180-4-18-27

28. Hawley KL, Dhillon NK, DuBose JJ, Kozar RA, Scalea TM, Harfouche MN. Surveillance Imaging Associated With Delayed Splenectomy in High-Grade Blunt Splenic Trauma. *The American Journal of Surgery*. 2023;89(7):3214–3216. DOI: 10.1177/00031348231157844

29. Abdel-Aziz H, Murray C, Roberts D, Capron G, Starr F, Bokhari F, Brigode W. The American Association for the Surgery of Trauma Organ Injury Scale for Spleen Does Not Equally Predict Interventions in Penetrating and Blunt Trauma. *The American Journal of Surgery*. 2023; 89(12):5782–5785. DOI: 10.1177/00031348231175495

30. El Hadj H, Ferraioli D, Meeus P, Berrier F, Tredan O, Ray-Coccard I, Chopin N. Splenectomy in surgery for epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2023; (33): 944–950. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003928

31. Wang D, Ren J, Wang Y, Dong X, Liu S, Liao T, Zhu L, Yu M, Cai H. Splenectomy versus splenic preservation in total gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis comparing survival benefits and short-term complications. *Postgraduate Medical Journal*. 2024; (3):1–12. DOI: 10.1080/00325481.2024.2333233

32. Bencini L, Minuzzo A. Distal pancreatectomy with or without radical approach, vascular resections and splenectomy: Easier does not always mean easy. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2023; 15(6): 1020–1032. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i6.1020

33. Ogbue OD, Bahaj W, Kewan T, Ahmed R, Ahmed R, Dima D, Wilimas N, Durmaz A, Visconte V, Maskal SM, Gurnari C, Steven R, Maciejewski JP. Splenectomy outcomes in immune cytopenias: Treatment outcomes and determinants of response. *Journal of Internal Medicine*. 2024; 295(2): 229–241. DOI: 10.1111/joim.13742

34. Newstead SM, Finsterer J. Hemolytic Anemia Requiring Splenectomy in Leigh-Like Syndrome due to the Variant m.10191T>C in MT-ND3. *International Journal of Hematology*. 2023; 12(4): 197–200. DOI: 10.14740/jh1122

35. Audia S, Bussel J. Improving the chances of response to splenectomy in immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 2024; 204(1): 24-25. DOI: 10.1111/bjh.19174
36. Tennenbaum J, Volle G, Buffet P, Ranque B, Rank B, Pouchot J, Arlet JB. Splenic dysfunction in sickle cell disease: An update. *Revue de Médecine Interne*. 2023; 44 (7): 335–343. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.01.005
37. Lenti MV, Luu S, Carsetti R, Osier F. Asplenia and spleen hypofunction. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022; 8(1):71. DOI: 10.1038/s41572-022-00399-x
38. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. *ASH Education Program*. 2020; (1): 328–335. DOI:10.1182/hematology.2020000117
39. Kumar S, Katiyar V, Sharma S, Srivastava VK, Bhartiya SK, Mishra SP. A Clinical Review and Experience of Splenic Trauma in North India: A Retrospective Observational Study. *Cureus*. 2024;16(3):e55384. DOI: 10.7759/cureus.55384. PMID: 38562336; PMCID: PMC10984127
40. Chukwubuike KE. Pattern and Outcome of Splenic Injury in Children. *Annals of African Surgery*. 2021; 18(3): 150–154. DOI:10.4314/aas.v18i3.5
41. Бабич ИИ, Пшеничный АА, Аванесов МС, Мельников Ю.Н. Особенности лечения черепно-мозговой травмы при сочетанном повреждении паренхиматозных органов у детей. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2021; 5–2: 103–107. [Babich II, Pshenichnyi AA, Avanesov MS, Melnikov Yu.N. Peculiarities of treatment of craniocerebral injury for combined damage to parenchymal organs in children. *Modern Science: actual problems of theory and practice, a series Natural and Technical Sciences*. 2021; 5–2: 103–107. (In Russian)] DOI: 10.37882/2223-2966.2021.05-2.04
42. Алексеев ВС, Платонов АА, Малов АГ, Алексеев С.В. Тромбоцитоз после спленэктомии у детей. *Вестник хирургии им. Грекова, III*. 2008;167(4):53-55. [Alekseev VS, Platonov AA, Malov AG, Alekseev SV. Thrombocytosis after splenectomy in children. *Bulletin of surgery named after Grekov, II*. 2008; 167(4): 53-55. (In Russian)]
43. Babacan A, Şenol FF. Thrombocytosis in children. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992). 2023; 69 (6): e20230020. DOI: 10.1590/1806-9282.20230020
44. Stringer MD. Thrombocytosis and portal vein thrombosis after splenectomy for pediatrics hemolytic disorders: How should they be managed? *Journal of Pediatrics and Child Health*. 2018; 54(11):1184–1188. DOI:10.1111/jpc.14227
45. Tsamalaidze L, Stauffer JA, Brigham T, Asbun H.J. Postsplenectomy thrombosis of splenic, mesenteric, and portal vein (PST-SMPv): A single institutional series, comprehensive systematic review of a literature and suggested classification. *The American Journal of Surgery*. 2018; 216(6):1192–1204. DOI:10.1016/j.amjsurg.2018.01.073
46. Sporn ZA, Fenves AZ, Sykes DB, Al-Samkari H. Severe babesiosis with associated splenic infarcts and asplenia. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2021; 34(5): 597–599. DOI:10.1080/08998280.2021.1930632
47. Madenci AL, Armstrong LB, Kwon NK, Jiang W, Wolf LL, Koehlmoos TP, Ricca RL, Weldon CB, Haider AH, Weil BR. Incidence and risk factors for sepsis after childhood splenectomy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019; 54(7):1445–1448. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.06.024
48. Kang J-M, Kim EH, Ihn K, Jung I. Risk of invasive pneumococcal disease in patients with asplenia/hyposplenism: A nationwide population-based study in Korea, 2009–2018. *Journal of Infectious Diseases*. 2020; (98): 486–493. DOI:10.1016/j.jid.2020.07.013
49. Luu S. Post-splenectomy sepsis: preventative strategies, challenges, and solutions. *Infection and Drug Resistance*. 2019; (12): 2839–2851. DOI:10.2147/IDR.S179902
50. Gupta AK, Vazquez OA. Overwhelming Post-Splenectomy Infection Syndrome: Variability in Timing With Similar Presentation. *Cureus*. 2020; 12(8): e9914. DOI: 10.7759/cureus.9914
51. Nakamura K, Takahashi Y, Sonoo T, Hashimoto H. Intravenous Immunoglobulin for Overwhelming Postsplenectomy Infection. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2021; 13(1): 44–51. DOI: 10.4103/jgid.jgid_93_19
52. Kojima Y, Ikeda K, Matsumura A, Shimohama S, Chang B, Yoshida T, Hamada K, Ito A, Ito T. Successful intervention for overwhelming postsplenectomy infection caused by non-vaccine pneumococcal serotype 23A. *Oxford Medical Case Reports*. 2020; 2020(3): omaa018. DOI: 10.1093/omcr/omaa018
53. Casciani F, Trudeau MT, Vollmer Jr. CM. Perioperative Immunization for Splenectomy and the Surgeon's Responsibility: A Review. *JAMA Surgery*. 2020; 155 (11): 1068–1077. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.1463

54. Schild-Suhren S, Zygmunt AC, Biggemann L, Hosseini ASA, Ghadimi M, Bösch F. Treatment recommendation and care in traumatic rupture of the spleen. *Chirurgie und Zentrum Minimal Invasive Chirurgie*. 2023; 94 (8): 682–687. DOI: 10.1007/s00104-023-01873-2
55. Bianchi FP, Stefanizzi P, Rizzi D, Signorile N, Cuscianna E, Daleno A, Migliore G, Tafuri S. Burden of COVID-19 disease and vaccine coverages in Apulian splenectomized patients: A retrospective observational study. *British Journal of Haematology*. 2023; 201(6): 1072–1080. DOI:10.1111/bjh.18731
56. Потупчик ТВ, Эверт ДС, Веселова ОФ, Крысенко ДВ, Костюченко Ю.Р. Фармакотерапия и комPLEMENTАРНОЕ лечение астенического синдрома у детей. *Доктор.Ру*. 2022; 21(3): 66–71. [Potupchik TV, Evert DS, Veselova OF, Krysenko DV, Kostyuchenko Yu.R. Pharmacotherapy and complementary treatment of asthenic syndrome in children. *Doctor Ru*. 2022; 21(3):66–71. (In Russian)] DOI:10.31550/1727-2378-2022-21-3-66-71
57. Kristinsson SY, Gridley G, Hoover RN, Check D, Landgren O. Long-term risks after splenectomy among 8,149 cancer-free American veterans: a cohort study with up to 27 years follow-up. *Haematologica*. 2014; 99(2): 392–398. DOI:10.3324/haematol.2013.092460
58. Lin YK, Cai XR, Hong HJ, Chen JZ, Chen YL, Du Q. Risk factors of portal vein system thrombosis after splenectomy: a meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery*. 2023; 93(12): 2806–2819. DOI: 10.1111/ans.18633
59. Sun L-M, Chen H-J, Jeng L-B, Li T-C, Wu SC, Kao CH. Splenectomy and increased subsequent cancer risk: a nationwide population-based cohort study. *The American Journal of Surgery*. 2015; 210(2):243–251. DOI:10.1016/j.amjsurg.2015.01.017

Сведения об авторах

Пикало Илья Андреевич, д.м.н., доцент, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания д. 1; тел.: +7(395)2200911, e-mail: pikalodoc@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2494-2735>

Подкаменев Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания д. 1; тел.: +7(395)2200911, e-mail: vpodkamenev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0885-0563>

Карабинская Ольга Арнольдовна, к.м.н., ассистент, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания д. 1; тел.: +7(395)2200911, e-mail: fastmail164@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0080-1292>

Изатулин Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания д. 1; тел.: +7(395)2200911, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4531-185X>

Горбунов Николай Станиславович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2280860, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4809-4491>

Макарова Ольга Александровна, к.б.н., доцент, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания д. 1; тел.: +7(395)2200911, e-mail: lga2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>

Author information

Ilya A. Pikalo, Dr.Med.Sci., Associate Professor, Irkutsk State Medical University; Address:1, Krasnogo Vostaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(395)2200911; e-mail: pikalodoc@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2494-2735>

Vladimir V. Podkamenev, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical University; Address:1, Krasnogo Vostaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(395)2200911, e-mail: vpodkamenev@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0885-0563>

Olga A. Karabinskaya, Cand. Med. Sci., Irkutsk State Medical University; Address:1, Krasnogo Vostaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(395)2200911, e-mail: fastmail164@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0080-1292>

Vladimir G. Izatulin, Dr.Med.Sci., Professor, Irkutsk State Medical University; Address:1, Krasnogo Vostaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(395)2200911, e-mail: iza.vladimir@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4531-185X>

Nikolay S. Gorbunov, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(391)2280860, e-mail: gorbunov_ns@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4809-4491>

Olga A. Makarova, Ph.D., Irkutsk State Medical University; Address:1, Krasnogo Vostaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +7(395)2200911, e-mail: lga2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4093-2502>

Дата поступления: 03.03.2024

Дата рецензирования: 20.05.2024

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 03 March 2024

Revision Received 20 May 2024

Accepted 07 October 2025

© БУШМЕЛЕВА Н. Н., РАГИМОВА С. Р., ВОСТРОКНУТОВ Л. В.

УДК 618.39-021.3-07

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-28-34

Современные возможности диагностики причин самопроизвольного выкидыша на раннем сроке гестации

Н. Н. Бушмелева¹, С. Р. Рагимова², Л. В. Вострокнутов³

¹Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск 426034, Российская Федерация

²ООО «МРТ-ЭКСПЕРТ», Ижевск 426067, Российская Федерация

³Первая республиканская клиническая больница, Центр экстренной медицинской помощи, Ижевск 426008, Российская Федерация

Резюме. Самопроизвольный выкидыш продолжает оставаться актуальным вопросом в акушерстве. Целью данной работы было выявление современных возможностей диагностики причин самопроизвольного выкидыша для снижения риска неблагоприятных исходов беременности. Проведён обзор научных публикаций российских и иностранных авторов, размещённых в электронных базах данных «CyberLeninka», «disserCat», «PubFacts», «PubMed», «Google Scholar», «eLibrary» и посвящённых исследованию проблемы диагностики причин ранних самопроизвольных потерь беременности за последние 10 лет. Основное внимание уделено диагностике причин самопроизвольной потери беременности на ранних сроках гестации, выявление которых позволит снизить риск неблагоприятных исходов беременности.

Ключевые слова: репродуктивные потери, ранние спонтанные потери беременности, аборт, самопроизвольный выкидыш, привычный выкидыш, диагностика, обзор.

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

Для цитирования: Бушмелева НН, Рагимова СР, Вострокнутов ЛВ. Современные возможности диагностики причин самопроизвольного выкидыша на раннем сроке гестации (аналитический обзор). *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):28-34. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-28-34

Modern possibilities in diagnosis of causes of spontaneous abortion in early gestation

N. N. Bushmeleva¹, S. R. Ragimova¹, L. V. Vostroknutov²

¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk 426034, Russian Federation

²MRT-EXPERT LLC, Izhevsk 426067, Russian Federation

³First Republican Clinical Hospital, Emergency Medical Center, Izhevsk 426008, Russian Federation

Abstract. Spontaneous abortion continues to be a pressing issue in obstetrics. The aim of this work was to identify modern diagnostic capabilities for the causes of miscarriage to reduce the risk of adverse pregnancy outcomes. A review of scientific publications by Russian and foreign authors posted in the electronic databases «CyberLeninka», «disserCat», «PubFacts», «PubMed», «Google Scholar», «eLibrary» and devoted to the study of the problem of diagnosing the causes of early spontaneous pregnancy losses over the past 10 years was conducted. The main emphasis was made on diagnosing the causes of spontaneous pregnancy loss in the early stages of gestation, the identification of which will reduce the risk of adverse pregnancy outcomes.

Key words: reproductive losses, early spontaneous pregnancy losses, abortion, spontaneous miscarriage, recurrent miscarriage, diagnosis, review.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Bushmeleva NN, Ragimova SR, Vostroknutov LV. Modern possibilities in diagnosis of causes of spontaneous abortion in early gestation. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):28-34. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-28-34

Введение

Проблема высокой частоты невынашивания беременности продолжает сохранять свою актуальность и приоритетность в современном акушерстве. Невынашивание беременности является одной из главных составляющих репродуктивных потерь по настоящее время [1, 2, 3]. Частота этого осложнения в течение многих лет составляет 15,0-27,0% от всех желанных беременностей [2], при этом 5-20% приходится на долю привычного невынашивания беременности [3, 4].

Анализ современной научной литературы показал продолжающиеся поиски ведущих факторов самопроизвольного выкидыша, методов диагностики и профилактики данной патологии. Современные достижения в изучении предикторов и прицельных показателей самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках гестации не приводят к снижению остроты проблемы невынашивания беременности и её решению.

Если обобщить всё вышесказанное, то становится очевидно: изучение возможных методов диагностики причин ранних самопроизвольных выкидышей на современном этапе является чрезвычайно актуальным и необходимым для снижения репродуктивных потерь.

Цель исследования: обобщение актуальной информации, касающейся современных возможностей диагностики причин самопроизвольного выкидыша с целью снижения риска неблагоприятных исходов беременности.

Материал и методы

Проведён контент-анализ 278 научных публикаций российских и иностранных авторов, размещённых в электронных базах данных «CyberLeninka», «disserCat», «PubFacts», «PubMed», «Google Scholar», «eLibrary» и посвящённых исследованию проблемы диагностики причин ранних самопроизвольных потерь беременности. По временному параметру глу-

бина поиска охватывала источники информации, опубликованные за последние 10 лет. Для написания настоящей статьи было отобрано 52 источника, изданных за последние годы, в которых наиболее полно отражена рассматриваемая проблема.

Результаты и обсуждение

В настоящее время основные факторы, определённые как причины ранней потери беременности, охватывают несколько категорий: экстрагенитальные материнские состояния (такие как эндокринные нарушения, aberrантные иммунологические реакции и тромбофилические нарушения), а также гинекологические проблемы (включая аномалии матки, хронические инфекции и воспалительные состояния, влияющие на репродуктивную систему). Кроме того, вносят свой вклад генетические аномалии и влияние элементов окружающей среды [1, 3, 4].

До настоящего времени 10-16% самопроизвольных выкидышей происходит при аномалиях анатомического строения матки [3, 5, 6, 7], что при диагностике данных анатомических отклонений требует применения дополнительных методов исследования. При выявлении врождённых пороков развития женских половых органов в 2023г. Л.В. Адамян с соавт. рекомендовали использовать методы визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, гистеросальпингографию (ГСГ), соногистерографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Для большей эффективности и достоверности диагностики врождённых мальформаций женских половых путей из данных методов скрининга рекомендуется использовать 3D-TVS и МРТ [5, 6], которые позволяют определить объём коррекции, необходимой для устранения гинекологической патологии и возможной реализации репродуктивных планов [7, 8, 9].

В диагностике внутриматочной патологии необходима гистероскопия, при которой возможен осмотр полости матки для определения характера внутриматочной патологии и проведения малотравматичного хирургического лечения [6]. При удалении внутриматочной перегородки предпочтение отдают гистерорезектоскопии с лапароскопическим контролем, что предотвращает возможность перфорации стенки матки [5].

Проведённое В.А. Волковым с соавт. исследование показало возможность выявить значимые предикторы невынашивания беременности (укорочение шейки матки и отсутствие железистого индекса) при ультразвуковом измерении шейки матки в I триместре беременности [10], а также оценить риски и улучшить эффективность прогнозирования.

Для диагностики патологии эндометрия как причины, препятствующей нормальному имплантационному процессу, проводят поиск признаков хронического эндометрита, вторичных изменений эндометрия, возникающих на фоне хронического воспаления, и нарушений рецептивного аппарата эндометрия [11, 12, 13].

На первых этапах диагностического поиска необходимо выявление инфекции, которая чаще способствует развитию воспалительного процесса в мочевыводящих путях женщины [11, 14, 15]. Установлена значимость диагностирования крови на повышенные уровни провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6, и Т-хелперных клеток I типа [12, 13] как маркеров риска выкидыша, а также их опосредованного влияния через иммунную систему и/или систему гемостаза [13].

В перечень тестов на изучение гормонального статуса у женщин с невынашиванием беременности J. Wang et al. в настоящее время рекомендуют в обязательном порядке производить определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (FT3), свободного тироксина щитовидной железы (FT4), тироксина (ТТ4), общего трийодтиронина (ТТ3), антител к пероксидазе (ТРО-Ab), антител к тиреоглобулину (TG-Ab), 25-гидроксивитамина D [25-(ОН) D], ферритина (Ferr), гомоцистеина (Hcy), витамина B12 (VitB12), фолиевой кислоты (FA) [16]. По выводам авторов, результаты данного исследования позволяют прогнозировать риски самопроизвольного выкидыша при проведении перечисленных тестов.

В ходе исследования кариотипа у пациенток, страдающих невынашиванием беременности, А.А. Олина с соавт. выявили полиморфизм хромосом у 8,8% женщин, столкнувшихся с первой потерей беременности, и у 23,5% женщин, у которых наблюдался привычный выкидыш. Достоверно установлено, что у каждой пятой из пациенток с привычным выкидышем было обнаружено изменение двух хромосом, тогда как при спорадическом первом выкидыше повреждение наблюдалось только в одной хромосоме [17]. Для женщин, имеющих в анамнезе выкидыш в ранние сроки, а также для женщин группы риска прогнозирование самопроизвольного выкидыша в ранние сроки предполагает дополнительное изучение мутантного аллеля С и генотипа Т/С и С/С для гена CYP1A1 [18]. Важным также является анализ индивидуальных особенностей гормонально-метаболического реагирования на аллельные варианты генов, отвечающих за синтез ферментов метаболизма эстрогенов, таких как CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1 [18].

Перед использованием вспомогательных репродуктивных технологий супружеским парам с G-бэндингом показано специальное цитогенетическое обследование, включающее в себя выявление тонких структурных изменений в самих хромосомах [19, 20]. А.А. Смирнова с соавт. считает само невынашивание беременности (НВ) показанием к преимплантационному генетическому тестированию [21].

Хромосомные аномалии, по мнению многих авторов, считаются основными факторами в потере беременности раннего срока и одной из основных причин перинатальной смертности и детской инвалидности [17, 18, 19, 22, 23, 24, 25].

Комбинированное ультразвуковое исследование и биохимические анализы крови у будущих матерей де-

монстрирует точность 60-70%. Такой уровень точности облегчает выявление группы пациенток, у которых подозревается потенциальная возможность хромосомных аномалий плода [26]. Начиная с 2016 года в России внедрены клинические рекомендации по неинвазивному пренатальному скринингу (НИПС) на предмет хромосомных аномалий плода. Этот подход, одобренный Российским обществом акушеров-гинекологов [23], включает анализ ДНК материнской крови с использованием высокопроизводительного секвенирования.

В пренатальной диагностике генетических заболеваний плода возможно секвенировать весь геном плода по свободной эмбриональной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), находящейся в кровотоке матери [23, 24, 25]. Результаты этого исследования имеют значение при рассмотрении сценариев, включающих в себя полученные положительные или неубедительные выводы, полученные в результате консультаций с генетиком и группой врачей относительно инвазивных пренатальных диагностических процедур [23].

Женщинам из групп высокого риска во время беременности, а также беременным в возрасте 35 лет и старше рекомендуется пройти дополнительное инвазивное тестирование, включая биопсию ворсин хориона, амниоцентез и кордоцентез [23, 24, 25, 26]. Эти инвазивные вмешательства подразумевают кариотипирование полученных тканей плода, что является основным методом прямого определения наличия численной хромосомной аномалии, применимым в пренатальной и постнатальной диагностике [16, 23, 24, 25].

Наиболее эффективным подходом для выяснения того, кроется ли причина выкидыша в самой беременности, является хромосомный анализ (кариотипирование) абортированного эмбриона. Для комплексных диагностических отчётов, в том числе в пренатальных условиях, необходимо более глубокое исследование, включающее в себя молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы (FISH, CGH) [24, 26], а также высокопроизводительные методологии секвенирования (секвенирование следующего поколения, NGS) (Next Generation Sequencing, NGS) [24, 25].

Доказано, что диагностика тромбофилии и тромбоэмболических осложнений в виде венозных тромбозов и тромбоэмболий, которые могут стать причиной развития невынашивания беременности, обоснована, если у пациентки в личном или семейном анамнезе имеется венозная тромбоэмболия [27]. В исследовании A.A. Najjar et al. оценивали наличие у женщин с самопроизвольным выкидышем распространённости восьми мутаций, которые в результате расположились в следующем порядке: ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI1) (69,0%), ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (C677T – 53,0%, A1298C – 47,0%), ген В-фибриногена – 455G>A (BFG-455G>A) (35%), фактор V Лейдена (FVL) (18,0%), FV HR2 A4070G (18,0%), FXIII A V34L (16,0%), ген протромбина (FII) G202120A (3,0%) [27]. У пациенток с выкидышем был

более высокий процент MTHFR A1298C (гетерозиготы и мутантные гомозиготы) по сравнению с контрольной группой ($p=0,016$). Частоты мутантных аллелей MTHFR A1298C ($p<0,001$) и FXIII A V34L ($p=0,009$) были выше среди таких женщин по сравнению с контрольной группой. Для всех других мутаций или мутантных аллелей никаких существенных различий не наблюдалось. Авторы сделали вывод, что влияние врождённой тромбофилии является спорным, а выявленные наследственные мутации тромбофилии исследователи рекомендуют интерпретировать в контексте результатов других лабораторных тестов и клинической картины каждого случая потери беременности [27].

Была установлена связь между сниженным уровнем хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и потерей беременности. Существует два основных объяснения этого явления: 1) развитие трофобласта, внешнего слоя оболочки эмбриона, может быть затруднено. Это потенциально является следствием эмбриональной анеупloidии (ненормального числа хромосом), дисфункций иммунной системы или тромбофилических нарушений. В этом сценарии низкая выработка ХГЧ является вторичным результатом этих основных проблем. 2) фетоплацентарная единица, которая охватывает плод и плаценту, сама может быть дефицитной. Она может не вырабатывать достаточное количество ХГЧ из-за первичного сбоя в работе системы. Это приводит к недостаточной выработке прогестерона, важнейшего гормона для поддержания беременности, и, впоследствии, к гибели эмбриона [28]. Эти данные могут быть использованы при решении вопроса лечения с использованием ХГЧ или прогестерона, так как эффект может быть лишь при втором из состояний [29].

В основе некоторых случаев потери беременности на ранних сроках могут лежать процессы деметилирования и реметилирования ДНК во время имплантации эмбриона, что имеет решающее значение для его дальнейшего развития и здоровья [30]. Установлено, что нарушение контролирующей функции эндометрия, биосенсорной роли эндометрия и его «природной системы контроля качества, предотвращающей в большинстве случаев развитие эмбрионов с серьёзными аномалиями после периимплантационного периода» [30, 31], приводит к повторным потерям беременности. Данная теория предполагает связь первичной неспособности трофобласта вырабатывать ХГЧ с полиморфизмом в генах β -хорионического гонадотропина (CGH) на хромосоме 19 [32, 33], что авторы предлагают изучать при подготовке к беременности. Парам с выявленным полиморфизмом рекомендуют принимать добавки ХГЧ [33].

По результатам проведённых исследований иммунологических причин потери беременности установлено, что у женщины генетически детерминирован цитокиновый баланс, который при правильной регуляции ответа на стресс, эндотоксины, отцовские антигены и

избирательную экспрессию на трофобласте эмбриональных антигенов позволяет сохранить правильное развитие беременности [34]. Различные субпопуляции клеток трофобласта отвечают за продукцию цитокинов; например, ИЛ-1, ИЛ-4 и ИЛ-6 оказывают как пара-, так и аутокринное действие на функциональную активность самих клеток трофобласта, а также на их взаимодействие с клетками сопредельного микроокружения. Эти взаимодействия имеют основополагающее значение для регуляции развития плаценты и поддержания иммунологической толерантности в системе «мать – плацента – плод» [15, 35]. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и клеток, их продуцирующих, приводит к прерыванию беременности.

Исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета позволяет выявить связь отклонения в их параметрах с невынашиванием беременности [35]. При исследовании клеточного и гуморального иммунитета в группе женщин с угрозой и потерей беременности раннего срока, Е.Т. Зубовская с соавт. обнаружили корреляцию: увеличение уровня сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов может указывать на аутоиммунную дисрегуляцию на ранних стадиях угрозы выкидыша, потенциально выступая в качестве триггера для потери беременности [36]. Повышенные уровни цитотоксических лимфоцитов, в частности CD8+ и CD56+ NK-клеток у матери, как считалось, способствуют повреждению зародыша, тем самым способствуя его отторжению. Авторы рекомендуют оценивать статус цитокинов, а также субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+ и CD56+), чтобы выявить вовлечённые в осложнения иммунные механизмы, поражающие женщин с проблемами ранней беременности. Кроме того, они предлагают оценивать реакцию острой фазы на повреждение тканей – независимо от повреждающего агента – посредством анализа крови на ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6, цитокины, которые вырабатываются моноцитами, фибробластами, Т- и В-клетками в лимфоидной ткани и связаны с пролиферацией, дифференцировкой и цитотоксичностью Т-клеток [36].

Исследования совместимости человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) между матерью и плодом при привычном невынашивании беременности выявили более высокую частоту отторжения плодов, имеющих общие с матерью антигены HLA II класса [37]. А.Н. Киселева с соавт. предложили типирование HLA и анализ закономерностей распределения антигенов у пар с привычным невынашиванием беременности. Их результаты указывают на статистически значимую более высокую распространённость антигена HLA-A11 у мужчин, в то время как у женщин наблюдалась более низкая частота антигена HLA-B35 [38].

Выявление носительства полиморфных и мутационных вариантов генов имеет важное и неоспоримое значение, поскольку профилактика и своевременная коррекция патологических проявлений, связанных с мутантными генами, являются гарантией нормального течения беременности [38, 39, 40]. В частно-

сти, исследования, проведённые Утробиным М.В. и Юрьевым С.Ю., показали, что выявление комбинированного профиля мутаций, охватывающего гены PAI-1, FV, FII и MTHFR, а также повышенного уровня антител к Fc-фрагменту иммуноглобулина и/или тиреоглобулина в прегравидарном состоянии у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, способствует стратификации риска развития невынашивания беременности [41].

На сегодняшний день доказана связь между повреждением ДНК в сперматозоидах и выкидышем [42, 43]. Для нормального развития эмбриона необходима целостность ДНК сперматозоидов [42]. К настоящему времени известно как минимум три гена отца (H19-IGF2, RASGRF и DLK1-GTL2), участвующих в развитии зародыша, формировании трофобласта и плаценты [43]. В исследовании, сравнивающем фертильных доноров спермы с парами, у которых был необъяснимый привычный выкидыш, был использован анализ, выявивший повреждение ДНК, чем обосновали отцовский фактор в необъяснимых случаях. В диагностике причин невынашивания беременности сегодня говорят об обследовании пары и обязательном включении мужчин в преемственные мероприятия [42, 43, 44, 45, 46].

Не все учёные считают, как Е.Ю. Лебедеко с соавт., что даже первая репродуктивная потеря обязательно требует тщательного обследования семейной пары для уточнения доказательных причин происхождения [47]. Б.И. Глуховец и Н.Г. Глуховец предлагают обязательное определение причин невынашивания беременности при любых сроках самопроизвольных выкидышей посредством комплексного исследования продуктов зачатия [48]. На основании гистопатологических исследований соскобов эндометрия, полученных при самопроизвольных абортах, А.И. Малышкина в сотрудничестве с другими исследователями наблюдали более высокую частоту инфекционного воспаления и гормонального дисбаланса в эндометрии беременности [49, 50, 51]. Эти изменения включали области некроза, неадекватную трансформацию желёз, задержку дифференцировки стромальных клеток эндометрия и неполное ремоделирование спиральных артерий.

Доступные методы исследования использовали в своей научной работе Н.Р. Беляева с соавт. с целью составления прогноза выкидыша при постановке женщины на диспансерный учёт по беременности: изучение количественного и качественного состава вагинальных микроорганизмов в I триместре беременности [53]. В исследование были включены 113 женщин, которые встали на учёт по беременности в сроке до 10 недель. Самопроизвольным выкидышем беременность прервалась у 22 из них (у 19 – выкидыш раннего срока, у 3 – выкидыш позднего срока), у 91 женщины беременность закончилась срочными родами. Микрофлору влагалища исследовали микроскопическими и молекулярно-биологическими методами. У пациенток с выкидышами раннего срока и

женщин с благополучным завершением беременности условно патогенные микроорганизмы обнаруживали с одинаковой частотой, и они не изменяли существующий микробиоценоз влагалища. В результате авторы сделали вывод, что роль микробного фактора в генезе ранних выкидышей не установлена [48].

В противовес данному выводу необходимо отметить, что многие авторы указывают на важность и значимость именно инфекционного фактора как основного в завершении беременности самопроизвольным выкидышем на раннем сроке гестации [1, 2, 11, 12, 13, 14, 15, 53]. Так, нами изучена гистологическая характеристика слизистой оболочки матки и плодного яйца по 454 соскобам из полости матки при прерванной беременности раннего срока, поступившим в Бюджетное учреждение здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканское патологоанатомическое бюро Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» для расширенного патоморфологического исследования за 2018-2022 гг. При гистологическом исследовании плодного яйца и плацентарной ткани в 81,2 случаев на 100 исследований были выявлены воспалительные изменения, в 56,8 случаев на 100 исследований – воспалительные изменения в эндометрии. И, по результатам нашего исследования гистологической характеристики слизистой матки и плодного яйца по соскобам из полости матки при прерванной беременности раннего срока, наибольший процент прерываний указывает на причинно-значимые признаки воспаления.

Заключение

Самопроизвольный выкидыш продолжает оставаться актуальным вопросом в акушерстве, для системы здравоохранения и страны в целом как медицинская и социальная проблема в условиях настоящей демографической ситуации.

В настоящее время научные исследования продемонстрировали возможность диагностики основных причин ранних спонтанных репродуктивных потерь, включая: генетические аномалии, заболевания матки и придатков, экстрагенитальные заболевания, врожденные и приобретенные тромбофилии, иммунологические и мужские факторы.

Анализ материалов, представленных в научных публикациях, выявил, что недавние прорывы в области биомедицинских и клинических наук создали уникальные исследовательские возможности для более глубокого осмысления причин самопроизвольного выкидыша. Исследователи продемонстрировали, что ранние потери беременности обычно имеют многофакторную этиологию, часто вытекающую из комбинации способствующих факторов, действующих одновременно или последовательно, а не из одной изолированной причины.

Идентификация пациенток с наибольшей вероятностью развития неблагоприятного течения беременности и её потери на раннем сроке, индивидуальный подбор лечения в зависимости от риска и реализация индивидуальной терапии для коррекции предраспо-

лагающих факторов как на прегравидарном этапе, так и во время беременности, могут привести к сокращению частоты возникновения самопроизвольного выкидыша. Однако данные виды диагностики доступны не каждой пациентке ввиду их отсутствия в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации и/или перечне услуг Программы государственных гарантий обязательного медицинского страхования или технических возможностей медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь данной категории женщин.

Таким образом, для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности необходимы системные исследования в области совершенствования доступных методов диагностики их этиологии и патогенеза, разработки на этой основе патогенетически оправданных предложений дифференцированного подхода к пациенткам с самопроизвольной потерей беременности раннего срока гестации.

Литература/ References

1. Бушмелева НН, Вахрушева ЮН. Этиопатогенетический аспект ранних репродуктивных потерь при совершенствовании организации медицинской помощи женщинам (аналитический обзор). *Социальные аспекты здоровья населения* [сетевое издание] 2020; 66(5):6. [Bushmeleva NN, Vakhrusheva YuN. Etiopathogenetic aspect of early reproductive loss within the framework of improving organization of care delivery to women (analytical review). *Social'nye Aspekty Zdorov'a Naselenia / Social Aspects of Population Health* [serial online] 2020; 66(5):6. (In Russian)] DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-5-6
2. Ордиянц ИМ, Молчанова ОК, Алеев ИА, Исмаилова А, Мухаммаджанова М. Прогнозирование ранних репродуктивных потерь: версии и контраверсии. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):56-59. [Ordianc IM, Molchanova OK, Aleev IA, Ismailova A, Muhammadzhanova M. Prediction of early reproductive losses: versions and contraversions. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2021; 9(3):56-59. (In Russian)] DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-56-59
3. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, Ramhorst R, Lucas ES, McCoy RC, Anderson R, Daher S, Regan L, Al-Memar M, Bourne T, MacIntyre DA, Rai R, Christiansen OB, Sugiyama Ogasawara M, Odendaal J, Devall AJ, Bennett PR, Petrou S, Coomarasamy A. Miscarriage Matters: The Epidemiological, Physical, Psychological, and Economic Costs of Early Pregnancy Loss. *Lancet*. 2021;397:1658-1667. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
4. Cuadrado-Torroglosa I, García-Velasco JA, Alecsandru D. Maternal-Fetal Compatibility in Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(8):2379. DOI: 10.3390/jcm13082379.
5. Адамян ЛВ, Сибирская ЕВ, Пивазян ЛГ, Давыдова ЮД, Тарлакян ВА. Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса. *Русский Медицинский Журнал. Мать и дитя*. 2023;6(4):425-432. [Adamyan LV, Sibirskaya EV, Pivazyan LG, Davydova YD, Tarlakyana VA. Developmental anomalies of the female genital tract from classifications to diagnosis: current issue state. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023; 6(4):425-432. (In Russian)] DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-16.
6. Аракелян АС, Попрядухин АЮ, Карапетян ЭА. Сочетанные пороки развития в гинекологии. Анализ 1530 клинических наблюдений. (Собственный материал) *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(4):88-93 [Arakelyan AS, Popryadukhin AYU, Karapetyan EA. Concomitant malformations in gynecology. Analysis of 1530 clinical observations. (Own material). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021; 21(4):88-93. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20212104188
7. Jayaprakasan K, Ojha K. Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(5):1251. DOI: 10.3390/jcm11051251
8. Klimanek W, Drosdzol-Cop A. Congenital malformations of the female genital organs. *Ginekologia Polska*. DOI: 10.5603/gpl.97034. Epub ahead of print

9. Amaral PP, Ambrósio P, Condeço R, Coelho A, Bello A, Djokovic D. Congenital malformations of the female genital tract: a review of available classification systems. *The International Society for Gynecologic Endoscopy*. 2022;3(3):44-56. DOI: 10.36205/trocar3.2022004
10. Волков ВГ, Чурсина ОВ. Роль комплексной оценки шейки матки в I триместре беременности для прогнозирования преждевременных родов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):174-181. [Volkov VG, Chursina OV. A role of comprehensive cervix assessment in the first trimester of pregnancy for predicting preterm delivery. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):174-181. (In Russian)] DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.094
11. Аршакян АК, Зароченцева НВ, Титченко ЮП, Меньшикова НС. Оптимизация ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом на этапе прегравидарной подготовки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2017;17(5):29-34. [Arshakian AK, Zarochentseva NV, Titchenko IuP, Men'shikova NS. Optimization of the management of patients with recurrent miscarriage and chronic endometritis at the stage of pregravid preparation. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(5):29-34. (In Russian)] DOI: 10.17116/ro-sakush201717529-34
12. Хаддад Х, Оразмурадов АА, Сулейманова ЖЖ, Демина ОА, Морозов СГ, Крылова ЮВ. Патогенетические аспекты неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(Спецвыпуск):139-143. [Haddad Kh, Orazmuradov AA, Suleymanova ZhZh, Demina OA, Morozov SG, Krylova YuV. Pathogenetic aspects of missed pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2023; 11(Supplement):139-43. (In Russian)] DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-139-143>
13. Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Takahashi A, Takebayashi A, Takashima A, Kushima R, Murakami. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Women's Health*. 2020;20:114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00982-y>
14. Grewal K, Lee YS, Smith A, Brosens JJ, Bourne T, Al-Memari M, Kundu S, MacIntyre DA, Bennett. Chromosomally normal miscarriage is associated with vaginal dysbiosis and local inflammation. *Biomedical chromatography Medicine*. 2022;20(38). DOI: [10.1186/s12916-021-02227-7](https://doi.org/10.1186/s12916-021-02227-7)
15. Wadhwa L, Munda G, Pandit DR. Role of Maternal Infection in Miscarriages. In: Mehta, S., Grover, A. (eds) *Infections and Pregnancy*. Springer, Singapore. 2022. DOI: [10.1007/978-981-16-7865-3_36](https://doi.org/10.1007/978-981-16-7865-3_36)
16. Wang J, Li D, Guo Z, Ren Y, Wang L, Liu Y, Kang K, Shi W, Huang J, Liao S and Hao Y. Clinical predictive value of pre-pregnancy tests for unexplained recurrent spontaneous abortion: a retrospective study. *Frontiers in medicine (Lausanne)*. 2024;11:1443056. DOI: [10.3389/fmed.2024.1443056](https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1443056)
17. Олина АА, Садыкова ГК, Ширинкина ЕВ. Особенности кариотипа пациенток с невынашиванием беременности. *Пермский медицинский журнал*. 2021;38(6):59-66. [Olina AA, Sadykova GK, Shirinkina EV. Features of the karyotype of patients with miscarriage. *Perm Medical Journal*. 2021;38(6):59-66. (In Russian)] DOI: [10.17816/pmj38643-51](https://doi.org/10.17816/pmj38643-51)
18. Носкова ИН, Артымук НВ, Гуляева ЛФ. Полиморфизм генов CYP11A1, CYP11A2, CYP19 и SULT1A1 у женщин с невынашиванием беременности в ранние сроки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):47-57. [Noskova IN, Artymuk NV, Gulyaeva LF. Polymorphisms of CYP11A1, CYP11A2, CYP19, and SULT1A1 genes in women with early miscarriage. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):47-57. (In Russian)] DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-47-57>
19. Росюк ЕА, Гордничева АВ, Меньшикова ИЛ, Казанцев ЮА, Шибеева АГ. Генетические причины невынашивания беременности на ранних сроках у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(4):33-40. [Rosyuk EA, Gorodnicheva AV, Men'shikova IL, Kazancev YUA, Shibaeva AG. Genetic causes of early pregnancy loss in patients after assisted reproductive technologies. *Perm Medical Journal*. 2022;39(4):33-40. (In Russian)] DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj39433-40>
20. Глинкина ЖИ, Кулакова ЕВ, Витязева ИИ, Померанцева ЕИ, Опарина НВ, Кузьмичева ВС. Роль метода высокопроизводительного секвенирования при преимплантационном генетическом тестировании в выявлении генетических изменений у пациентов программы ЭКО. *Доктор. Ру*. 2021;20(1):26-32. [Glinkina ZHI, Kulakova EV, Vityazeva II, Pomeranceva EI, Oparina NV, Kuzmicheva VS. The role of high-throughput sequencing method in preimplantation genetic testing in identifying genetic changes in IVF patients. *Ru*. 2021;20(1):26-32. (In Russian)] DOI: [10.31550/1727-2378-2021-20-1-26-32](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-1-26-32)
21. Смирнова А, Зыряева Н, Жорданидзе Д, Сергеев С, Матвеева Э, Рижинашвили С, Торчинов А, Аншина М, Кира Е. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО. *Репродуктивная медицина (Центральная Азия)*. 2019;3(40):65-71. [Smirnova A, Zyryaeva N, Zhordanidze D, Sergeev S, Matveeva E, Rizhinashvili S, Torchinov A, Anshina M, Kira E. Preimplantation genetic testing to prevent miscarriage after IVF. *Reproductive Medicine (Central Asia)*. 2019;3(40):65-71. (In Russian)] DOI: <https://repmmed.kz/index.php/journal/article/view/116>
22. Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. *Reproductive Sciences*. 2021;28(12):3303-3315. DOI: [10.1007/s43032-021-00599-y](https://doi.org/10.1007/s43032-021-00599-y)
23. Сухих ГТ, Трофимов ДЮ, Барков ИЮ, Шубина Е, Баранова ЕЕ, Глотов АС, Калашникова ЕА, Оленев АС, Тетруашвили НК, Михайлов АВ, Коротеев АЛ, Рудник АЮ, Апалько СВ, Большакова АС, Лебедев ИН, Скрябин НА, Вашуква ЕС, Гольцов АЮ, Мукосей ИС, Кочеткова ТО, Докшуква АА, Зарецкая НВ, Каретникова НА, Жученко ЛА, Гринь ОС, Ижевская ВЛ. Методические рекомендации «Проведение неинвазивного пренатального ДНК-скрининга анеуплоидий плода по крови матери (НИПС) методом высокопроизводительного секвенирования». *Акушерство и гинекология*. 2024;3 (Приложение):4-24. [Suhikh GT, Trofimov DYU, Barkov IYU, Shubina E, Baranova EE, Glotov AS, Kalashnikova EA, Olenov AS, Tetruashvili NK, Mihajlov AV, Koroteev AL, Rudnik AYU, Apal'ko SV, Bol'shakova AS, Lebedev IN, Skryabin NA, Vashukova ES, Gol'cov AYU, Mukosej IS, Kochetkova TO, Dokshukina AA, Zareckaya NV, Karetnikova NA, ZHuchenko LA, Grin' OS, Izhevskaya VL. Methodological recommendations "Conducting non-invasive prenatal DNA screening of fetal aneuploidies using maternal blood (NIPS) using high-throughput sequencing method". *Obstetrics and Gynecology*. 2024;3(Application):4-24. (In Russian)] DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.51>
24. Dai YF, Wu XQ, Huang HL, He SQ, Guo DH, Li Y, Lin N, Xu LP. Experience of copy number variation sequencing applied in spontaneous abortion. *BMC Medical Genomics*. 2024;17(1):15. DOI: [10.1186/s12920-023-01699-1](https://doi.org/10.1186/s12920-023-01699-1)
25. Пантюх КС, Шубина ЕС. Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий плода, основанная на секвенировании внеклеточной ДНК крови беременной женщины. *Акушерство и гинекология*. 2015;(8):5-11. [Pantuyh KS, Shubina ES. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies based on sequencing of cell-free DNA in the blood of a pregnant woman. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(8):5-11. (In Russian)]
26. Чернов АН, Глотов ОС, Донников МЮ, Коваленко ЛВ, Белоцерковцева ЛД, Глотов АС. Пренатальная генетическая диагностика: принципы, методы, применение и перспективы (обзор литературы). *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;2(144):54-65. [CHernov AN, Glotov OS, Donnikov MYU, Kovalenko LV, Belocerkovceva LD, Glotov AS. Prenatal genetic diagnosis: principles, methods, applications and prospects (literature review). *Bulletin of Surgu State University. Medicine*. 2020;2(144):54-65. (In Russian)] DOI: [10.34822/2304-9448-2020-2-54-65](https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-54-65)
27. Najjar AA, Hassouna I, Srour MA, Ibrahim HM, Assi RY, Abd El Latif. Association of inherited thrombophilia mutations and their combinations among palestinian women with unexplained recurrent miscarriage. *Thrombosis Journal*. 2024;22(20). DOI: [10.1186/s12959-024-00587-7](https://doi.org/10.1186/s12959-024-00587-7)
28. Шабанова А, Шитова МС. Привычное невынашивание беременности – современный взгляд на проблему. *Научный сетевой журнал «Столыпинский вестник»*. 2022;3:1192-1203. [SHabanova A, SHitova MS. Habitual miscarriage – a modern view of the problem. *Scientific Online Journal Stolypin Bulletin*. 2022;(3):1192-1203. (In Russian)] DOI: <https://cyberleninka.ru/article/n/p>
29. Ордиянц ИМ, Побединская ОС, Барабашева СС. Роль органических кислот и морфоиммуногисто-химических изменений эндометрия в патогенезе неразвивающейся беременности. *Ульяновский медицинско-биологический журнал*. 2020;(1):63-71. [Ordiantyans IM, Pobedinskaya OS, Barabasheva SS. The role of organic acids and morphoimmunohistochemical changes in the endometrium in the pathogenesis of non-developing pregnancy. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2020;(1):63-71. (In Russian)] DOI: [10.34014/2227-1848-2020-1-63-71](https://doi.org/10.34014/2227-1848-2020-1-63-71)
30. Breton-Larivière M, Elder E, McGraw S. DNA methylation, environmental exposures and early embryo development. *Animal Reproduction Science*. 2019;16(3):465-474. DOI: [10.1016/j.anireprosci.2019.03.002](https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2019.03.002)
31. Devall AJ, Papadopoulos A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progesterone for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;4(4):CD013792. DOI: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858)

32. Messerschmidt DM, Knowles BB, Solter D. DNA methylation dynamics during epigenetic reprogramming in the germline and preimplantation embryos. *Genes & Development*. 2014;28(8):812-28. DOI: 10.1016/gad.234294.113
33. Ng SW, Norwitz GA, Pavlicev M, Tilburgs T, Simón C, Norwitz ER. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):4092. DOI: 10.3390/ijms21114092
34. Herghelegiu CG, Veduta A, Stefan MF, Magda SL, Ionascu I, Radoi VE, Oprescu DN, Calin AM. Hyperglycosylated-hCG: Its Role in Trophoblast Invasion and Intrauterine Growth Restriction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;12(12):1647. DOI: 10.3390/cells12121647
35. Tian QX, Xia SH, Wu YH, Zhang JH, Wang LY, Zhu WP. Comprehensive analysis of the differential expression profile of microRNAs in missed abortion. *Kaohsiung The Journal of Medical Sciences*. 2020;36(2):114-121. DOI: 10.1002/kjm2.12144
36. Зубовская ЕТ, Вильчук КУ, Курлович ИВ, Белуга МВ, Митрошенко ИВ, Юркевич ТЮ, Демидова РН, Овчинникова ЛФ. Диагностика нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности. *Медицинские новости*. 2018;(5):11-15. [Zubovskaya ET, Vil'chuk KU, Kurlovich IV, Beluga MV, Mitroschenko IV, YUrkevich TYU, Demidova RN, Ovchinnikova LF. Diagnosis of immune mechanism disorders in women with complicated pregnancy. *Medical News*. 2018;(5):11-15. (In Russian)]
37. Петров ЮА, Арндт ИГ, Бахтина АС. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Главный врач Юга России*. 2021;1(76):38-41. [Petrov YUA, Arndt IG, Bahtina AS. Immunological aspects of miscarriage. *Chief Doctor of the South of Russia*. 2021;1(76):38-41. (In Russian)]
38. Киселева АН, Бутина ЕВ, Исаева НВ, Зайцева ГА, Поздеев НМ, Овчинников ВВ. Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами. *Акушерство, Гинекология и Перинатология*. 2019;13(2):111-118. [Kiseleva AN, Butina EV, Isaeva NV, Zaitseva GA, Pozdeev NM, Ovchinnikov VV. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):111-118. (In Russian)] DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118
39. Баклейчева МО, Беспалова ОН, Иващенко ТЭ. Роль гена HLA-G и его экспрессии в генезе привычного невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022;71(1):101-108. [Bakleycheva MO, Bepalova ON, Ivashchenko TE. The role of the HLA-G gene and its expression in the genesis of recurrent miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(1):101-108. (In Russian)] DOI: 17816/JOWD76384
40. Ablakulova SD, Ayupova FM, Boboev KT, Nigmatova GM, Mirodilova FB. The Role of Genetic Research in the Reproductive Loss Prevention in Women with Miscarriage. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2021;11(4):280-285. DOI: 5923/j.ajmms.20211104.05
41. Утробин МВ, Юрьев СЮ. Возможности прогнозирования привычного выкидыша в предгравидарном периоде. *Бюллетень медицинской науки*. 2020;2(18):39-42. [Utrobin MV, YU'ev SYU. Possibilities of predicting recurrent miscarriage in the pregravid period. *Bulletin of Medical Science*. 2020;2(18):39-42. (In Russian)] DOI: <http://newbmn.asmu.ru/index.php/bmn/article/view/82>
42. Лычагин АС, Малинина ОЮ. Невынашивание беременности: вклад мужского фактора и возможности его преодоления. *Проблемы репродукции*. 2017;23(5):106-114. [Lyachagin AS, Malinina OYu. Miscarriage: the role of male factor and the methods of treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(5):106-114. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro2017235106-114
43. Епанчинцева ЕА, Селятицкая ВГ, Божедомов ВА. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(1):14-21. [Epanchintseva EA, Selyatitskaya VG, Bozhedomov VA. Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice. *Andrologiya i Genital'naya Khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2020;21(1):14-21. (In Russian)] DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-14-21
44. Бердникова АИ, Ушакова ИВ, Гависова АА, Ибрагимова МХ, Дуринян ЭР. Влияние фрагментации ДНК сперматозоидов на исходы беременности, наступившей самостоятельно и при применении программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2024;(12):12-18. [Berdnikova AI, Ushakova IV, Gavisova AA, Ibragimova MH, Durinyan ER. The influence of sperm DNA fragmentation on the outcomes of pregnancy that occurs independently and with the use of assisted reproductive technology programs. *Obstetrics and Gynecology*. 2024;(12):12-18. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2024.191
45. Лебедева ЕИ, Яворская СД, Неймарк АИ, Фадеева НИ, Ноздрачев НА, Неймарк БА. Роль мужского фактора в реализации повторных ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции*. 2022;28(3):96-104. [Lebedeva EI, Yavorskaya SD, Neymark AI, Fadeeva NI, Nozdrachev NA, Neymark BA. The role of the male factor in the realization of early recurrent reproductive losses. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(3):96-104. (In Russian)] DOI: 10.17116/repro20222803196
46. Посисеева ЛВ. Неразвивающаяся беременность в анамнезе супружеской пары: факторы риска и реабилитация. *Акушерство и гинекология*. 2022;10:170-176. [Posiseeva LV. Non-developing pregnancy in the history of a married couple: risk factors and rehabilitation. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;(10):170-176. (In Russian)] DOI: 10.18565/aig.2022.10.170-176
47. Лебедево ЕЮ, Милованов АП, Саблина НВ, Фокина ТВ, Гайда ОВ. Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(1):62-67. [Lebedenko EY, Milovanov AP, Sablina NV, Fokina TV, Gaida OV. Morphological verification of the first missed abortion. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(1):62-67. (In Russian)] DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67
48. Глуховец БИ, Глуховец НГ. Маточные кровотечения. *Учебное пособие. СПб.: Грааль*; 2000. 256 с. [Glukhovets BI, Glukhovets NG. Uterine bleeding. Study guide. St. Petersburg: Graib; 2000. 256 p. (In Russian)]
49. Малышкина АИ, Батрак НВ, Перетятко ЛП, Добрынина МЛ. Клинико-лабораторные и морфологические различия неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта в ранние сроки беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(1):31-37. [Malyshkina AI, Batrak NV, Peretyatko LP, Dobrynina ML. Clinical and morphological differences in non-developing pregnancy and spontaneous abortion in early pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2021;21(1):31-37. (In Russian)] DOI: 10.17116/rosakush20212101131
50. Малышкина АИ, Сотникова НЮ, Григушкина ЕВ, Крошкина НВ, Таланова ИЕ. Прогнозирование исхода беременности у женщин с привычным невынашиванием. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021;66(10):618-622. [Malyshkina AI, Sotnikova NY, Grigushkina EV, Kroshkina NV, Talanova IE. Prediction of the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021;66(10):618-622. (In Russian)] DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-10-618-622
51. Григушкина ЕВ, Малышкина АИ, Сотникова НЮ, Таланова ИЕ, Крошкина НВ. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2021;(2):30-36. [Grigushkina EV, Malyshkina AI, Sotnikova NY, Talanova IE, Kroshkina NV. Pathogenetic aspects of recurrent miscarriage. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021;(2):30-36. (In Russian)]
52. Беляева НР, Будилова ОВ, Хуснутдинова ТА, Крысанова АА, Шалепов КВ, Савичева АМ, Тапильская НИ, Коган ИЮ. Ранние и поздние выкидыши – прогностическая значимость микробного фактора при постановке на учет по беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2024;73(6):32-43. [Beliaeva NR, Budilovskaya OV, Khusnutdinova TA, Krysanova AA, Shalepo KV, Savicheva AM, Tapiiskaya NI, Kogan IY. Prognostic significance of the microbial factor in patients with miscarriage in early pregnancy registration. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(6):32-43. (In Russian)] DOI: 17816/JOWD636525BM

Сведения об авторах

Бушмелева Наталья Николаевна, доцент, д.м.н., Ижевская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; тел.: +7(912)8503357; e-mail: nnbush17@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7007-226X>

Рагимова Севиндж Рамиз кызы, врач акушер-гинеколог, ООО «МРТ-ЭКСПЕРТ»; адрес: Российская Федерация, 426067, г. Ижевск, ул. Труда, д.81; тел.: +7(982)9952028; e-mail: sevirhim@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3135-2334>

Вострокнутов Лев Витальевич, врач анестезиолог-реаниматолог, Центр экстренной медицинской помощи Первая республиканская клиническая больница; адрес: Российская Федерация, г. Ижевск, 426039, ул. Воткинское шоссе, д. 57; тел.: +7(951)1905129; e-mail: vlv1982@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-4283-1450>

Author information

Natalia N. Bushmeleva, Associate Professor, MD, Izhevsk State Medical Academy; Address: 281, Kommunarov Str., Izhevsk, Russian Federation 426034; Phone: +7(912)8503357; e-mail: nnbush17@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7007-226X>

Sevinj R. Rahimova, obstetrician-gynecologist, MRT-EXPERT LLC; Address: 1, Labor Str., Izhevsk, Russian Federation 426067; Phone: +7(982)9952028; e-mail: sevirhim@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0006-3135-2334>

Lev V. Vostroknutov, anesthesiologist-resuscitator, Center for Emergency Medical Care First Republican Clinical Hospital; Address: 57, Votkinskoe Shosse Str., Izhevsk, Russian Federation 426039; Phone: +7(951)1905129; e-mail: vlv1982@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-4283-1450>

Дата поступления: 05.03.2025
Дата рецензирования: 13.05.2025
Принято к публикации: 07.10.2025

Received 05 March 2025
Revision Received 13 May 2025
Accepted 07 October 2025

Оригинальные исследования / Original research



© ДОБРОВОЛЬСКАЯ О. В., КОЗЫРЕВА М. В., СОРОКИНА А. О., ТОРОПЦОВА Н. В.

УДК 616.74-007.23-07-036.868

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-35-40

Функциональный статус скелетных мышц у больных ревматоидным артритом

О. В. Добровольская, М. В. Козырева, А. О. Сорокина, Н. В. Торопцова

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва 115522, Российская Федерация

Цель исследования. Оценить функциональный статус скелетных мышц у пациенток с ревматоидным артритом (РА).**Материал и методы.** Обследованы 202 пациентки с РА и 133 женщины без иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), группы были сопоставимы по возрасту (59,3±9,1 года и 61,1±8,1 года соответственно, $p>0,05$). Проведено анкетирование, осмотр, тестирование силы и работоспособности скелетных мышц и лабораторное обследование. Композиционный состав тела анализировали с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, оценивали аппендикулярную мышечную массу (АММ) и рассчитывали аппендикулярный мышечный индекс (АМИ).**Результаты.** Частота низкой АММ и АМИ составила у пациенток с РА 28,7% и 19,3% соответственно, в контрольной группе – 8,3% и 3,8%, соответственно ($p<0,001$). Пациентки с РА значительно хуже выполнили тестирование силы и работоспособности скелетных мышц чем лица в контрольной группе. В многофакторном логистическом регрессионном анализе установлена независимая связь между силой мышц верхних конечностей и баллом DAS 28 (ОШ 1,65, 95 % ДИ 1,04-2,62, $p=0,035$), наличием эрозивного артрита (ОШ 3,78, 95 % ДИ 1,50-9,48, $p=0,005$) и значением АМИ (ОШ 0,64, 95 % ДИ 0,43-0,95, $p=0,029$). Сила мышц нижних конечностей ассоциировалась с баллом DAS 28 (ОШ 1,93, 95 % ДИ 1,29-2,88, $p=0,001$).**Заключение.** Низкие мышечная масса и показатели функционального статуса скелетных мышц у пациенток с РА встречались значительно чаще, чем у лиц без ИВРЗ. На функциональный статус мышц у женщин с РА влияли активность заболевания, оценённая по DAS 28, наличие эрозивного артрита и состояние аппендикулярной мышечной массы.**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, мышечная сила, физическая работоспособность, состав тела, саркопения, активность заболевания.**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**Для цитирования:** Добровольская ОВ, Козырева МВ, Сорокина АО, Торопцова НВ. Функциональный статус скелетных мышц у больных ревматоидным артритом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):35-40. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-35-40**Functional status of skeletal muscles in patients with rheumatoid arthritis**

O. V. Dobrovolskaya, M. V. Kozyreva, A. O. Sorokina, N. V. Toroptsova

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow 115522, Russian Federation

The aim of the research. To evaluate the functional status of skeletal muscles in patients with rheumatoid arthritis (RA).**Material and methods.** A total of 202 patients with RA and 133 women without immune-inflammatory rheumatic diseases (IRD) were examined, the groups did not differ in age (59.3±9.1 years and 61.1±8.1 years, respectively, $p>0.05$). Questionnaire survey, clinical and laboratory examination, muscle strength and performance tests were conducted. Body composition was analysed using dual-energy X-ray absorptiometry, appendicular lean mass (ALM) was estimated, and appendicular lean mass index (ALMI) was calculated.**Results.** The low ALM and ALMI frequency in patients with RA was 28.7 % and 19.3 %, respectively; in the control group – 8.3% and 3.8%, respectively ($p<0.001$). Patients with RA showed significantly worse results in muscle strength and performance tests than patients without IRD. Multivariate logistic regression revealed an independent association between upper limb muscle strength and DAS 28 (OR 1.65, 95 % CI 1.04-2.62, $p=0.035$), the presence of erosive arthritis (OR 3.78, 95 % CI 1.50-9.48, $p=0.005$) and ALMI score (OR 0.64, 95 % CI 0.43-0.95, $p=0.029$). Lower limb muscle strength was associated with DAS 28 score (OR 1.93, 95 % CI 1.29-2.88, $p=0.001$).**Conclusion.** Low lean mass and low functional parameters of skeletal muscles were significantly more common in patients with RA than in patients without IRD. The functional status of muscles in women with RA were affected by the activity of the disease assessed by DAS 28, the presence of erosive arthritis and the condition of the appendicular lean mass.**Key words:** rheumatoid arthritis, muscle strength, physical performance, body composition, sarcopenia, disease activity.**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.**Citation:** Dobrovolskaya OV, Kozyreva MV, Sorokina AO, Toroptsova NV. Functional status of skeletal muscles in patients with rheumatoid arthritis. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):35-40. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-35-40**Введение**

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и ге-

нетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. По данным эпидемиологического исследования «Остеоскрининг Россия», в 2012-2013гг. распространённость РА среди лиц 50 лет и старше составляла 1,7% (1,9% среди женщин и 1,2% среди мужчин, $p=0,0047$) [2].

Для РА характерно развитие осложнений со стороны многих органов и систем, в том числе со стороны опорно-двигательного аппарата. Наиболее частым из них является вторичный системный остеопороз, который тесно связан с состоянием мышечной ткани и в 4,3 раза увеличивает вероятность наличия у пациентов с РА низкой мышечной массы [3]. Уменьшение мышечной массы наряду со снижением силы мышц является основным проявлением первичной, возрастзависимой, и вторичной, развивающейся как осложнение многих тяжёлых заболеваний, саркопении (СП). В исследовании J.F. Baker et al., низкая мышечная масса была выявлена только у 14,2% больных РА [4], в то время как M. Torii et al. сообщили о 49,0 % пациентов с низкой мышечной массой [5]. При изучении композиционного состава тела у больных ревматическими заболеваниями в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой частота низкой мышечной массы у пациентов с РА составила 20,1% [3].

Значительный разброс результатов у разных авторов может быть обусловлен не только национальными особенностями и различными способами определения мышечной массы, но и отсутствием единого алгоритма для диагностики не только вторичной, но и первичной СП. Как показали K. Puš et al., согласованность между диагностическими критериями разных международных групп по изучению СП низкая: частота возрастзависимой СП в исследовании варьировала от 2,1% до 15,3%, причём только 0,6% участников были классифицированы как имевшие СП по всем восьми апробируемым критериям [6].

Генез вторичной СП у пациентов с РА весьма сложен и во многом связан с патогенезом основного заболевания. Так, при РА активируется синтез ряда провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 6, относящихся к «саркоактивным» факторам с отрицательным миотропным действием [7, 8]. Уменьшению мышечной массы также способствуют ограничение физической активности, терапия глюкокортикоидами (ГК) [9, 10, 11]. СП при РА не связана с возрастзависимыми изменениями, а рассматривается как осложнение основного заболевания и встречается у пациентов любого возраста.

Для оценки функционального статуса скелетных мышц в клинической практике применяют динамометрию кистей, тесты «Встань со стула» (ВСС) и «Встань и иди» (ВИИ), измерение скорости ходьбы на 4 метра, а также краткий комплекс тестов оценки физической формы (Short Physical Performance Battery, SPPB). Для определения массы скелетных мышц используют биоимпедансметрию или двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA), причём для диагностики СП важны показатели аппендикулярной мышечной массы (АММ), складывающейся из суммы массы мышц верхних и нижних конечностей.

Цель исследования: оценить функциональный статус скелетных мышц у пациенток с РА.

Материал и методы

Обследованы женщины 40-75 лет с достоверным РА, диагностированным в соответствии с критериями ACR/EULAR (2010), без асептических некрозов, эндопротезов крупных суставов и металлоконструкций, установленных при остеосинтезе или вертебропластике. Кон-

трольную группу составили лица, не имевшие ИВРЗ. В исследование включались женщины, подписавшие информированное согласие на участие и использование обезличенных данных для обработки и представления результатов в отчётах и специальной литературе. К критериям невключения относились сопутствующие заболевания, сопровождавшиеся тяжёлой органной патологией, например недостаточностью кровообращения IIБ-III ст., дыхательной недостаточностью II-III ст.; хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин; наличие эндокринопатий (сахарный диабет, гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз), ИВРЗ, кроме РА; диспансерное наблюдение онкологом или психиатром на момент скрининга. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и выполнено в рамках фундаментальной научной темы РК 125020501433-4.

Помимо стандартного клинического обследования, всем женщинам была проведена DXA (аппарат Lunar Prodigy, GE, США) по программе «Всё тело» для количественного определения АММ (кг), на основании которой рассчитывался аппендикулярный мышечный индекс (АМИ, кг/м²) – отношение АММ к росту в квадрате. Наличие саркопенического фенотипа состава тела определяли при АМИ <5,5 кг/м². Лабораторное обследование включало определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), С-реактивного белка (СРБ, мг/л), уровня витамина D (25(OH)D, нг/мл). Пациенткам с РА определяли индекс активности заболевания (Disease Activity Score, DAS 28).

Для оценки мышечной силы и физической работоспособности всем женщинам, включённым в исследование, проводили 1) динамометрию кистей с использованием цифрового кистевого динамометра «Мегеон-34090» в положении пациентки стоя и сидя за столом (кг), 2) тест ВСС (время 5-кратного вставания со стула без помощи рук (с), 3) тест ВИИ (время, необходимое для подъёма со стула, прохождения дистанции 3 м и возвращения в исходное положение (с), 4) определение скорости прохождения в обычном темпе дистанции 4 метра (м/с), 5) SPPB – оцениваемый в баллах комплекс из трёх тестов, включающий оценку равновесия, время ходьбы на 4 метра и время теста ВСС. Низкими результатами тестов считались следующие значения: динамометрия <16 кг, время выполнения тестов ВСС и ВИИ >15 и ≥20 секунд, соответственно, скорость ходьбы ≤0,8 м/с и общая оценка SPPB ≤8 баллов.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные в зависимости от соответствия закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова в модификации Лиллиефорса, представлены как среднее арифметическое (М) ± стандартное отклонение (СО) или медиана (Ме) и межквартильный размах ([Q25; Q75]). Качественные данные представлены как абсолютная и относительная частота (n, %). Сравнительный анализ выполнен с использованием U-теста Манна-Уитни. Результаты корреляционного анализа по Спирмену представлены коэффициентом корреляции r, логистического регрессионного анализа

отношением шансов (ОШ) и 95-процентным доверительным интервалом (95 % ДИ). При $p < 0,05$ говорили о статистической значимости.

Результаты и обсуждение

Обследованы 202 пациентки с РА и 133 женщины без ИВРЗ (контроль), группы не различались по среднему возрасту, доле женщин в постменопаузе и её продолжительности, по медианным показателям уровня витамина D в сыворотке крови и потреблению кальция с продуктами питания ($p > 0,05$). В контрольной группе отмечен значимо больший индекс массы тела (ИМТ) и доля лиц с ожирением по ИМТ. Лабораторные показатели, связанные с воспалением, ожидаемо были значимо выше у пациенток с РА по сравнению с контрольной группой. Группы практически

не различались по частоте сопутствующих заболеваний, только остеопороз встречался значимо чаще у женщин с РА (табл. 1). 105 (52,0%) пациенток с РА получали глюкокортикоиды, 169 (83,7%) – синтетические базисные противовоспалительные препараты, 61 (30,2%) – генно-инженерные биологические препараты.

У женщин с РА отмечены более низкие значения мышечной массы, как в абсолютных (АММ), так и в относительных (АМИ) показателях ($p < 0,001$ в обоих случаях) (табл. 1). АММ < 15 кг и АМИ $< 5,5$ кг/м² обнаружены у 58 (28,7%) и 39 (19,3%) пациенток с РА, соответственно, а среди лиц без ИВРЗ низкие показатели АММ и АМИ выявлены у 11 (8,3%) и 5 (3,8%) человек, соответственно ($p < 0,001$) (рис. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of the enrolled patients

Параметр	РА n=202	Контроль n=133	p
Возраст, лет, М±СО	59,3±9,1	61,1±8,1	0,101
ИМТ, кг/м ² , М±СО	26,7±5,2	27,9±5,3	0,034
ИМТ $< 18,0$ кг/м ² , n (%)	5 (2,5)	0	0,068
ИМТ 18,0-24,99 кг/м ² , n (%)	77 (38,1)	43 (32,3)	0,280
ИМТ 25,0-29,99 кг/м ² , n (%)	71 (35,1)	41 (30,8)	0,412
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	49 (24,3)	49 (36,8)	0,013
Женщин в постменопаузе, n (%)	173 (85,6)	117 (88,0)	0,339
Длительность постменопаузы, лет, М±СО	12,3±7,7	13,9±7,6	0,084
Сопутствующие заболевания, n (%)			
Гипертоническая болезнь	109 (54,0)	76 (57,1)	0,567
Ишемическая болезнь сердца	32 (15,8)	25 (18,8)	0,481
Цереброваскулярные болезни	23 (11,4)	21 (15,8)	0,243
Хроническая обструктивная болезнь легких	28 (13,9)	10 (7,5)	0,073
Язвенная болезнь	32 (15,8)	13 (9,8)	0,111
Желчекаменная болезнь	49 (24,3)	43 (32,3)	0,105
Мочекаменная болезнь	29 (14,4)	25 (18,8)	0,280
Остеопороз	75 (37,1)	31 (23,3)	0,008
Длительность РА, лет, Ме [Q25; Q75]	8,0 [4,0; 14,0]	-	-
СОЭ, мм/ч, Ме [Q25; Q75]	22 [13; 40]	11 [6; 13]	$< 0,001$
СРБ, мг/л, Ме [Q25; Q75]	5,6 [1,4; 17,7]	1,1 [0,7; 2,3]	$< 0,001$
DAS 28, балл, М±СО	5,1±1,2	-	-
Прием ГК > 3 мес, n (%)	105 (52,0)	-	-
Длительность приема ГК, лет, Ме [Q25; Q75]	3,0 [1,1; 8,0]	-	-
Прием БПВП, n (%)	169 (83,7)	-	-
Терапия ГИБП, n (%)	61 (30,2)	-	-
Уровень 25(ОН)D, нг/мл, Ме [Q25; Q75]	24,1 [18,0; 31,0]	26,5 [20,0; 31,6]	0,559
Суточное потребление кальция с пищей, мг, Ме [Q25; Q75]	613 [461; 834]	615 [465; 815]	0,917
АММ, кг, М±СО	16,7±2,9	18,5±2,8	$< 0,001$
АМИ, кг/м ² , М±СО	6,4±1,0	7,0±1,1	$< 0,001$

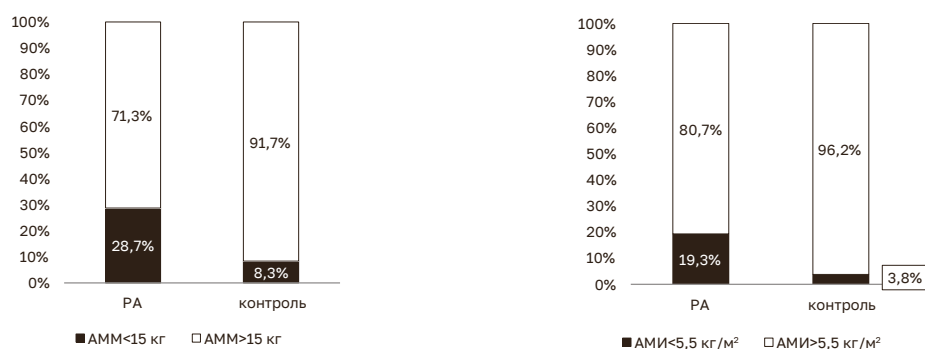


Рисунок 1. Частота низких показателей АММ (А) и АМИ (Б) у женщин с РА и в контрольной группе.

Figure 1. Frequency of low appendicular lean mass ALM (A) and low ALMI score (B) in women with RA and in the control group.

Определение функционального статуса скелетных мышц показало, что пациентки с РА значимо хуже выполняли все тесты оценки мышечной силы и физической работоспособности, чем лица в контрольной группе. Высокая значимость различий ($p < 0,001$) установлена для показателей кистевой динамометрии как в положении стоя, так и в положении сидя, времени выполнения теста ВСС и общему баллу SPPB, а также по количеству лиц, показавших низкие результаты при выполнении этих тестов (табл. 2).

Для определения ассоциации между функциональным состоянием скелетных мышц и мышечной массой у больных РА был проведён корреляционный анализ, который показал прямую взаимосвязь результатов динамометрии в положении стоя с АММ и АМИ. Также были установлены значимые негативные ассоциации между силой кистевого хвата и величиной СОЭ, СРБ и DAS 28, между функциональным статусом по SPPB и СРБ. Выявлена позитивная корреляция между временем выполнения теста ВСС и DAS 28 (табл. 3).

Для выявления взаимосвязи между функциональным статусом, показателями мышечной массы и клинико-лабораторными параметрами проведён логистический регрессионный анализ. Была выявлена взаимосвязь низкой силы кистевого хвата с показателями активности заболевания – СРБ (ОШ 1,04; 95 % ДИ 1,01-1,07, $p=0,018$), DAS 28 (ОШ 1,66; 95 % ДИ 1,21-2,28, $p=0,002$) и степенью активности по DAS 28 (ОШ 1,99, 95 % ДИ 1,12-3,56, $p=0,020$); с мышечной массой – АММ (ОШ 0,84; 95 % ДИ 0,75-0,94, $p=0,003$), АМИ (ОШ 0,65; 95 % ДИ 0,48-0,89, $p=0,007$); с клиническими признаками – стадией РА (ОШ 2,64, 95 % ДИ 1,28-5,43, $p=0,009$), наличием эрозивного артрита (ОШ 4,75, 95 % ДИ 1,99-11,36, $p=0,001$), рентгенологической стадией (ОШ 2,26, 95 % ДИ 1,26-4,04, $p=0,007$), функциональным классом (ОШ 8,07, 95 % ДИ 2,22-29,36, $p=0,002$). Сила мышц нижних конечностей ассоциировалась с показателями DAS 28 (ОШ 1,66, 95 % ДИ 1,24-2,22, $p=0,001$) и степенью активности РА по DAS 28 (ОШ 2,11, 95 % ДИ 1,24-3,60, $p=0,006$), а также с приёмом ингибиторов протонной помпы (ОШ=3,56, 95 % ДИ 1,85-6,84, $p<0,001$).

Таблица 2

Функциональный статус скелетных мышц у больных с РА

Table 2

Functional status of skeletal muscles in patients with RA

Параметр	РА n=202	Контроль n=133	p
кистевая динамометрия			
справа, кг, М±СО			
стоя	13,0±6,9	22,8±7,8	<0,001
<16 кг, n (%)	135 (66,8)	20 (15,0)	<0,001
сидя	11,9±7,3	24,3±7,8	<0,001
<16 кг, n (%)	152 (75,2)	21 (15,8)	<0,001
слева, кг, Ме [Q25; Q75]			
стоя	12,3±6,8	20,6±7,1	<0,001
<16 кг, n (%)	143 (70,8)	23 (17,3)	<0,001
сидя	11,4±7,1	22,6±6,4	<0,001
<16 кг, n (%)	154 (76,2)	13 (9,8)	<0,001
тест ВСС, с, Ме [Q25; Q75]	16,2 [13,4; 21,1]	13,0 [9,6; 19,5]	<0,001
тест не выполнен или >15 с, n (%)	124 (61,4)	50 (37,6)	<0,001
тест ВИИ, с, Ме [Q25; Q75]	9,6 [7,9; 13,4]	8,7 [7,1; 10,2]	0,021
≥20 с, n (%)	8 (4,0)	0	0,024
скорость ходьбы, м/с, М±СО	0,83±0,30	0,99±0,28	0,009
≤0,8 м/с, n (%)	92 (45,5)	46 (34,6)	0,046
SPPB, балл, Ме [Q25; Q75]	9 [7; 10]	11 [9; 12]	<0,001
≤8 баллов, n (%)	80 (39,6)	14 (10,5)	<0,001

Таблица 3

Корреляции между функциональным статусом скелетных мышц, мышечной массой и показателями активности РА

Table 3

Correlations between the functional status of skeletal muscles, lean mass and RA activity parameters

Показатели	АММ	АМИ	СОЭ	СРБ	DAS 28
Динамометрия справа					
стоя	$r=0,24$; $p=0,001$	$r=0,21$; $p=0,003$	$r=-0,19$; $p=0,008$	$r=-0,30$; $p<0,001$	$r=-0,28$; $p<0,001$
сидя	$r=0,16$; $p=0,070$	$r=0,08$; $p=0,353$	$r=-0,22$; $p=0,012$	$r=-0,30$; $p=0,001$	$r=-0,30$; $p=0,001$
Динамометрия слева					
стоя	$r=0,23$; $p=0,001$	$r=0,17$; $p=0,018$	$r=-0,12$; $p=0,094$	$r=-0,27$; $p<0,001$	$r=-0,29$; $p<0,001$
сидя	$r=0,15$; $p=0,082$	$r=0,05$; $p=0,605$	$r=-0,14$; $p=0,117$	$r=-0,23$; $p=0,011$	$r=-0,30$; $p=0,001$
Тест ВСС	$r=0,08$; $p=0,269$	$r=0,12$; $p=0,091$	$r=0,05$; $p=0,544$	$r=0,13$; $p=0,076$	$r=0,19$; $p=0,012$
Тест ВИИ	$r=0,17$; $p=0,057$	$r=0,16$; $p=0,063$	$r=-0,01$; $p=0,255$	$r=0,13$; $p=0,146$	$r=0,06$; $p=0,481$
Скорость ходьбы	$r=0,02$; $p=0,774$	$r=-0,09$; $p=0,259$	$r=-0,07$; $p=0,408$	$r=-0,08$; $p=0,352$	$r=-0,06$; $p=0,484$
SPPB	$r=-0,06$; $p=0,442$	$r=-0,13$; $p=0,104$	$r=-0,01$; $p=0,255$	$r=-0,18$; $p=0,030$	$r=-0,20$; $p=0,017$

Связи между низкой мышечной массой и функциональным статусом скелетных мышц с сопутствующими заболеваниями выявлено не было.

В многофакторный анализ были включены показатели, продемонстрировавшие значимую связь в однофакторной регрессии и не коррелировавшие между собой (табл. 4). Вероятность низкой силы мышц верхних конечностей повышалась с увеличением DAS 28, наличием эрозивного артрита и низкой мышечной массы, оценённой по АМИ. Вероятность низкой силы мышц нижних конечностей повышалась при увеличении активности РА по DAS 28 (табл. 4).

Проведённое исследование показало, что функциональный статус скелетных мышц у больных с РА значительно уступает функциональному статусу у лиц без ИВРЗ, сопоставимых по возрасту. Инструментальное определение массы мышц показало, что частота низких АММ и АМИ у пациенток с РА в 3,5 раза и 5,1 раз превосходила соответствующие величины у женщин контрольной группы ($p < 0,001$). Сходные данные представлены и в работах зарубежных авторов. Так, M.L. Brance et al. показали значимые различия по частоте низкой мышечной массы у больных РА по сравнению с контрольной группой. Интересно, что эти различия были выявлены при сравнении групп без деления обследованных лиц по полу и отдельно у женщин, в то время как у мужчин с РА и без РА показатели общей мышечной массы и АМИ не различались ($p > 0,05$) [12].

В исследование «случай – контроль», проведённом S.A. Turk et al. были включены 317 пациентов с ранним артритом, 84 % из которых соответствовали критериям диагноза РА, и 1268 человек без ИВРЗ вошли в контрольную группу. Средняя длительность заболевания в обследованной группе составила 7 месяцев, но частота саркопенического фенотипа превосходила таковую в контрольной группе почти в 4 раза у женщин и более, чем в 5 раз, у мужчин ($p < 0,05$) [13]. В то же время корейские исследователи не выявили разницы в частоте саркопенического фенотипа, определяемого с помощью DXA, у лиц с РА и без него (20,5% и 19,3% соответственно). Однако в отличие от нашего исследования в этой работе не было ограничений по сопутствующей патологии и её тяжести. Авторы сделали выводы, что у пациентов с РА низкая мышечная масса связана с сопутствующими заболеваниями, причём хроническая обструктивная болезнь лёгких повышала риск СП у больных РА в 18,8 раза, перенесённый гепатит В – в 8,7 раза, дислипидемия – в 3,1 раза, ожирение – в 2,6 раза и сахарный диабет

– в 2,1 раза [14]. Вероятно, что более жёсткие критерии включения и невключения в наше исследование позволили нивелировать связь других заболеваний с развитием саркопенического фенотипа.

Алгоритм диагностики первичной СП, предложенный Европейской рабочей группой по изучению СП у пожилых людей в 2018 г., предполагает ассоциацию между сниженной силой мышц и низкой мышечной массой [15]. Однако при РА эта связь не столь очевидна, и снижение как силы, так и массы скелетных мышц может зависеть от активности заболевания и его клинической симптоматики. Так, у пациенток, обследованных нами, показана значимая независимая ассоциация низкой мышечной силы верхних и нижних конечностей с DAS 28 и наличием эрозивного артрита. В ряде исследований у больных РА также отмечалась связь низкой мышечной массы с активностью РА и клиническими симптомами. Например, Y. Velarde-Mejía et al. установили связь низкой АММ с более тяжёлым суставным поражением, характеризовавшимся большим количеством эрозий, выраженностью сужения суставной щели и общим счетом по Шарпу [16]. A. Ngeuleu et al. также обнаружили ассоциацию между наличием костных эрозий у пациентов с РА и СП. По ряду показателей активности заболевания (СОЭ, DAS 28-СОЭ, DAS28-СРБ, индексы SDAI и CDAI) различия выявлены только у лиц мужского пола с РА в зависимости от наличия СП, а у женщин такой взаимосвязи выявлено не было [17]. M. Torii et al. изучали распространенность и факторы, связанные с СП у японских пациентов с РА. Наряду со значительной частотой СП (37,1 %) авторы продемонстрировали прямую значимую связь между ее наличием с длительностью заболевания и стадией РА [5].

В исследовании хорватских авторов у женщин с РА выявлена связь силы кистевого хвата со степенью активности заболевания по DAS 28 ($p = 0,002$), в то же время у мужчин с разной степенью активности РА сила кистевого хвата не различалась ($p > 0,05$). У женщин с РА показаны негативные значимые ассоциации между мышечной силой и значениями СОЭ, СРБ и DAS 28, а также с числом болезненных и припухших суставов [18]. Эти данные соотносятся с полученными нами результатами.

T.I. Uutela et al. провели оценку работоспособности скелетных мышц с помощью комплексного теста (Muscle Performance Composite Score, MPCS), включавшего кистевую динамометрию в положении сидя, жим гантелей одной рукой, повторные приседания и тестирование силы мышц сгибателей и разгибателей туловища. Снижение MPCS ассоциировалось с увеличением степени активности РА по

Таблица 4

Факторы, влияющие на мышечную силу у женщин с РА (множественная логистическая регрессия)

Table 4

Factors affecting the muscle strength in women with RA (multivariate logistic regression)

Показатели	Кистевая динамометрия		Тест ВСС	
	ОШ (95 % ДИ)	p	ОШ (95 % ДИ)	p
СРБ	1,00 (0,97-1,03)	0,830	0,99 (0,97-1,01)	0,401
DAS 28	1,65 (1,04-2,62)	0,035	1,93 (1,29-2,88)	0,001
Эрозивный артрит	3,78 (1,50-9,48)	0,005	0,63 (0,24-1,62)	0,331
АМИ	0,64 (0,43-0,95)	0,029	1,15 (0,81-1,63)	0,428

DAS 28 ($p < 0,001$) после корректировки по возрасту, полу, длительности РА и ИМТ [19]. Сходные данные были получены при исследовании другой этнической группы: в Египте S. Mahran et al. обследовали 50 пациентов с РА и установили значимую корреляцию между результатами тестов оценки мышечной силы и показателями DAS 28 [20].

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что низкие показатели мышечной массы и функционального статуса скелетных мышц у пациенток с РА встречались значимо чаще, чем у лиц без ИВРЗ. На функциональный статус пациентов с РА влияли активность заболевания, оценённая по DAS 28, наличие эрозивного артрита и состояние аппендикулярной мышечной массы.

Литература / References

1. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Клинические рекомендации Ревматоидный артрит, 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3
2. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Демин НВ, Феклистов АЮ, Насонов ЕЛ. Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия». *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):310-315. [Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Demin NV, Feklistov AY, Nasonov EL. The risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis: results of the program «Osteoscreening Russia». *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):310-315. (In Russian) DOI: 10.14412/1995-4484-2018-310-315]
3. Сорокина АО, Демин НВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ, Феклистов АЮ. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-494. [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV, Feklistov AY. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-494. (In Russian) DOI: 10.47360/1995-4484-2022-487-494]
4. Baker JF, Giles JT, Weber D, George MD, Leonard MB, Zemel BS, Long J, Katz P. Sarcopenic obesity in rheumatoid arthritis: prevalence and impact on physical functioning. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2022;30(6):2285-2294. DOI: 10.1093/rheumatology/keab710
5. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, Uozumi R, Hamaguchi M, Terao C, Yamamoto W, Uda M, Nin K, Morita S, Arai H, Mimori T. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2019;29(4):589-595. DOI:10.1080/14397595.2018.1510565
6. Puš K, Pišot S, Marušič U, Peskar M, Teraž K, Kalc M, Blažun Vošner H, Kokol P, Završnik J, Šimunič B. Prevalence of Sarcopenia Among Slovenian Older Adults and Associated Risk Factors. *Zdravstveno Varstvo*. 2025;64(2):103-111. DOI:10.2478/sjph-2025-0013
7. Tylutka A, Walas Ł, Zembron-Lacny A. Level of IL-6, TNF, and IL-1 β and age-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024;(15):1330386. DOI:10.3389/fimmu.2024.1330386
8. Lozada-Mellado M, Llorente L, Hinojosa-Azaola A, Ogata-Medel M, Valdez-Echeverría RD, Lira-Reyes AR, Castillo-Martínez L. Inflammatory profile in patients with rheumatoid arthritis and sarcopenia. *Clinical Rheumatology*. 2024;43(6):1865-1870. DOI:10.1007/s10067-024-06974-9
9. Sánchez-Sánchez JL, Mañas A, García-García FJ, Ara I, Carnicero JA, Walter S, Rodríguez-Mañas L. Sedentary behaviour, physical activity, and sarcopenia among older adults in the TSHA: isotemporal substitution model. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2019;10(1):188-198. DOI:10.1002/jcsm.12369
10. Lukovic S, Baralic M, Tomonjic N, Mihailovic J, Neskovic A, Sestakov MV, Pavlovic I, Barac B, Zivanovic Radnic T, Ostojic P. Do Patients with Rheumatoid Arthritis Have an (In)Adequate Level of Physical Activity? A Latent Class Analysis Approach. *Life (Basel)*. 2024;14(12):1600. DOI:10.3390/life14121600
11. Lee MK, Jeong HH, Kim MJ, Ryu H, Baek J, Lee B. Nutrients against Glucocorticoid-Induced Muscle Atrophy. *Foods*. 2022;11(5):687. DOI:10.3390/foods11050687
12. Brance ML, Di Gregorio S, Pons-Estel BA, Quagliato NJ, Jorfen M, Berbotto G, Cortese N, Raggio JC, Palatnik M, Chavero I, Soldano J, Wong R, Del Rio L, Sánchez A, Brun LR. Prevalence of Sarcopenia and Whole-Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2021;27(6S):S153-S160. DOI:10.1097/RHU.0000000000001549
13. Turk SA, van Schaardenburg D, Boers M, de Boer S, Fokker C, Lems WF, Nurmohamed MT. An unfavorable body composition is common in early arthritis patients: A case control study. *PloS One*. 2018;13(3):e0193377. DOI:10.1371/journal.pone.0193377
14. Shin A, Choi SR, Han M, Ha YJ, Lee YJ, Lee EB, Kang EH. Association between sarcopenia defined as low lean mass by dual-energy X-ray absorptiometry and comorbidities of rheumatoid arthritis: Results of a nationwide cross-sectional health examination. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2022;57:152090. DOI:10.1016/j.semarthrit.2022.152090
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, Schneider SM, Sieber CC, Topinkova E, Vandewoude M, Visser M, Zamboni M Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWG-SOP2), and the Extended Group for EWG-SOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI:10.1093/ageing/afy169
16. Velarde-Mejía Y, Gamboa-Cárdenas R, Ugarte-Gil MF, Pimentel-Quiroz VR, Reátegui-Sokolova C, Rodríguez-Bellido Z, Perich-Campos RA, Pastor-Asurza C, Alarcón GS. Joint Damage and Low Lean Body Mass in a Cohort of Peruvian Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2024;30(6):251-254. DOI:10.1097/RHU.0000000000002115
17. Ngeuleu A, Allali F, Medrara L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatology International*. 2017;37(6):1015-1020. DOI:10.1007/s00296-017-3665-x
18. Radić M, Vlák I, Vučković M, Rendulić Slivar S, Kadojić M, Stamenković D, Bobek D, Radić J, Gelemanović A, Belančić A, Bešić E, Vlák T. Disease Activity, Inflammation Markers, and Quality of Life Are Associated with Muscle Strength in Croatian Rheumatoid Arthritis Patients-A National-Based Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2024;60(9):1406. DOI:10.3390/medicina60091406
19. Uutela TI, Kautiainen HJ, Häkkinen AH. Decreasing muscle performance associated with increasing disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0194917. DOI:10.1371/journal.pone.0194917
20. Mahran S, Fathi N, Seddek M, Goma SH. Physical Ability and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: A Brief Comparison. *Aktuelle Rheumatologie*. 2021;(46):88-96. DOI: 10.1055/a-1224-3540

Сведения об авторах

Добровольская Ольга Валерьевна, к.м.н., научный сотрудник; Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А; тел.: +7(495)1092910 доб.28-03; e-mail: olgavdobr@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Козырева Мария Витальевна, младший научный сотрудник; Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А; тел.: +7(495)1092910 доб.28-03; e-mail: doginya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0560-3495>

Сорокина Арина Олеговна, младший научный сотрудник; Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А; тел.: +7(495)1092910 доб.28-03; e-mail: ari1903@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Торопцова Наталья Владимировна, заведующий лабораторией; Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д.34А; тел.: +7(495)1092910 доб.28-01; e-mail: torop@irramn.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Author information

Olga V. Dobrovolskaya, Cand.Med.Sci. researcher; V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Address: 34A, Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 115522; Phone: +7(495)1092910#28-03; e-mail: olgavdobr@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2809-0197>

Maria V. Kozyreva, junior researcher; V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Address: 34A, Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 115522; Phone: +7(495)1092910#28-03; e-mail: doginya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0560-3495>

Arina O. Sorokina, junior researcher; V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Address: 34A, Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 115522; Phone: +7(495)1092910#28-03; e-mail: ari1903@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8155-6101>

Natalia V. Toroptsova, Dr.Med.Sci., Head of osteoporosis department; V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Address: 34A, Kashirskoye shosse, Moscow, Russian Federation, 115522; Phone: +7(495)1092910#28-01; e-mail: torop@irramn.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4739-4302>

Дата поступления: 24.04.2025

Дата рецензирования: 31.08.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 24 April 2025

Revision Received 31 August 2025

Accepted 07 October 2025

© АНМУТ В.С., ОМЕЛЬЧЕНКО В.О., КОРОЛЕВ М.А.

УДК 616.72

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-41-46

Особенности клинического течения ревматоидного артрита у пациентов, позитивных по антителам к цитруллинированному виментину

В.С. Анмут, В.О. Омельченко, М.А. Королев

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск 630117, Российская Федерация

Цель исследования. Проанализировать особенности клинического течения и ответ на терапию ревматоидного артрита у пациентов, позитивных по антителам к цитруллинированному виментину.

Материал и методы. В исследование были включены 52 пациента, проходившие лечение в отделении ревматологии НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН. Диагноз верифицирован на основании критериев ACR/EULAR 2010 года или на основании критериев ACR 1987г. Выделены две группы пациентов: анти-MCV-позитивные и анти-MCV-негативные, которые были сопоставимы по объёму патогенетической терапии. Оценивался характер дебюта и течения заболевания, активность РА (по индексу DAS28), ответ на терапию.

Результаты. Показана более высокая активность РА по индексу DAS28-СРБ анти-MCV-позитивных пациентов ($p < 0,05$), сравнимых по объёму патогенетической терапии. Анти-MCV-позитивные пациенты демонстрировали лучшую динамику снижения активности заболевания в сравнении с MCV-позитивными. В когорте D2T-пациентов превалировали MCV-позитивные пациенты. Пациенты с D2T-РА характеризовались наличием высокого уровня антител к MCV ($p < 0,05$).

Заключение. Феномен MCV-позитивности ассоциирован с более высокой активностью заболевания. Пациенты, позитивные по анти-MCV, характеризуются лучшей динамикой снижения активности заболевания после начала лечения по сравнению с пациентами, негативными по анти-MCV, что связано с более активной терапевтической тактикой. Высокий уровень антител к MCV ассоциирован с тяжёлым к лечению ревматоидным артритом, чего не было продемонстрировано в отношении АЦЦП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунное заболевание, серопозитивность, антитела к цитруллинированному виментину, АЦЦП, сложный к лечению, ответ на терапию.

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

Для цитирования: Анмут ВС, Омельченко ВО, Королев МА. Особенности клинического течения ревматоидного артрита у пациентов, позитивных по антителам к цитруллинированному виментину. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):41-46. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-41-46

Features of the clinical course of rheumatoid arthritis in patients positive for antibodies to mutated citrullinated vimentin

V.S. Anmut, V.O. Omelchenko, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk 630117, Russian Federation

The aim of the research. To analyse the features of the clinical course and response to therapy of rheumatoid arthritis in patients positive for anti-mutated citrullinated vimentin antibodies.

Material and methods. The study included 52 patients treated in the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS). The diagnosis was verified based on the ACR/EULAR 2010 criteria or the ACR 1987 criteria. Two groups of patients were identified: anti-MCV-positive and anti-MCV-negative, which were comparable in terms of the volume of pathogenetic therapy. The patterns of the disease onset, disease course, RA activity (according to the DAS28 index) and response to therapy were assessed.

Results. Higher RA activity according to the DAS28-CRP index has been shown in anti-MCV-positive patients ($p < 0.05$) comparable in the volume of pathogenetic therapy. Anti-MCV-positive patients demonstrated better dynamics of disease activity reduction compared to MCV-positive patients. MCV-positive patients prevailed in the D2T cohort. Patients with D2T-RA were characterised by the presence of high levels of anti-MCV antibodies ($p < 0.05$).

Conclusion. The phenomenon of MCV-positivity is associated with higher disease activity. Anti-MCV-positive patients are characterised by better dynamics of disease activity reduction after the start of treatment compared to anti-MCV-negative patients due to more active therapeutic tactics. High levels of anti-MCV antibodies are associated with difficult-to-treat rheumatoid arthritis which has not been demonstrated in relation to ACPA.

Key words: rheumatoid arthritis, autoimmune disease, seropositivity, anti-mutated citrullinated vimentin antibodies, ACPA, difficult to treat, response to therapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Anmut VS, Omelchenko VO, Korolev MA. Features of the clinical course of rheumatoid arthritis in patients positive for antibodies to mutated citrullinated vimentin. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):41-46. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-41-46

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. РА – одно из заболеваний, характеризующееся выработкой аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ). РФ обычно используется в диагностических целях у пациентов с подозрением на РА, однако присутствует только у 70-80% пациентов с РА и может быть неспецифичным [2]. Высокоспецифичными и чувствительными маркерами заболевания являются антитела к цитруллинированным белкам. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – главный представитель таких антител – присутствуют примерно у 1-3% населения в целом и редко встречаются при других воспалительных заболеваниях. У пациентов с РА АЦЦП могут быть обнаружены за несколько месяцев или лет до начала клинических проявлений. В случае наличия АЦЦП, особенно при высоких титрах, риск развития РА может достигать 90-95% [3], при этом у АЦЦП-позитивных пациентов, по данным некоторых авторов, воспалительные изменения суставов и системные проявления заболевания встречались чаще, чем у АЦЦП-негативных [4]. АЦЦП-позитивный РА составляет примерно две трети всех случаев с РА [5]. В некоторых исследованиях эти аутоантитела классифицировались как специфичные и уникальные для РА, однако позже они были обнаружены при других аутоиммунных заболеваниях, таких как псориазический артрит, СКВ и ювенильный идиопатический артрит. АЦЦП и РФ являются диагностическими маркерами при РА и входят в классификационные критерии ACR/EULAR 2010г.

РА считается полигенным заболеванием, при котором сочетание генетических факторов и факторов окружающей среды приводит к цитруллинированию белков. Важной особенностью РА является не только существование цитруллинированных белков, но и способность вызывать аутоиммунный ответ на эту посттрансляционную модификацию [6].

Виментин – белок семейства промежуточных филаментов, экспрессирующийся во всех мезенхимальных клетках. Виментин играет ключевую роль в физиологии клетки, клеточных взаимодействиях и функционировании иммунной системы. Посттрансляционно модифицированные и нативные формы виментина участвуют в патогенезе воспаления и многих аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, саркоидоза, системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, болезни Крона, анкилозирующего спондилоартрита и идиопатического фиброза лёгких [7]. Модификации белка приводят к образованию антигенных эпитопов и, как следствие, к синтезу

антител. Виментин может подвергаться цитруллинированию с образованием антител против него. Цитруллинированная, карбамилированная и ацетилованная формы виментина участвуют в патогенезе РА, а антитела к ним служат диагностическим маркером заболевания. При этом на сегодняшний день в клинических рекомендациях по диагностике и лечению РА отражено только исследование антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), в то время как антитела к цитруллинированному виментину (АМЦВ) часто определяются у пациентов с РА, в том числе и негативных по АЦЦП [8]. Предполагается, что АМЦВ могут являться не только диагностическим, но и прогностическим маркером активности заболевания, а также маркером различного уровня ответа на БПВП/ГИВП, однако данные об их взаимосвязи на сегодняшний день противоречивы.

В исследовании Liming Tan et al. изучалась роль АМЦВ в диагностике РА. Показано, что уровни АМЦВ в сыворотке при РА были выше, чем у контрольной группы пациентов с другими заболеваниями (СКВ, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит) и здоровой контрольной группы, что, по мнению авторов, говорит о том, что АМЦВ являются идеальным показателем для диагностики РА [9]. Метаанализ 2010 года, включавший 14 исследований, в которых проводилось сравнение диагностического потенциала АМЦВ и АЦЦП, показал, что между этими двумя группами антител нет разницы. Авторы полагают, что АМЦВ могут представлять собой тест второй линии, используемый у пациентов с подозрением на РА, но отрицательных по АЦЦП и РФ [10]. Однако неясной остаётся роль АМЦВ как потенциального биомаркера клинического, рентгенологического прогрессирования РА, а также маркера уровня ответа на патогенетическую терапию.

В исследовании С.Т. Chen et al. изучалась роль АМЦВ в рентгенологической прогрессии РА. По сравнению с АМЦВ-негативными пациентами АМЦВ-позитивные пациенты имели более высокую активность заболевания по DAS28-СРБ, больше функциональных нарушений и большую стадию рентген-прогрессии, рассчитанную по модифицированному общему индексу Шарпа в модификации ван дер Хейде (mTSS). Через год наблюдения у 66 пациентов с РА (30,0%) развилось рентгенологическое прогрессирование, процент которого был значительно выше в группе пациентов с положительными АМЦВ, чем в группе с отрицательными АМЦВ. Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что АМЦВ-позитивность на исходном уровне была независимым фактором риска рентгенологического прогрессирования в течение 1 года [11].

Ревматоидный артрит связан с потерей костной массы и риском остеопоротических переломов, что опосредовано воспалением и аутоиммунными процессами [12]. Многие исследования показали, что антитела против цитруллинированных белков способны отражать потерю костной массы посредством

нескольких механизмов. Исследование, проведённое в Индонезии, было направлено на определение взаимосвязи между уровнем АМЦВ и потерей костной массы, выраженной в уровне С-концевого сшивающего телопептида коллагена 1 типа (СТХ-1) и N-концевого пропептида проколлагена 1 типа (P1NP) у пациентов с ревматоидным артритом в стадии ремиссии или низкой активности заболевания. Было показано, что корреляции между уровнями АМЦВ и СТХ-1 не было, а между АМЦВ и P1NP наблюдалась умеренная отрицательная корреляция [13].

Накопленные данные о АМЦВ свидетельствуют о том, что они играют важную роль в патогенезе РА. Показано, что в клинической практике АМЦВ могут использоваться в качестве диагностического маркера, однако вопрос об участии АМЦВ в клиническом течении заболевания в данный момент недостаточно изучен.

Таким образом, целью настоящего исследования является анализ особенностей клинического течения и ответа на терапию ревматоидного артрита у пациентов, позитивных по антителам к цитруллинированному виментину.

Материал и методы

Настоящее исследование является ретроспективным когортным и представляет собой анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных. В исследование было включено 52 пациента с ревматоидным артритом в возрасте от 29 до 82 лет (медиана 58 лет), проходивших лечение в отделении ревматологии НИИКЭЛ с 2022 по 2025гг. или проходящих лечение амбулаторно при условии регулярного наблюдения. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ-ИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН (тема FWNR-2023-0009). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование одобрено ЛЭК НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ

СО РАН (протокол № 183 от 11.08.2023). Забор крови и исследования проводили после получения письменного информированного согласия пациентов. Основные сведения о пациентах представлены в таблице 1.

Среди включённых в исследование больных преобладали женщины (5,5 к 1) среднего возраста. Медиана стажа заболевания составила 12,5 лет. Большинство пациентов имели II и III рентгенологические стадии заболевания. Большинство пациентов были позитивны по РФ и АЦЦП (85% и 87% пациентов, соответственно). Стоит отметить, что в группе АМЦВ-позитивных пациентов все пациенты были АЦЦП-позитивные. Визуализация иммунологической характеристики пациентов представлена на Рисунке 1.

Определение концентрации АМЦВ в сыворотке крови проводили методом ИФА. Граница нормы для АМЦВ составляла 20 ЕД/мл. При анализе имеющейся выборки

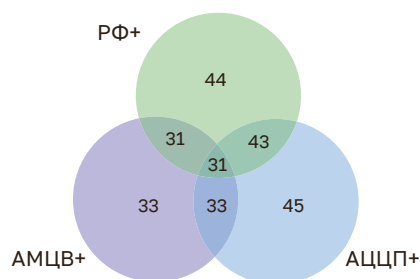


Рисунок 1. Иммунологическая характеристика пациентов (числа соответствуют количеству пациентов, позитивных по РФ, АЦЦП и АМЦВ либо двум или трём типам антител).

Figure 1. Immunological characteristics of the patients (numbers correspond to the number of patients positive for RF, ACPA and anti-MCV or two or three types of antibodies).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Table 1

Characteristics of the patients

Характеристика пациентов (n=52)	Показатель
Возраст (Me [IQR])	58 [47 – 67]
Пол	М=8 (15%) Ж=44 (85%)
Стаж болезни (Me [IQR])	12,5 [7 – 20]
Возраст дебюта (Me [IQR])	42 [31 – 55]
Серопозитивность, n	РФ-позитивные: 44 (85%) РФ-негативные: 8 (15%)
АЦЦП-позитивность, n	АЦЦП-позитивные: 45 (87%) АЦЦП-негативные: 7 (13%)
АМЦВ-позитивность, n	АМЦВ-позитивные: 33 (63%) АМЦВ-негативные: 19 (37%)
Рентгенологическая стадия, n	
- I	2 (4%)
- II	26 (50%)
- III	22 (42%)
- IV	2 (4%)

пациентов было показано, что большая часть значений уровня АМЦВ лежит в диапазоне от 0 до 100 ЕД/мл (31 пациент). Таким образом, условно выделены высокопозитивные (>100 ЕД/мл), низкопозитивные (20-100 ЕД/мл) и негативные (≤ 20 ЕД/мл) уровни антител. Визуализация полученных данных представлена на рисунке 2.

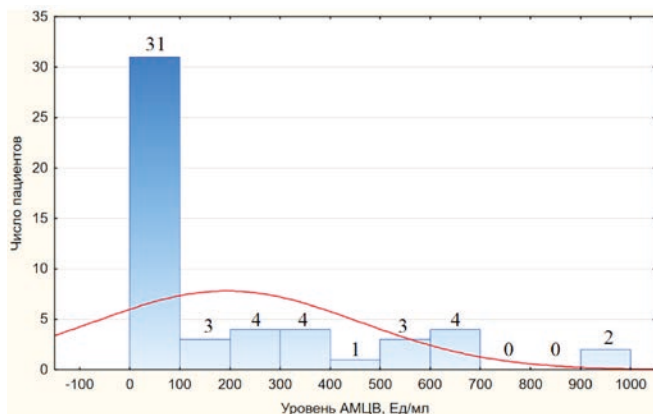


Рисунок 2. Распределение пациентов по уровням АМЦВ.

Figure 2. Distribution of the patients by anti-MCV levels.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Statistica 10.0 и GraphPad 8.0 с использованием методов описательной и непараметрической статистики. Описательная статистика представлена в виде значений медианы и интерквартильного диапазона. Для сравнения качественных показателей использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Для сравнения парных зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона, для сравнения парных независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми результатами были приняты данные с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследовании были проанализированы клинические данные пациентов позитивных и негативных по АМЦВ. АМЦВ-позитивные пациенты характеризовались большим числом поражённых суставов по сравнению с АМЦВ-негативными. Других различий в клинических характеристиках заболевания – возраст дебюта, тип поражённых суставов, наличие и частота системных проявлений (ревматоидные узелки, синдром Шегрена) – выявлено не было. Далее была проанализирована активность заболевания при первом визите, а также через 6 месяцев наблюдения после начала терапии. Было показано, что АМЦВ-позитивные пациенты имеют более высокую активность заболевания по индексу DAS28-СРБ на первом визите ($p=0,003$); при этом обе группы пациентов получали сопоставимую патогенетическую терапию в начале наблюдения – среди АМЦВ-негативных пациентов БПВТ получали 84%, ГИБП получали 10%; среди АМЦВ-позитивных пациентов БПВТ получали 79%, ГИБП получали 6%. Показано, что АМЦВ-позитивные пациенты характеризуются лучшей динамикой снижения активности заболевания по сравнению с АМЦВ-негативными. Данные представлены в таблице 2.

Были проанализированы концентрации АМЦВ в обеих выборках. Медианный уровень АМЦВ в группе АМЦВ-позитивных пациентов составил 204,01 Ед/мл, при этом высокопозитивный уровень АМЦВ выявлен у 21 (40,4%), низкопозитивный – у 12 (23%). Негативный уровень АМЦВ выявлен у 19 (36,6 %) пациентов.

Отдельно были проанализированы данные пациентов в отношении сложного к лечению ревматоидного артрита (D2T-РА), который согласно критериям EULAR подразумевает наличие 3 условий: (1) лечение в соответствии с рекомендациями EULAR и неэффективность ≥ 2 ГИБП/синтетических БПВП после неэффективности БПВП (если нет противопоказаний); (2) наличие по крайней мере одного из следующих факторов: по крайней мере умеренная активность заболевания; признаки и/или симптомы, указывающие на активное заболевание; невозможность постепенного снижения дозы глюкокортикоидов; быстрое рентгенологическое прогрессирование; симптомы РА, вызывающие снижение качества жизни; и (3) ревматолог и/или пациент считают лечение признаков и/или симптомов проблематичным.

При сравнении доли АМЦВ-позитивных пациентов в группе D2T-РА и группе с хорошим ответом на терапию не выявлено статистически значимой разницы ($p=0,124$), однако при сравнении титров АМЦВ между этими группами обнаружен статистически значимый более высокий уровень АМЦВ у пациентов с D2T-РА ($p=0,039$). В то же время частота АЦЦП-позитивности и уровни АЦЦП не различались статистически значимо между группами ($p=0,912$ и $p=0,530$, соответственно). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 2

Активность РА в динамике, DAS28-СРБ

Table 2

RA activity dynamics, DAS28-CRP

Характеристика пациентов	DAS28-СРБ при первом визите (Me [IQR])	DAS28-СРБ через 6 месяцев (Me [IQR])	p
АМЦВ-позитивные	4,83 [4,36 – 5,59]	3,32 [2,53 – 4,51]	$p=0,003$
АМЦВ-негативные	4,34 [3,57 – 5,91]	4,18 [3,38 – 4,72]	$p=0,060$

Данные пациентов в когортах D2T-РА и РА с хорошим ответом на терапию

Table 3

Patient data in the D2T-RA cohort and the cohort of RA with good response to therapy

Показатели	D2T-РА, n=8	Пациенты с хорошим ответом на терапию, n=44	p
АМЦВ-позитивные пациенты, n	7 (87,5%)	26 (59,1%)	p=0,124
Концентрация АМЦВ (Ме [IQR]), Ед/мл	306,03 [81,88 – 482,86]	28,74 [9,05 – 222,23]	p=0,039
АЦЦП-позитивные пациенты, n	7 (87,5%)	37 (84,1%)	p=0,912
Концентрация АЦЦП (Ме [IQR]), Ед/мл	200 [54 – 485]	152 [27,4 – 200]	p=0,530

В настоящий момент существуют данные о потенциальной возможности диагностики РА с помощью определения АМЦВ-позитивности, однако роли АМЦВ в клиническом течении заболевания уделено меньше внимания. В нашей работе были получены данные о различных клинических значениях АМЦВ при РА. Нами было показано, что уровень АМЦВ позитивно коррелировал с активностью заболевания у пациентов, получавших на старте наблюдения сопоставимую терапию, а АМЦВ-позитивные пациенты имели лучшую динамику снижения активности по индексу DAS28-СРБ по сравнению с АМЦВ-негативными. Поскольку выбор тактики ведения пациента был продиктован активностью заболевания, а не фактом АМЦВ-позитивности, тогда как АЦЦП-позитивность не всегда совпадала с АМЦВ-позитивностью, полученные данные позволяют подтвердить гетерогенность течения заболевания. По-видимому, наличие АМЦВ является признаком более активного процесса цитруллинирования, а значит, может являться фактором, усиливающим активность заболевания.

В нашей работе было показано, что высокий титр АМЦВ ассоциирован с D2T-РА. В настоящий момент данные об иммунологическом профиле пациентов D2T-РА немногочисленны. В работе Huanhuan Yan с соавт. изучалась уникальность субпопуляций лимфоцитов у пациентов с D2T-РА и возможности терапии низкодозированным ИЛ-2. Было показано, что абсолютное количество Т-клеток, CD4+ Т-клеток и Treg в группе пациентов с D2T-РА ниже, чем в группе контроля, новых и леченых пациентов с РА, а количество клеток Treg у пациентов с РА отрицательно коррелировало с индексом активности заболевания. После лечения низкими дозами ИЛ-2 такие показатели активности заболевания как СОЭ, СРБ и DAS28 были значительно снижены по сравнению с исходными значениями [14]. Известно также, что ускользание эффекта от терапии моноклональными антителами к ИЛ-6, ФНО-α и др. обусловлено возникновением нейтрализующих антител к этим препаратам. По-видимому, высокий титр АМЦВ может являться маркером более активного антителообразования как патогенетического процесса в целом; важно также отметить, что не было получено сходных данных в отношении титра АЦЦП.

Полученные данные показывают, что несмотря на то, что АМЦВ-позитивные пациенты демонстрировали более выраженное снижение активности РА на фоне усиления терапии на коротком промежутке времени по сравнению с АМЦВ-негативными, АМЦВ-позитивные пациенты характеризуются худшим удержанием терапевтического эффекта ГИБП при длительном наблюдении. Более выраженное снижение активности РА у АМЦВ-позитивных пациентов в начале наблюдения наиболее вероятно связано с более активной терапевтической тактикой, т.к. гораздо большее число пациентов в группе АМЦВ-позитивных потребовали эскалации терапии ГИБП: среди АМЦВ-негативных пациентов потребовали эскалации терапии ГИБП 4 пациента, в то время как среди АМЦВ-позитивных эскалации терапии ГИБП потребовали 14 пациентов. В то же время утрата эффекта ГИБП сопряжена с выработкой нейтрализующих антител и констатируется на более длительном промежутке времени, как и было показано в нашей работе, а значит высокий титр АМЦВ может быть прогностическим маркером неэффективности терапии РА при длительном наблюдении. Таким образом, эти данные ставят вопрос о необходимости расширенного исследования иммунологического профиля пациентов для определения прогностической эффективности лечения, поскольку именно наличие высокого титра АМЦВ, а не АМЦВ-позитивности было сильно ассоциировано с D2T-РА.

Особый интерес представляет собой выбор терапии в когорте пациентов, высокопозитивных по АМЦВ. В исследовании L. Lindenberg, проведенном в Германии, изучалась роль АМЦВ в прогнозе лечения пациентов с РА, проходящих терапию ритуксимабом. В этом исследовании 50 АМЦВ-позитивных IgG-позитивных пациентов с РА были обследованы на предмет распределения подклассов иммуноглобулинов (IgM, IgA) до и через 24 недели после терапии ритуксимабом в зависимости от ответа на терапию (ответчики/неответчики). Показано, что у АМЦВ-позитивных IgG-позитивных пациентов, ответивших на терапию, вероятность наличия IgA подтипа АМЦВ была ниже до начала терапии, а отрицательные IgA ассоциированы с высокой вероятностью на успешный ответ. Снижение титра IgA во время терапии коррелировало с улучше-

нием активности заболевания и достигнутым терапевтическим ответом через шесть месяцев [15]. Требуется дальнейшие исследования в этом направлении.

Заключение

Таким образом, АМЦВ-позитивные пациенты характеризовались большим числом поражённых суставов и более высокой активностью заболевания при первом визите по сравнению с АМЦВ-негативными, получая при этом сопоставимую патогенетическую терапию. Пациенты, позитивные по АМЦВ, демонстрировали лучшую динамику снижения активности заболевания после начала лечения по сравнению с пациентами, негативными по АМЦВ, что связано с более активной терапевтической тактикой. Высокий титр АМЦВ ассоциируется с D2T-РА.

Литература / References

1. Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации: Ревматоидный артрит. Доступ с сайта Министерства здравоохранения РФ. Ссылка активна на 16.08.2025 [The rubricator of clinical recommendations. Clinical recommendations: Rheumatoid arthritis. Access from the website of the Ministry of Health of the Russian Federation. Accessed August 16, 2025. (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/250_3
2. Iyengar KP, Vaish A, Nune A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody (ACPA) and Rheumatoid arthritis: Clinical relevance. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*. 2021;1(24):101729. DOI: 10.1016/j.jcot.2021.101729
3. Cheng M, Wei W, Chang Y. The Role and Research Progress of ACPA in the Diagnosis and Pathological Mechanism of Rheumatoid Arthritis. *Human immunology*. 2025;86(1):111219. DOI: 10.1016/j.humimm.2024.111219
4. Дибров ДА, Авдеева АС, Рыбакова ВВ, Демидова НВ, Насонов ЕЛ. Клинические особенности АЦЦП-негативного и АЦЦП-позитивного вариантов ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):207–213. [Dibrov DA, Avdeeva AS, Rybakova VV, Demidova NV, Nasonov EL. Clinical features of ACPA-negative and ACPA-positive variants of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):207–213. (In Russian)] DOI: 10.47360/1995-4484-2023-207-213
5. Li K, Wang M, Zhao L, Liu Y, Zhang X. ACPA-negative rheumatoid arthritis: From immune mechanisms to clinical translation. *EBio-Medicine*. 2022;(83):104233. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104233
6. Ciesielski O, Biesiekierska M, Pantho B, Soszyński M, Pirola L, Balcerzyk A. Citrullination in the pathology of inflammatory and autoimmune disorders: recent advances and future perspectives. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2022;79(2):94. DOI: 10.1007/s00018-022-04126-3
7. Musaelyan A, Lapin S, Nazarov V, Tkachenko O, Gilburd B, Mazing A, Mikhailova L, Shoenfeld Y. Vimentin as antigenic target in autoimmunity: A comprehensive review. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(9):926–934. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.004
8. Hagraas A, Mohasseb D, Taleb R, Bastawi R, Elnemr R. Clinical significance of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in rheumatoid arthritis patients. *Human antibodies*. 2024;32(2):75–83. DOI: 10.3233/HAB-240007
9. Tan L, Gong Y, Zhang Q, Zhang H, Lu X, Huang H. Clinical Value of Detecting Anti-Mutated Citrullinated Vimentin, Anti-Cyclic Citrullinated Peptide, Red Cell Distribution Width and 25-Hydroxyvitamin D in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Laboratory medicine*. 2021;52:80–85. DOI: 10.1093/labmed/lmaa040.
10. Gavrilă BI, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis, what is new? *Journal of medicine and life*. 2016;9(2):144–8.

11. Chen CT, Zhang XP, Yang LJ, Ma JD, Xu YH, Yang KM, Li HG, Zheng DH, Dai L. Predictive value of anti-mutated citrullinated vimentin antibody on one-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2021;60(2):128–133. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200318-00261
12. Kareem R, Botleroo RA, Bhandari R, Ogeyingbo OD, Ahmed R, Gyawali M, Venkatesan N, Elshaikh AO. The Impact of Rheumatoid Arthritis on Bone Loss: Links to Osteoporosis and Osteopenia. 2021;28;13(8):e17519. DOI: 10.7759/cureus.17519.
13. Widiyanto T, Hidayat R, Wibowo RMSAK, Shatri H. Correlation between anti-mutated citrullinatedvimentin and bone turnover markers (CTX-1 and P1NP) in patients with rheumatoid arthritis in remission and low-disease activity. *Reumatologia*. 2022;60(4):252–257. DOI: 10.5114/reum.2022.119041
14. Yan H, Zi X, Yan H, Zhang X, Bai J, Gao C, Li X, Wang C. The absolute number of circulating Treg cells is reduced in difficult-to-treat RA patients and is ameliorated by low-dose IL-2. *Frontiers in immunology*. 2025;(16):1522893. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1522893
15. Luisa Lindenberg, Lydia Spengler, Holger Bang, Thomas Dörner, Aleksej L Maslyanskiy, Sergey V Lapin, Elena I Ilivanova, Lorena Martinez-Gamboa, Hans Bastian, Esther Wittenborn, Karl Egerer, Gerd-R Burmester, Eugen Feis. Restrictive IgG antibody response againstmutated citrullinated vimentin predicts responseto rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17:206. DOI: 10.1186/s13075-015-0717-z

Сведения об авторах

Анмут Вадим Сергеевич, врач-стажер, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН); адрес: Российская Федерация, 630117, Новосибирская область, г.о. г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6; тел.: +7(913)4839605; e-mail: v.anmut@ng.su.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1386-7338>

Омельченко Виталий Олегович, к.м.н. врач-ревматолог, врач-терапевт, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН); адрес: Российская Федерация, 630117, Новосибирская область, г.о. г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6; тел.: +7(913)3931772; e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6606-7185>

Королев Максим Александрович, д.м.н., врач-ревматолог, Руководитель НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, врач-ревматолог, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН); адрес: Российская Федерация, 630117, Новосибирская область, г.о. г. Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6; тел.: +7(913)7425577; e-mail:kormax@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Author information

Vadim S. Anmut, medical intern, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS); Address:6, ArbuzovaStr, Novosibirsk, Russian Federation 630117; Phone: +7(913)4839605; e-mail: v.anmut@ng.su.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1386-7338>

Vitaliy O. Omelchenko, Cand. Med. Sci., rheumatologist, therapist, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS); Address:6, Arbuzova Str, Novosibirsk, Russian Federation 630117; Phone: +7(913)3931772; e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6606-7185>

Maxim A. Korolev, Dr. of Med. Sci., Head of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, rheumatologist, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (RICEL- Branch of IC&G SB RAS); Address:6, Arbuzova Str, Novosibirsk, Russian Federation 630117; Phone: +7(913)7425577; e-mail:kormax@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>

Дата поступления: 31.07.2025

Дата рецензирования: 25.09.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 31 July 2025

Revision Received 26 September 2025

Accepted 07 October 2025

Этиологическая верификация микобактериоза лёгких при исследовании операционного материала

М.В. Чашчина¹, Н.Л. Карпина¹, А.Л. Черняев,^{1,2,5} М.В. Самсонова,^{1,2,4} Т.Г. Смирнова¹, М.А. Багиров^{1,3}

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва 115682, Российская Федерация

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация

⁴Московский Клинический Научный Центр имени А.С. Логинова, Москва 111123, Российская Федерация

⁵«Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына» Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва 117418, Российская Федерация

Цель исследования. Провести анализ информативности верификации (этиологической и морфологической) микобактериоза легких при исследовании операционного материала.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования 44 пациентов с исходным диагнозом «Туберкулез без этиологической верификации» и микобактериозом легких, установленным после микробиологического и молекулярно-генетического исследований операционного материала. Разработан и использован дополнительный диагностический критерий: диагноз «микобактериоз легких» был установлен при одновременном обнаружении кислотоустойчивых микроорганизмов и ДНК нетуберкулезных микобактерий в одном образце легочной ткани. Проведен сравнительный анализ патоморфологической картины у пациентов при туберкулезе легких (группа 1) (n=20), микобактериозе легких (группа 2) (n=20) и сочетании «туберкулез/микобактериоз легких» (группа 3) (n=20).

Результаты. Наиболее информативным методом этиологической верификации микобактериоза легких при исследовании операционного материала был молекулярно-генетический – обнаружение ДНК нетуберкулезных микобактерий в нативном операционном материале в 81,8% случаев (36/44). При этом кислотоустойчивые микроорганизмы были выявлены в 77,3% (34/44) образцов. Идентифицированы лишь медленно растущие нетуберкулезные микобактерии – 90,9% (40/44), а в 9,1% – выделена ДНК *Mycobacterium sp.* (нетуберкулезные микобактерии неуточненные). При изучении патоморфологической картины в образцах легких у пациентов с туберкулезом легких, микобактериозом легких, сочетанием «туберкулез/микобактериоз легких» были обнаружены признаки гранулематозного воспаления без достоверных различий в группах. Высокая степень активности специфического гранулематозного воспаления встречалась лишь в образцах с сочетанием «туберкулез/микобактериоз легких» (45,0% образцов).

Заключение. С целью этиологической верификации возбудителя в образце операционного материала необходимо проводить полное микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования диагностического материала. Данные патоморфологического заключения должны всегда соотноситься клиницистом с результатами микробиологических и молекулярно-генетических исследований во избежание грубых ошибок в диагностике и лечении.

Ключевые слова: туберкулез легких, микобактериоз легких, сочетанная микобактериальная инфекция, торакальная хирургия, фтизиохирургия, видеоассистированные торакоскопические резекции легкого.

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

Для цитирования: Чашчина МВ, Карпина НЛ, Черняев АЛ, Самсонова МВ, Смирнова ТГ, Багиров МА. Этиологическая верификация микобактериоза лёгких при исследовании операционного материала. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):47-54. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-47-54

Aetiological verification of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in analysis of surgical specimens

M.V. Chashchina¹, N. L. Karpina¹, A.L. Cherniaev,^{1,2,5} M.V. Samsonova,^{1,2,4} T.G. Smirnova¹, M.A. Bagirov^{1,3}

¹«Central Tuberculosis Research Institute», Moscow 107564, Russian Federation

²«Research Institute of Pulmonology», Moscow 115682, Russian Federation

³«Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», Moscow 125993, Russian Federation

⁴Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow 111123, Russian Federation

⁵«Avtsyn Research Institute of Human Morphology», Moscow 117418, Russian Federation

The aim of the research. Analysis of the informativity of verification (etiological and morphological) of non-tuberculous pulmonary disease in the study of surgical material.

Material and methods. The results of examination of 44 patients with the initial diagnosis with an initial "Tuberculosis without etiological verification" and non-tuberculous pulmonary disease established after microbiological and molecular genetic examination of surgical material were analyzed. Additional diagnostic: non-tuberculous pulmonary disease was established when acid-fast bacteria and DNA non-tuberculosis mycobacteria were simultaneously detected in one sample of surgical material. A comparative analysis of the pathomorphological picture in patients with tuberculosis (group 1) (n=20), non-tuberculous pulmonary disease (group 2) (n=20) and combination tuberculosis / non-tuberculous pulmonary disease (group 3) (n=20) was performed.

Results. The most informative method of etiological verification of non-tuberculous pulmonary disease in the study of surgical material was molecular genetic detection of non-tuberculosis mycobacteria DNA in native surgical material – 81,8% of cases (36/44). Acid-fast bacteria were detected in 77,3% (34/44) of the samples. Only slow-growing non-tuberculosis mycobacteria were identified – 90,9% (40/44), and DNA from *Mycobacterium sp.* – 9,1%. Studying of pathomorphological picture in lung samples from patients with tuberculosis, non-tuberculous pulmonary disease, tuberculosis/non-tuberculous pulmonary disease, signs of granulomatous inflammation were found without reliable differences in the groups. A high degree of activity of specific granulomatous

inflammation was found only in samples with the combination of tuberculosis/ non-tuberculous pulmonary disease (45,0% of samples).

Conclusion. In order to etiologically verify the pathogen in the surgical material sample, it is necessary to conduct complete microbiological and molecular genetic studies of the diagnostic material. The data of the pathomorphological conclusion should always be correlated by the clinician with the results of microbiological and molecular genetic studies in order to avoid gross errors in diagnosis and treatment.

Key words: pulmonary tuberculosis, non-tuberculous pulmonary disease, co-infections with *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculous mycobacteria, thoracic surgery, phthysiosurgery, video-assisted thoracoscopic lung resection

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Chashchina MV, Karpina NL, Cherniaev AL, Samsonova MV, Smirnova TG, Bagirov MA. Aetiological verification of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in analysis of surgical specimens. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):47-54. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-47-54

Введение

На протяжении последних лет во всём мире увеличивается число выявленных случаев микобактериоза лёгких (МЛ). В США, многих странах Европы, Японии, Китае и др. введены протоколы регистрации выявленных случаев МЛ и опубликованы эпидемиологические исследования, анализ спектров НТМБ в регионах, внешних и индивидуальных факторов риска заболевания. При этом учёными отмечался неуклонный рост распространённости и заболеваемости МЛ во всём мире наряду со снижением ТБ в различных его регионах [1,2,3]. Рост заболеваемости МЛ связан в том числе и с совершенствованием диагностических методов, а в частности, микробиологических и молекулярно-генетических (МГМ), а также повышением осведомлённости врачей о данной нозологии [4]. Значимой проблемой настоящего времени в Российской Федерации является отсутствие официальной статистической регистрации пациентов с МЛ, в виду чего объективная оценка уровня заболеваемости, распространённости и смертности от МЛ в РФ невозможна [5, 6]. Ещё одной острой проблемой, несмотря на чётко сформулированные диагностические критерии, остаётся дифференциальная диагностика МЛ [7]. Многообразие клинических проявлений часто маскирует МЛ под большинство других нозологий респираторной системы, что приводит к снижению частоты своевременного выявления данного заболевания [8]. Ключевую роль в этиологической верификации МЛ играют микробиологические методы и МГМ исследования диагностического материала (образцы мокроты, аспираты, жБАЛ (жидкость бронхоальвеолярного лаважа), материалы биопсий и операционный материал), позволяющие идентифицировать НТМБ до вида с определением их лекарственной чувствительности (ЛЧ) к антимикобактериальным препаратам, тем самым этиологически верифицировать МЛ. [7, 9, 10]. Важно помнить, что морфологическое исследование биоптатов и резектантов лёгкого играет двоякую роль в верификации МЛ. С одной стороны, специфическое гранулематозное воспаление даёт основание для утверждения микобактериального генеза патологии, с другой – не позволяет дифференцировать ТБ и МЛ. В связи с близким родством НТМБ и МБТ, данные возбудители имеют во многом идентичную патоморфологическую картину, демонстрируя лишь косвенные отличительные при-

знаки. Согласно многим источникам, микобактериозу лёгких присущ полиморфизм патогистологических вариантов поражений – от септического процесса до практически идентичного ТБ, казеифицирующегося эпителиоидно-клеточного гранулематозного воспаления [11, 12]. Таким образом, диагнозы «МЛ» и «ТБ» не могут быть установлены только на основании патоморфологического исследования диагностического материала, диагноз должен быть подтверждён микробиологическими методами и, обязательно, результатами молекулярно-генетического исследования [13]. Особо трудной диагностической задачей можно считать группу пациентов с туберкулёзом лёгких без этиологической и/или морфологической верификации диагноза (код А.16.0 по МКБ-10). У вышеуказанной категории пациентов диагноз «МЛ» был верифицирован при исследовании биоптатов, полученных при проведении лечебно-диагностических резекций лёгких. Отмечено, что наиболее информативным методом идентификации НТМБ в операционном материале был молекулярно-генетический: выявление ДНК НТМБ в 71,4% образцов [14]. Таким образом, хирургические методы как способ получения диагностически значимого материала играют важную роль в дифференциальной диагностике ТБ и МЛ: их применение в контексте респираторной патологии даёт чёткий ответ на вопрос о генезе возникших патологических изменений и помогает определить тактику лечения пациента [15]. Ввиду актуальности проблемы дифференциальной диагностики микобактериальной инфекции, целью настоящего исследования являлся анализ информативности верификации (этиологической и морфологической) МЛ при исследовании операционного материала.

Материалы и методы

Проанализированы данные клиничко-лабораторных исследований 44 пациентов с исходно установленным диагнозом А16.0 по МКБ-10 (туберкулёз лёгких при отрицательных результатах бактериологических и гистологических исследований) и диагнозом МЛ, верифицированным при исследовании резектантов лёгких (мужчины – 43,2% (19/44), женщины – 56,8% (25/44), средний возраст 41,3±14,4 лет), проходивших лечение в отделе хирургии ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2016 по 2023гг.

На 1 диагностическом этапе данным пациентам проводились: иммунологическая проба с аллергеном тубер-

кулёзным рекомбинантным (АТР), рентгенологическое исследование в объёме компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), исследование мокроты. На 2 диагностическом этапе выполнялись малоинвазивные исследования в объёме бронхоскопии с комплексом биопсий (бронхиальный смыв (БС), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), браш-биопсия, трансбронхиальная биопсия лёгких (ТББЛ). При отсутствии идентификации возбудителя при исследовании эксфолиативных материалов и биоптатов, полученных при проведении бронхоскопии, пациенты направлялись на 3 диагностический этап: видеоассистированные торакоскопические (ВАТС) резекции лёгких.

В комплексное микробиологическое исследование образцов материала (мокрота - не менее 2 образцов, материал бронхобиопсий – 1 образец, операционный материал – 1 образец) входило: люминесцентная микроскопия (ЛЮМ), культивирование материала на жидкой питательной среде в системе ВАСТЕС MGIT-960 (BD, USA), ПЦР на выявление ДНК МБТК («Амплитуб-РВ», НПФ Синтол, Россия), ПЦР на выявление ДНК МБТ и ДНК НТМБ с одновременной видовой идентификацией («Амплитуб-НТМБ-дифференциация», НПФ Синтол, Россия), идентификация до вида НТМБ на ДНК-стрипах (Geno Type Mycobacterium CM\AS Hain Lifescience, Германия; для образцов, полученных от пациентов до 2019г.). Диагноз «микобактериоз лёгких» устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Британского торакального общества (2017) (выявление одного и того же возбудителя в 2 образцах мокроты или в 1 образце материала, полученного при бронхоскопии (например, БАЛ) или в операционном материале) [7].

В качестве дополнительного диагностического критерия для установления диагноза «микобактериоз легких» был использован критерий – одновременное выделение КУМ и подтверждение их принадлежности к НТМБ с применением МГМ в одном образце операционного материала.

Для сравнительного анализа патоморфологической картины при ТБ (группа 1), МЛ (группа 2) и сочетании «туберкулёз-микобактериоз лёгких» (группа 3) и выявления особенностей патогистологической картины были отобраны образцы операционного материала группы пациентов с микробиологически верифицированным диагнозом «туберкулёз лёгких» (n=20) и с микробиологически верифицированным сочетанием «ТБ/МЛ» (n=20). Полученные во время операции фрагменты ткани лёгких фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили материал по общепринятой методике, заливали в парафин, приготавливали срезы толщиной 3-5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином и фукселином (по Ван-Гизону). На приготовленных препаратах оценивали морфологические изменения ткани лёгких и определяли степень актив-

ности гранулематозного воспаления. Исследование проводили с использованием светового микроскопа Leica DM4000B (Leica Microsystems, Германия).

Тип исследования: ретроспективное когортное закрытое.

Критерии включения: 1. Отрицательные результаты ЛЮМ, МГМ, культуральных методов при исследовании диагностических материалов (мокрота – не менее 2 образцов, материал бронхобиопсий – 1 образец) на 1 и 2 диагностических этапах; 2. Диагноз А 16.0 по МКБ-10 – туберкулёз, установленный по клинико-рентгенологической картине; 3. Этиологическая верификация МЛ на основании результатов исследования операционного материала; 4. Подписание пациентами Информированного согласия для участия в исследовании по правилам Надлежащей клинической практики (GCP) в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964г., редакция 2000г.).

Критерии невключения: 1. Пациенты с другими респираторными заболеваниями, исключёнными этиологически или морфологически; 2. Наличие ВИЧ-инфекции.

Статистическая значимость различных значений для качественных показателей определялась с использованием: критерия Хи-квадрат (при объеме выборок $n > 10$, где n – объём выборки); критерия Хи-квадрата с поправкой Йетса (при объёме выборок $5 < n < 10$); точного критерия Фишера (при объёме выборок $n < 5$). Статистическая значимость была зафиксирована на уровне вероятности ошибки 0,05. После завершения анализа результаты экспортировали в программу Microsoft Office Excel (2010) (Microsoft, США). Для статистической обработки результатов использовалась программа «MS Excel» (2010) (Microsoft, США), SigmaPlot 12.5 (Systat Software, США), калькуляторы интернет-источника: <http://medstatistic.ru/calculators/calcchoice.html>.

Результаты и обсуждение

Проанализирована информативность микробиологических и МГ методов при исследовании образцов лёгкого, полученных при хирургических вмешательствах (табл. 1). В результате анализа установлено, что наиболее информативным методом исследования был молекулярно-генетический (МГМ): обнаружение ДНК НТМБ в нативных образцах лёгочной ткани в 81,8% случаев (36/44). Положительный рост культуры НТМБ был зафиксирован в 65,9% случаев (29/44). Результаты ЛЮМ были положительными в 77,3% случаев (34/44), т.е. обнаружение КУМ во многих образцах показывает с одной стороны диагностическую значимость полученных данных, а с другой – требует проведения полного микробиологического и МГ исследований образцов материала с целью достоверной дифференциальной диагностики ТБ и МЛ (табл. 1).

Таблица 1

Информативность микробиологического и МГМ-исследования операционного материала

Table 1

Диагностический материал	Микробиологические и МГ методы исследования операционного материала (Абс/%)				
	ЛЮМ (КУМ+) 1	ЛЮМ+ПЦР (КУМ+ДНК НТМБ) 2	ПЦР (ДНК НТМБ) 3	Bactec MGIT-960 (Рост НТМБ) 4	p
Операционный материал, n=44	34 77,3 %	33 75,0 %	36 81,8 %	29 65,9 %	$p_{1-4}=0,238$ $p_{2-4}=0,351$ $p_{3-4}=0,090$ $p_{1-3}=0,598$ $p_{2-3}=0,438$

Идентификация НТМБ до вида была получена в 90,9 % наблюдений: в 47,7% случаев (21/44) при молекулярно-генетическом исследовании нативных образцов операционного материала и культуры, полученной в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США) при его посеве, в 34,1% случаев (15/44) – при молекулярно-генетическом исследовании (в сочетании с положительными результатами люминесцентной микроскопии нативных образцов операционного материала) при отсутствии роста культуры в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США) при его посеве, в 18,2% случаев (8/44) – при молекулярно-генетическом исследовании культуры, полученной в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США) при посеве операционного материала, в то время как ДНК НТМБ в нативных образцах операционного материала была не обнаружена. При положительных результатах люминесцентной микроскопии (ЛЮМ) в образцах нативного материала: в 40,9% (18/44) обнаружена ДНК НТМБ с последующим получением роста культуры НТМБ в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США), в 34,1% (15/44) обнаружена ДНК НТМБ без последующего роста культуры НТМБ в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США) (из них 9,1% (4/44) – *Mycobacterium* sp. (НТМБ неуточнённые)), в 2,3% (1/44) – в нативном материале не была обнаружена ДНК НТМБ, а позже получен рост культуры НТМБ в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США). При отрицательных результатах люминесцентной микроскопии в образцах нативного материала: в 6,8% (3/44) случаев обнаружена ДНК НТМБ с последующим получением роста культуры НТМБ в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США), в 15,9% (7/44) – ДНК НТМБ обнаружена не была, однако в последующем получен рост культуры НТМБ в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США). Стоит отметить, что в 9,1% (4/44) случаев из нативного материала выделены *Mycobacterium* sp. (НТМБ неуточнённые) – во всех случаях рост культуры в системе BACTEC MGIT 960 (BD, США) при посеве операционного материала был отрицательным, обнаружена ДНК НТМБ, однако во всех случаях результаты ЛЮМ нативного операционного материала были положительными, что позволило установить диагноз А31.0 «микобактериоз лёгких неуточнённый» (рис. 1А).

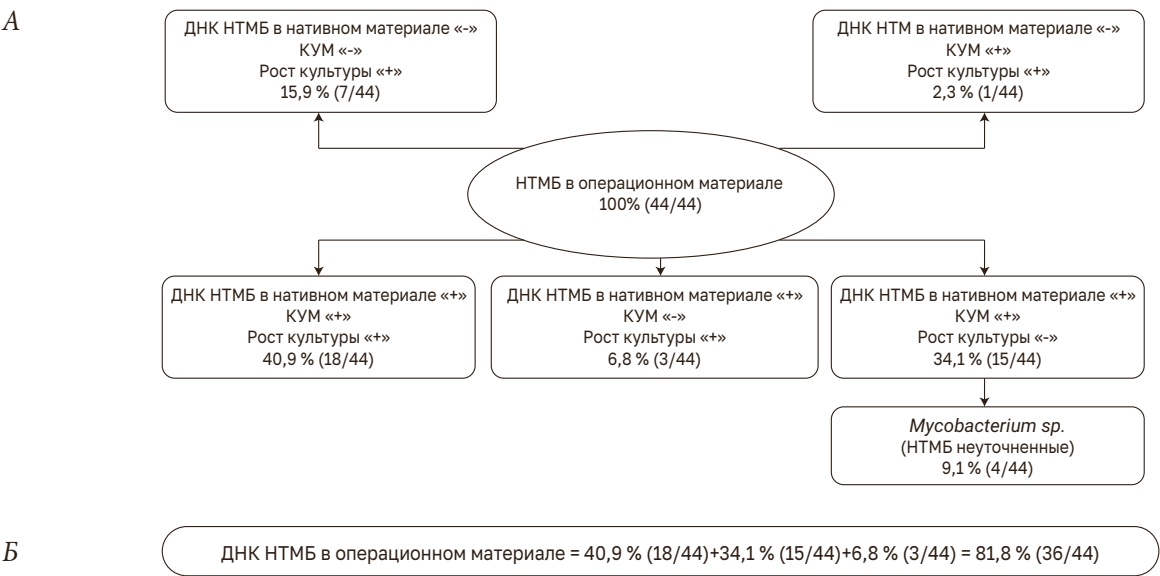


Рисунок 1. Идентификация НТМБ в операционном материале (А).
Общее число ДНК НТМБ в операционном материале (Б).
Figure 1. Identification of NTM in surgical specimens (A).
The total number of NTM DNA in surgical specimens. (B).

Таким образом, информативность МГМ в верификации МЛ составила 81,8% (36/44) при обнаружении ДНК НТМБ в операционном материале (рис. 1Б).

В образцах операционного материала исследуемой группы были идентифицированы лишь медленно растущие НТМБ – 90,9% (40/44), а в 9,1% выделена ДНК *Mycobacterium sp.* (НТМБ неуточнённые). Среди медленно растущих НТМБ были идентифицированы: *M.avium complex* (MAC) в

38,6% образцов (17/44), *M.xenopi* – 27,3% (12/44), *M.kansasii* – 22,7% (10/28); в единственном случае – 2,3% (1/44) – выявлена *M.malmoense*. Полученные данные соответствуют общемировой тенденции во встречаемости НТМБ в популяции.

В соответствии с целью исследования проведён сравнительный анализ морфологической картины образцов операционного материала пациентов, включённых в исследование (табл. 2).

Таблица 2

Морфологические изменения в ткани лёгкого у пациентов с ТБ, МЛ, ТБ/МЛ

Table 2

Morphological changes in lung tissue in patients with TB, NTM-PD, TB/NTM-PD

Морфологические изменения	Группа 1 ТБ (n=20) Абс (%)	Группа 2 МЛ (n=20) Абс (%)	Группа 3 ТБ/МЛ (n=20) Абс (%)	p
Некротические гранулёмы	18 (90,0)	17 (85,0)	19 (95,0)	
Эпителиоидноклеточные и гистиоцитарные с ГМК гранулёмами	12 (60,0)	12 (60,0)	14 (70,0)	
Гигантские многоядерные клетки (ГМК)	18 (90,0)	8 (40,0)	15 (75,0)	$p_{1-2}=0,003^*$ $p_{2-3}=0,053^{**}$
Фиброз	10 (50,0)	13 (65,0)	17 (85,0)	$p_{1-3}=0,040^{**}$
Фиброз с микросотами	1 (5,0)	1 (5,0)	4 (20,0)	
Хронический бронхит	8 (40,0)	2 (10,0)	5 (25,0)	
Хронический бронхит с гранулёмами и ГМК	0	5 (25,0)	3 (15,0)	$p_{1-2}=0,0471^{**}$
Хронический бронхиолит	12 (60,0)	13 (65,0)	12 (60,0)	
Хронический бронхиолит с ГМК	0	4 (20,0)	2 (10,0)	
Облитерирующий бронхиолит	0	1 (5,0)	3 (15,0)	
Организирующаяся пневмония	0	3 (15,0)	10 (50,0)	$p_{1-3}<0,001^{**}$ $p_{2-3}=0,040^{**}$
Констриктивный бронхиолит	0	3 (15,0)	2 (10,0)	
Участки кальциноза	4 (20,0)	4 (20,0)	6 (30,0)	
Фиброэластоз интимы ветвей ЛА	8 (40,0)	2 (10,0)	10 (50,0)	$p_{2-3}=0,013^{**}$
Гипертрофия мышечной оболочки ветвей ЛА	12 (60,0)	1 (5,0)	12 (60,0)	$p_{1-2-3}<0,001^{**}$
Ангиоматоз стенок бронхов	0	0	3 (15,0)	
Продуктивный васкулит	4 (20,0)	4 (20,0)	9 (45,0)	
Макрофаги, сидерофаги в просветах альвеол	10 (50,0)	7 (35,0)	4 (20,0)	
Лимфоидные инфильтраты (фолликулы)	10 (50,0)	10 (50,0)	6 (30,0)	
Некротический бронхит/бронхиолит	4 (20,0)	3 (15,0)	1 (5,0)	
Внутриальвеолярный отёк	10 (50,0)	5 (25,0)	2 (10,0)	$p_{1-3}=0,013^{**}$
Эмфизема	6 (30,0)	3 (15,0)	5 (25,0)	
Кровоизлияния	11 (55,0)	10 (50,0)	9 (45,0)	
Дистелектазы	1 (5,0)	2 (10,0)	0	
Бронхиолоэктазы	1 (5,0)	2 (10,0)	0	
Перибронхиальный и перибронхиолярный фиброз	0	1 (5,0)	0	

Примечание: в таблице 2 приведены только статистически значимые величины p.

**Для расчета использован Хи-квадрат с поправкой Йетса

***Для расчета использован точный тест Фишера (ТТФ)

Note: table 2 shows only statistically significant values of p.

**The Yates's chi-squared test is used for the calculation

***The Fisher's exact test (TTF) was used for the calculation

При анализе морфологических изменений образцов операционного материала установлено, что для образцов всех трёх групп характерна высокая частота выявления некротических гранулём: 90,0% (18/20), 85,0% (17/20) и 95,0% (19/20) образцов, соответственно; эпителиоидно-клеточных и гистиоцитарных гранулём с ГМК гранулёмами – 60,0% (12/20), 60,0 % (12/20), 70,0 % (14/20), соответственно.

Выявленные в образцах группы 1 (ТБ) изменения: гигантские многоядерные клетки (в 90,0% (18/20) образцов), фиброэластоз интимы ветвей лёгочной артерии (в 40,0% (8/20) образцов), фиброз лёгочной паренхимы (в 50,0% (10/20) образцов), гипертрофия мышечной оболочки ветвей лёгочной артерии (в 60,0% (12/20) образцов), лимфоидные инфильтраты (в 50,0% (10/20) образцов), внутриальвеолярный отёк (в 50,0% (10/20) образцов), кровоизлияния в паренхиму лёгкого (в 55,0% (11/20) образцов) – свидетельствуют о волнообразно текущем воспалении в лёгочной паренхиме с периодическими обострениями, приводящими к фиброзным изменениям лёгочной паренхимы и ремоделированию стенок мелких ветвей лёгочной артерии (гипертрофия и фиброэластоз).

В образцах группы 2 (МЛ) обнаруживались изменения, иллюстрирующие наличие хронического воспаления в бронхиальном дереве при МЛ, в особенности в мелкокалиберных бронхах и бронхиолах, что соотносится с тропностью НТМБ к воздухоносным путям человека: хронический бронхит с гранулёмами и ГМК (в 25,0% (5/20) образцов), хронический бронхиолит (в 65,0% (13/20) образцов), хронический бронхиолит с ГМК (в 20,0% (4/20) образцов), бронхиолоэктазы (в 10,0% (2/20) образцов), фиброз (в 65,0% (13/20) образцов), и как следствие, дистелектазы (в 10,0% (2/20) образцов).

Изменения, выявленные в образцах группы 3 (ТБ/МЛ), характеризуют хроническое волнообразное течение, затрагивающее паренхиму лёгкого, воздухоносные пути различных калибров, перибронхиальные и периваскулярные пространства с формированием выраженных фиброзных изменений, на фоне которых возникает ремоделирование не только бронхов и бронхиол, но и стенок мелких ветвей лёгочной артерии. К данным изменениям относятся: фиброз (в 85,0% (17/20) образцов), хронический бронхиолит (в 60,0% (12/20) образцов), лимфоидные инфильтраты (в 30,0% (6/20) образцов), организующаяся пневмония (в 50,0% (10/20) образцов), фиброэластоз интимы ветвей лёгочной артерии (в 50,0% (10/20) образцов), гипертрофия мышечной оболочки ветвей лёгочной артерии (в 60,0% (12/20) образцов), продуктивный васкулит (в 45,0% (9/20) образцов), кровоизлияния (в 45,0% (9/20) образцов). Вследствие длительно текущего описанного процесса формируется грубое необратимое нарушение архитектоники лёгкого. Остальные морфологические находки представлены в таблице 2.

Далее был проведён сравнительный анализ степени активности гранулематозного воспаления в данных образцах операционного материала. Установлено, что в группе 1 (ТБ) достоверно превалировала низкая степень активности специфического воспаления по сравнению с группой 3 (ТБ/МЛ): 70,0% (14/20) против 15,0% (3/20) образцов ($p_{1-3}=0,002$, $\chi^2=10,230$). Частота выявления воспаления умеренной степени была сопоставимой во всех трёх группах: 30,0% (6/20), 55,0% (11/20), 40,0% (8/20) образцов, соответственно. Низкая степень активности специфического гранулематозного воспаления наиболее часто встречалась в группе 1 (ТБ) (в 70,0% (14/20) образцах), что наиболее вероятно связано с проведёнными ранее курсами противотуберкулёзной химиотерапии. В группе 2 (МЛ) практически с равной частотой встречалось специфическое воспаления низкой и умеренной степеней активности: 45,0% (9/20) и 55,0% (11/25) образцов, соответственно, что, вероятно, могло быть связано как с низкой патогенностью самих НТМБ, так и в некоторых случаях с отсутствием проводимого антимикобактериального лечения в предоперационном периоде. При этом высокая степень активности специфического воспаления имела место быть лишь только в группе 3 (ТБ/МЛ) $p_{1-2,3}=0,003$, $\chi^2=9,176$) в 45,0% (9/20) исследованных образцов. Этот факт указывает на то, что наряду с морфологической картиной, иллюстрирующей выраженную фиброзную трансформацию лёгочной паренхимы, воздухоносных путей и сосудов, в данной группе имеет место быть высокоактивный специфический воспалительный процесс (лимфоидные инфильтраты, кровоизлияния). Вероятно, высокая активность специфического воспаления в тканях лёгкого, несмотря на многолетнюю, проводимую в предоперационном периоде антимикобактериальную терапию, может быть связана как с низкой концентрацией препаратов в фиброзно трансформированной ткани (обеднение ткани лёгкого капиллярами, их запустевание и деформация), так и с формированием лекарственной устойчивости самих возбудителей (МБТ, НТМБ), а также с возможным взаимным потенцирующим влиянием возбудителей.

Высокая частота диагностических ошибок наглядно иллюстрирует проблемы дифференциальной диагностики туберкулёза и микобактериоза лёгких [14]. В сложных случаях при отсутствии этиологической верификации возбудителя на предыдущих диагностических этапах наиболее рациональным решением является проведение лечебно-диагностической резекции лёгкого. Несмотря на наибольшую инвазивность среди диагностических методов, хирургические резекции лёгкого имеют ряд значимых преимуществ перед остальными. Так, VATS-резекции (видеоассистированные торакоскопические резекции) лёгких несут не только диагностический, но и лечебный характер, позволяя полностью изъять фрагмент лёгкого с патологическим образованием и получить тем

самым большой объём диагностически ценного материала. Видовая идентификация НТМБ из операционного материала получена в 90,9% случаев (нативный материал и полученная культура), при этом ДНК НТМБ в нативном операционном материале обнаружена в 81,8% случаев, что свидетельствует о высокой эффективности верификации. Все идентифицированные виды НТМБ относились к медленно растущему типу. Нужно подчеркнуть, что в 34,1% случаев одновременно с ДНК НТМБ в резектантах лёгкого были выделены КУМ, при этом рост культуры НТМБ отсутствовал. В этих случаях этиологическая верификация была осуществлена на основании молекулярно-генетического исследования (МГИ): обнаружение ДНК НТМБ (при этом в 25,0% НТМБ определён вид НТМБ, в 9,1% выделена ДНК *Mycobacterium sp.* (НТМБ неутончённые)). Исходя из полученных данных, МГИ резектантов лёгкого, особенно в сочетании с ЛЮМ, показывает высокую диагностическую значимость в верификации МЛ. Изъятие материала для микробиологических и МГ исследований непосредственно из патологического очага позволяет максимально снизить возможность контаминации диагностического материала, исключив тем самым ложноположительные результаты при колонизации дыхательных путей НТМБ и неспецифической флорой. Эти выводы позволяют считать обнаружение КУМ при ЛЮМ, идентификацию ДНК НТМБ (при идентификации до вида или без идентификации до вида) при отрицательном росте культуры из одного образца операционного материала надёжным критерием постановки диагноза «микобактериоз лёгких».

Учитывая, что в образцах операционного материала пациентов с микробиологически верифицированным ТБ, МЛ, ТБ/МЛ была характерна патоморфологическая картина гранулематозного воспаления микобактериального генеза, данные патогистологические изменения не могут быть использованы в качестве метода дифференциальной диагностики ТБ, МЛ и сочетания «ТБ/МЛ». Согласно литературным данным, ввиду близкого филогенетического родства микобактерий при МЛ и ТБ патоморфологическая картина гранулематозной реакции (особенностей самой гранулёмы) является практически идентичной [16,17,18]. Результаты представленных исследований доказывают, что диагнозы «ТБ», «МЛ» или «сочетанная микобактериальная инфекция (МЛ/ТБ)» не могут основываться лишь на данных морфологического исследования, а должны быть подкреплены результатами микробиологического и молекулярно-генетического исследований.

Заключение

В результате проведённого исследования установлено, что наиболее информативным методом выявления НТМБ в образцах операционного материала был молекулярно-генетический. Вместе с тем одновременное обнаружение КУМ в сочетании с ДНК НТМБ

в нативном операционном материале могут служить надёжным и существенно облегчающим установление диагноза «МЛ» дополнением к ныне существующим диагностическим критериям. При исследовании образцов лёгочной ткани у пациентов с ТБ, МЛ и ТБ/МЛ достоверных морфологических различий получено не было.

Таким образом, для этиологической верификации возбудителя в образце биоптата необходимо проводить комплексное микробиологическое (микроскопические и культуральные методы) и молекулярно-генетическое исследование полученного операционного материала. Данные патоморфологического заключения должны всегда соотноситься клиницистом с результатами микробиологических и МГМ исследований во избежание ошибок в диагностике и, как следствие, тактике дальнейшего лечения.

Финансирование

Статья выполнена в рамках темы НИР «Особенности хирургического лечения больных с сочетанным поражением лёгких туберкулёзными и нетуберкулёзными микобактериями» УН FURE-2023-0018, Рег.№ 123061500079-0.

Авторы выражают благодарность за помощь в обработке клинических данных д.м.н., заведующей 1 хирургическим отделением ФГБНУ «ЦНИИТ» Садовниковой С.С., за интерпретацию морфологических данных – врачу-патологоанатому ФГБНУ «ЦНИИТ» Хозикову А.С.

Литература / References

1. Shinohara T, Morizumi S, Sumitomo K. Varying clinical presentations of nontuberculous mycobacterial disease: Similar to but Different from Tuberculosis. *The Journal of Medical Investigation*. 2021;68(3.4):220-227. DOI: 10.2152/jmi.68.220
2. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *The Indian Journal of Medical Research*. 2020;152(3):185-226. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_902_20
3. Xu N, Li L, Wu S. Epidemiology and laboratory detection of non-tuberculous mycobacteria. *Heliyon*. 2024;10(15):e35311. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35311
4. Касьянова ТР, Липчанская ЕМ, Горovenko ВН, Мухамбетова ГН, Кулешевская НР. Микобактериоз легких: сложности в лечении. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (20): 22–25. [Kas'yanova TR, Lipchanskaya EM, Gorovenko VN, Muhambetova GN, Kuleshevskaya NR. Mikobakterioz Legkih: Slozhnosti v Lechenii. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2023; 19 (20): 22–25. (In Russian)] DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-20-22-25
5. Макарова МВ, Гунтупова ЛД. Нетуберкулезные микобактерии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(2):97-102. [Makarova MV, Guntupova LD. No ntuberculous Mycobacteria. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):97-102. (In Russian)] DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-2-97-102
6. Губкина МФ, Стерликова СС, Петракова ИЮ, Юхименко НВ, Хохлова ЮЮ. Случаи микобактериозов с поражением внутригрудных лимфатических узлов у детей младшего возраста. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(5):76-83. [Gubkina MF, Sterlikova SS, Petrakova IYu, Yukhimenko NV, Khokhlova YuYu. Cases of Mycobacteriosis with Intrathoracic Lymph Node Involvement in Infants. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(5):76-83. (In Russian)] DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-5-76-83
7. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, Böttger EC, Brozek J, Griffith DE, Guglielmotti L, Huit

GA, Knight SL, Leitman P, Marras TK, Olivier KN, Santin M, Stout JE, Tortoli E, van Ingen J, Wagner D, Winthrop KL. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(4):e1–e36. DOI: 10.1093/cid/ciaa241

8. Саргсян АП, Макарянц НН, Лепеха ЛН, Черноусова ЛН Клинико-рентгенологические проявления микобактериоза у больных с хроническими заболеваниями легких. *Доктор.Ру*. 2021; 20 (7): 66–72. [Sargsyan AP, Makaryants NN, Lepеха LN, Chernousova LN. Clinical and Radiological Manifestations of Mycobacteriosis in Patients with Chronic Lung Diseases. *Doctor.Ru*. 2021; 20 (7): 66–72. (In Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-66-72

9. Sekine A, Saito T, Satoh H, Morishita Y, Tsunoda Y, Tanaka T, Yatagai Y, Lin SY, Miyazaki K, Miura Y, Hayashihara K. Limited value of transbronchial lung biopsy for diagnosing Mycobacterium avium complex lung disease. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017;11(6):1018-1023. DOI: 10.1111/crj.12459

10. Dalvi A, Bargir UA, Natraj G, Shah I, Madkaikar M. Diagnosis and Management of Infections in Patients with Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease. *Pathogens*. 2024;13(3):203. DOI: 10.3390/pathogens13030203

11. Гунтупова ЛД, Французевич ЛЯ, Акишина ЮП Клинические рекомендации «Микобактериозы органов дыхания». Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество. Published online 2023 г. [Guntupova LD, Francuzevich LJ, Akishina JP. Clinical Recommendations "Respiratory Organs Mycobacteriosis", *Mezhregional'naja obshhestvennaja organizatsija Rossijskoe Rеспираторное Obshhestvo* Published online 2023 (In Russian)].

12. Anjos LRBD, Parreira PL, Torres PPTS, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: a brief review focusing on radiological findings. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2020;(53):e20200241. DOI: 10.1590/0037-8682-0241-2020

13. Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT, Dempsey OJ, Popper HH, Mani H, Capelozzi VL, Fukuoka J, Kerr KM, Zeren EH, Iyer VK, Tanaka T, Narde I, Nomikos A, Gumurdulu D, Arava S, Zander DS, Tazelaar HD. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *Journal of Clinical Pathology*. 2012;65(1):51-57. DOI:10.1136/jclinpath-2011-200336

14. Карпина НЛ, Чащина МВ, Егорова АД, Смирнова ТГ, Багиров МА, Эргешов АЭ. Этиологическая верификация микобактериоза легких при исследовании операционного материала у пациентов с диагнозом A16.0 – реальная практика. *Вестник ЦНИИТ*. 2023; (4): 46–56. [Karpina NL, Chashchina MV, Egorova AD, Smirnova TG, Bagirov MA, Ergeshov AE. Etiological Verification of Pulmonary Mycobacteriosis in the Study of Surgical Material in Patients Diagnosed with A16.0 in a Real Practice. *CTRI Bulletin*. 2023; (4): 46–56. (In Russian)] DOI: 10.57014/2587-6678-2023-7-4-46-56

15. Суркова ЛК, Дюсмиевеева МИ, Залуцкая ОМ, Николенко ЕН, Стринович АЛ, Шаламовский ВВ. Нетуберкулезный микобактериоз легких: морфологические проявления и особенности диагностики. *Здравоохранение (Минск)*. 2021; 897(12): 5-12. [Surkova LK, Dyusmikeeva MI, Zalutskaya OM, Nikolenko EN, Strinovich AL, Shalamovsky VV. Non-Tuberculous Pulmonary Mycobacteriosis: Morphological Manifestations and Diagnostic Features. *Zdravookhraneniye (Minsk)*, 2021; 897(12): 5-12. (In Russian)]

16. Mochizuka Y, Kono M, Hiram R, Oshima Y, Takeda K, Tsutsumi A, Miwa H, Miki Y, Hashimoto D, Kimura T, Sakagami T, Nakamura H. Endobronchial Lesions from Disseminated Mycobacterium avium Infection in a Patient with Anti-interferon-gamma Autoantibodies. *Internal Medicine*. 2021;60(20):3267-3272. DOI: 10.2169/internalmedicine.6693-20

17. Wells G, Glasgow JN, Nargan K, Lumamba K, Madansein R, Maharaj K, Hunter RL, Naidoo T, Coetzer L, le Roux S, du Plessis A, Steyn AJC. Micro-Computed Tomography Analysis of the Human Tuberculous Lung Reveals Remarkable Heterogeneity in Three-dimensional Granuloma Morphology. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;204(5):583-595. DOI: 10.1164/rccm.202101-0032OC

18. Corpe RF, Stregus I. Is the histopathology of nonphotochromogenic mycobacterial infections distinguishable from that caused by Mycobacterium tuberculosis? *American Review of Respiratory Disease*. 1963;(87):289-91. DOI: 10.1164/arrd.1963.87.2.289

Сведения об авторах

Чащина Маргарита Викторовна, аспирант отдела хирургии, врач-хирург, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; тел. +7-977-814-94-34; e-mail: tsimbalyuck.rita@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0257-5145>

Карпина Наталья Леонидовна, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; тел. +7 (499) 785-91-59; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>

Черняев Андрей Львович, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии отдела патологической морфологии, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцина; адрес: Российская Федерация, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3; врач-патологоанатом, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; Главный научный сотрудник лаборатории патологической анатомии, Научно-исследовательский институт пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28; тел. +7 (499) 120-80-65; e-mail: cheral12@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Самсонова Мария Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией патологической анатомии, Научно-исследовательский институт пульмонологии; адрес: Российская Федерация, 115682, г. Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28; врач-патологоанатом, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; Ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии, Московский Клинический Научный Центр имени А. С. Логанова; адрес: Российская Федерация, 111123, г. Москва, ул. шоссе Энтузиастов, д. 86; тел. +7 (499) 120-80-65; e-mail: samary@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Смирнова Татьяна Геннадьевна, к.м.н., зав. отделом микробиологии, старший научный сотрудник отдела микробиологии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; тел. +7(499)748-30-15; e-mail: s_tatka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2886-1745>

Багиров Мамед Адильевич, д.м.н., профессор кафедры торакальной хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 123242, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; руководитель отдела хирургии, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; тел. +7(499)785-91-96; e-mail: cniit@ctri.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9788-1024>

Author information

Margarita V. Chashchina, graduate student of the Department of Surgery, surgeon, Central Tuberculosis Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7-977-814-94-34; e-mail: tsimbalyuck.rita@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0257-5145>

Natalya L. Karpina, Dr. Med. Sci., Deputy Director for Research, Head, Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Central Tuberculosis Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7 (499) 785-91-59; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>

Andrey L. Chernyaev, Dr. Med. Sci., Professor, chief researcher of the laboratory of pathological anatomy, Research Institute of Pulmonology; Address: 28, Orekhovy bul'var, Moscow, Russian Federation, 115682; Pathologist, Central Tuberculosis Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation, 107564; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology; Address: 3, Tsyurupy, Moscow, Russian Federation 117418; Phone: +7(916)359-93-17; e-mail: cheral12@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0973-9250>

Maria V. Samsonova, Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Pathological Anatomy, Research Institute of Pulmonology; Address: 28, Orekhovy bul'var, Moscow, Russian Federation, 115682; Pathologist, Central Tuberculosis Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation, 107564; Leading Researcher of the Pathology Department, A.S. Loginov Moscow Medical Scientific Center; Address: 86, Shosse Entuziastov, Moscow, Russian Federation 111123; Phone: +7 (499) 120-80-65; e-mail: samary@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>

Tatyana G. Smirnova, Dr. Med. Sci., Head of Department of Microbiology, Senior Researcher, Department of Microbiology, Central Research Institute of Tuberculosis; Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)748-30-15; e-mail: s_tatka@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2886-1745>

Mamed A. Bagirov, Dr. Med. Sci., PhD, Head of Department of Surgery, Central Tuberculosis Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alley, Moscow, Russian Federation, 107564; Professor of Department of Thoracic Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1, building 1, Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation 123242; Phone: +7(499)785-91-96; e-mail: cniit@ctri.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9788-1024>

Дата поступления: 04.07.2025

Дата рецензирования: 07.09.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 04 July 2025

Revision Received 07 September 2025

Accepted 07 October 2025

© ЛУКЬЯНЧИК Ю. Д., ЧЕРНЫШЕВА Т. В., МАЛИНИНА Е. И., ГАПОН Л. И., ПЛЮСНИН А. В., ЛЫКАСОВА Е. А., ЯРОСЛАВСКАЯ Е. И.

УДК 616.1

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-55-60

Региональные особенности состояния сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов Крайнего Севера и города Тюмени

Ю. Д. Лукьянчик¹, Т. В. Чернышева¹, Е. И. Малинина^{1,2}, Л. И. Гапон¹, А. В. Плюснин¹, Е. А. Лыкасова¹, Е. И. Ярославская¹¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск 625026, Российская Федерация²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень 625023, Российская Федерация

Цель исследования. Определить особенности показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) у подростков 12-17 лет, занимающихся высокостатистическими видами спорта в зависимости от зоны проживания.

Материал и методы. Проведено наблюдательное поперечное исследование 322 юношей 12-17 лет I-II группы здоровья, проживающих на территории Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) и города Тюмени, занимающихся футболом и хоккеем (n=174), и не занимающихся спортом (n=148). Спектр исследований включал: кардиологический осмотр, стандартную электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию.

Результаты. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у юных спортсменов в период бодрствования была ниже, чем у детей контрольных групп соответствующего региона (p<0,05), при этом ЧСС у атлетов Крайнего Севера – выше, чем у тюменских спортсменов (p<0,05). Показатель диастолической функции – медиана латеральной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана – у подростков ЯНАО продемонстрировала более низкие значения в сравнении с детьми города Тюмени (p<0,05), независимо от уровня физических нагрузок. Большие значения медианы ширины базального отдела правого желудочка (ПЖ) (RVDd_base) выявлены у юных атлетов Крайнего Севера в сравнении с не тренирующимися подростками того же региона (p<0,001). Медиана систолической площади ПЖ (RVAs) у спортсменов ЯНАО выше, чем в контрольной группе (p=0,004), тогда как у атлетов г. Тюмени, наоборот, ниже (p=0,045). Определены точки отсечения RVDd_base (более 37,5 мм) у атлетов Крайнего Севера и RVAs (более 9,65 см²) для спортсменов города Тюмени, при превышении которых прогнозируются патологические изменения ССС.

Заключение. Наиболее значимыми факторами риска ремоделирования миокарда у юных футболистов и хоккеистов являются: RVDd_base более 37,5 мм (ЯНАО); увеличение RVAs более 9,65 см² (Тюмень).

Ключевые слова: юные спортсмены, высокостатистические виды спорта, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, спортивное ремоделирование, правый желудочек.

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

Для цитирования: Лукьянчик ЮД, Чернышева ТВ, Малинина ЕИ, Гапон ЛИ, Плюснин АВ, Лыкасова ЕА, Ярославская ЕИ. Региональные особенности состояния сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов Крайнего Севера и города Тюмени. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):55-60. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-55-60

Regional features of the cardiovascular system status in young athletes from the Far North and Tyumen

Yu.D. Lukyanchik¹, T.V. Chernysheva¹, E.I. Malinina^{1,2}, L.I. Gapon¹, A. V. Plyusnin¹, E.A. Lykasova¹, E. I. Yaroslavskaya¹¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk 625026, Russian Federation²Tyumen State Medical University, Tyumen 625023, Russian Federation

The aim of the research. To determine the characteristics of the cardiovascular system (CVS) in adolescents aged 12-17 years engaged in highly dynamic sports depending on the area of residence.

Material and methods. An observational cross-sectional study of 322 12-17-year-old boys of health groups I-II was conducted living in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (YNAO) and Tyumen, who play football and hockey (n=174) and do not play sports (n=148). The range of studies included: cardiological examination, standard electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, echocardiography.

Results. The heart rate in young athletes was lower than in children of the control groups of the corresponding regions (p<0.05), while the heart rate in athletes of the Far North was higher than athletes in Tyumen (p<0.05). The indicator of diastolic function – the lateral peak mitral annular velocity in children of the YNAO demonstrated lower values compared with children in Tyumen (p<0.05), regardless of the level of physical activity. The median of right ventricular basal diameter at end-diastole (RVDd_base) demonstrated high values in young athletes of the Far North compared with non-exercising adolescents in the corresponding region (p<0.001). The median of right ventricular end-systolic area (RVAs) in athletes of the YNAO is higher than in the control group (p=0.001), whereas it is lower in athletes of Tyumen (p=0.045). RVDd_base cut-off points (more than 37.5 mm) were determined for athletes from the Far North and RVAs (more than 9.65 cm²) for athletes from Tyumen, above which pathological changes are predicted in the cardiovascular system.

Conclusion. The most significant risk factors for myocardial remodelling in young football and hockey players are: RVDd_base >37.5 mm (YNAO); increased RVAs >9.65 cm² (Tyumen).

Key words: young athletes, highly dynamic sports, Holter ECG monitoring, echocardiography, exercise-induced remodelling, right ventricle.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Lukyanchik YuD, Chernysheva TV, Malinina EI, Gapon LI, Plyusnin AV, Lykasova EA, Yaroslavskaya EI. Regional features of the cardiovascular system status in young athletes from the Far North and Tyumen. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):55-60. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-55-60

Введение

Детский и юношеский возраст сопровождается наибольшей физической активностью и занятиями спортом. В США в 2019 году 27 миллионов молодых людей в возрасте от 6 до 18 лет занимались командными видами спорта [1], в Российской Федерации по данным отчёта Министерства Sports на 2024г. – 23 миллиона детей с 3 до 17 лет. Регулярные физические упражнения могут способствовать как укреплению сердечно-сосудистой системы (ССС), так и являться триггером возникновения критических кардиальных событий у спортсменов, особенно имеющих наследственную или врождённую аномалию сердца, не диагностированную до начала тренировочного процесса [1]. Частота случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) значительно варьирует, но самый высокий показатель зарегистрирован у спортсменов в возрасте 12-17 лет (1,17 случаев на 100000 спортсменов в год), занимающихся хоккеем и футболом [2,3,4]. Факторы окружающей среды: экстремальные температуры, влажность, ветер, перепады атмосферного давления оказывают значительное воздействие на СССР атлетов, влияя как на механизмы адаптации, так и на развитие кардиальной патологии [5], что на фоне интенсивных физических нагрузок может приводить к функциональному перенапряжению, снижению выносливости и результативности [6, 7]. Сравнительная оценка показателей гемодинамики больших когорт юных спортсменов разных климатических зон позволяет выделить региональные нормы и патологические отклонения для персонализации программ медицинского наблюдения атлетов в зависимости от географических особенностей, используя стандартные диагностические методы обследования.

Цель. Определить особенности показателей сердечно-сосудистой системы у подростков 12-17 лет, занимающихся высокодинамичными видами спорта в зависимости от зоны проживания.

Материал и методы

Проведено обсервационное поперечное исследование 322 юношей 12-17 лет I-II группы здоровья, проживающих на территории Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) и города Тюмени. Характеристика группы исследования (174): дети, занимающиеся высокодинамичными видами спорта – футбол или хоккей на 3-4 этапе спортивной подготовки. Распределение по группам проводилось с учётом места проживания: ЯНАО (86) и г. Тюмень (88). Группы контроля составили 148 подростков того же возраста и соматического статуса, не занимающихся спортом, проживающих на территории ЯНАО (74) и г. Тюме-

ни (74). Спектр исследований включал: кардиологический осмотр, стандартную электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ).

Оценка распределения количественных данных осуществлялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Для описательной статистики использовались непараметрические показатели: медиана и квартили (первый и третий) в формате Me [Q1; Q3] при отсутствии нормального распределения; среднее и стандартное отклонение $M \pm SD$ при нормальном распределении. Для выявления различий между анализируемыми показателями при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – непараметрический U-тест Манна-Уитни с коррекцией значения p на множественные сравнения (поправка Бонферрони), а ранговую корреляцию взаимосвязей между переменными определяли с помощью коэффициента Спирмена. Для оценки диагностической значимости отдельных параметров проведён ROC-анализ с определением точек отсечения. Критический уровень значимости (p) был установлен на уровне 0,05. Математическая обработка материала проведена с использованием статистического пакета Statistica 12, IBM SPSS Statistics 26.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Исследование и форма информированного согласия одобрена Комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, филиала Томского национального медицинского исследовательского центра РАН, протокол №163 от 6.11.2020 г. Получено добровольное информированное согласие подростков и законных представителей. Конфликт интересов не заявляется. Работа проведена в рамках выполнения Государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ 122020300112-4

Результаты и обсуждение

При объективном осмотре уровень систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) выше у юных спортсменов г. Тюмени в сравнении с тренирующимися подростками, проживающими в условиях Крайнего Севера (табл. 1). Между контрольными группами различия в уровне АД отсутствуют. При оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС) у атлетов значения

были ниже, чем у контрольных групп соответствующего региона (табл. 1). При сравнении ЧСС у подростков ЯНАО и г. Тюмени показатели были выше у детей, проживающих в северных регионах, независимо от занятий спортом.

При анализе данных стандартной ЭКГ брадикардия <2 перцентиля у юных спортсменов города Тюмени встречалась в 3,3 раза чаще, чем у атлетов Крайнего Севера (19,3% и 5,8%, соответственно) при $p=0,011$; тогда как в контрольных группах брадикардия <2 перцентиля встречалась только у 4,1% детей, проживающих в арктической зоне.

При интерпретации ХМ-ЭКГ более низкие значения медианы ЧСС в дневные часы регистрируются у детей, занимающихся спортом в сравнении с контрольными группами ($p<0,05$) (табл. 2).

При анализе ЭхоКГ (табл. 3) в исследуемых группах размеры полостей сердца не превышали нормативных значений (по Z-score). Во всех группах исследования не зафиксировано нарушений систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). При сравнительном анализе индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) выявлено превалирование показателей у спортсменов Крайнего Севера и Тюмени в 1,2 раза в сравнении с контрольными группами тех же регионов при $p<0,001$.

Медиана ширины базального отдела правого желудочка (ПЖ) (RVDd_base) продемонстрировала большие значения у юных атлетов ЯНАО в сравнении с не тренирующимися подростками того же региона (табл. 3). Медиана систолической площади ПЖ (RVAs) у спортсменов ЯНАО выше, чем в контроль-

Таблица 1

Особенности кардиологического осмотра подростков 12-17 лет

Table 1

Features of cardiological examination in adolescents aged 12-17 years

Параметры	1 группа спортсмены M±SD		2 группа контрольная M±SD		p
	ЯНАО N=86	Тюмень N=88	ЯНАО N=74	Тюмень N=74	
	1	2	3	4	
САД	101,42±11,34	106,71±9,24	102,84±9,80	105,05±8,26	$p_{1,2}=0,006$ $p_{3,4}=0,543$ $p_{1,3}=1,000$ $p_{2,4}=0,813$
ДАД	62,55±5,11	64,93±6,74	66,25±7,42	63,90±6,63	$p_{1,2}=0,042$ $p_{3,4}=0,201$ $p_{1,3}=0,003$ $p_{2,4}=1,000$
ЧСС	67,18±9,17	61,83±9,03	74,64±8,55	70,81±8,23	$p_{1,2}<0,001$ $p_{3,4}=0,039$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,4}=0,001$

Таблица 2

Частота сердечных сокращений у детей 12-17 лет в исследуемых группах по данным суточного мониторинга ЭКГ

Table 2

Heart rates among children aged 12-17 years in the study groups by Holter ECG monitoring

Параметры, уд/мин	1 группа – спортсмены Me [Q1, Q3]		2 группа – контрольная, Me [Q1, Q3]		p
	ЯНАО N=86	Тюмень N=88	ЯНАО N=74	Тюмень N=74	
	1	2	3	4	
ЧСС сред. дневная	84 [78;91]	76 [69; 85]	93 [83;100]	92 [85;95]	$p_{1,2}=0,021$ $p_{3,4}=1,000$ $p_{1,3}=0,004$ $p_{2,4}=0,004$
ЧСС сред. ночная	60 [55;64]	56 [51; 63]	65 [59;70]	68 [61;72]	$p_{1,2}=0,660$ $p_{3,4}=1,000$ $p_{1,3}=0,090$ $p_{2,4}=0,004$

ной группе ($p=0,004$), тогда как у атлетов г. Тюмени, наоборот, ниже ($p=0,045$) (табл. 3).

У четверых юных атлетов ЯНАО при инструментальном обследовании (ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ) выявлены патологические изменения: эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, брадикардия до 30 ударов в минуту, удлинение QT скорректированного среднесуточного более 460 мс. Определены пороговые значения RVDd_base – 37,5 мм ($AUC = 0,802 \pm 0,093$ с 95% ДИ: 0,619-0,984 при $p=0,042$), при превышении которого прогнозируется высокий риск вышеуказанных изменений CCC у спортсменов. Чувствительность и специфичность метода составили 75 % и 73,2 %, соответственно (рис. 1).

У четверых юных атлетов Тюмени обнаружены: брадикардия до 31-33 ударов в минуту по ХМ-ЭКГ, признаки концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ. Определены пороговые значения RVAs – 9,65 см² ($AUC = 0,865 \pm 0,052$ с 95% ДИ: 0,763-0,966 при $p=0,015$), при превышении которого прогнозируется высокий риск вышеуказанных изменений CCC у

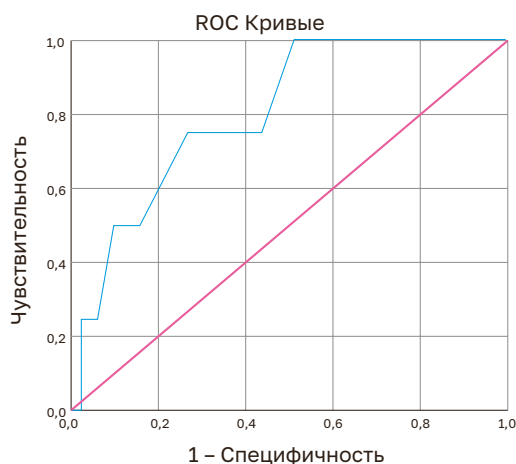


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа для определения порогового значения ширины базального отдела правого желудочка.

Figure 1. Results of ROC analysis for determining the threshold value of right ventricular basal diameter at end-diastole.

Основные эхокардиографические показатели детей в исследуемых группах

Таблица 3

Table 3

Main echocardiographic parameters in children from the study groups

Параметры	1 группа спортсмены Me [Q1,Q3]		2 группа контрольная Me [Q1,Q3]		p
	ЯНАО N=86	Тюмень N=88	ЯНАО N=74	Тюмень N=74	
	1	2	3	4	
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	46 [44; 49]	46 [42;50]	45 [42;48]	44 [42; 47]	$p_{1-2}=1,000$ $p_{3-4}=0,015$ $p_{1-3}=0,246$ $p_{2-4}=0,015$
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ² ,7	31,31 [28,70;36,61]	31,73 [28,81;34,30]	25,82 [22,25; 28,07]	26,52 [23,54; 31,62]	$p_{1-2}=0,57$ $p_{3-4}=0,114$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,33 [0,32; 0,36]	0,33 [0,31;0,38]	0,33 [0,31;0,37]	0,35 [0,33; 0,38]	$p_{1-2}=0,435$ $p_{3-4}=0,204$ $p_{1-3}=0,100$ $p_{2-4}=0,576$
Фракция выброса, %	71 [69; 73]	70 [66;74]	68,5 [65; 74]	70 [66; 74]	$p_{1-2}=1,000$ $p_{3-4}=0,540$ $p_{1-3}=0,291$ $p_{2-4}=1,000$
диастолическая площадь ПЖ, см ²	13,5 [11,7; 15,6]	12,9 [10,8;15,1]	11,9 [9,1; 15,1]	13,2 [11,9; 14,8]	$p_{1-2}=0,249$ $p_{3-4}=0,081$ $p_{1-3}=0,006$ $p_{2-4}=1,000$
систолическая площадь ПЖ, см ²	8,1 [7,0;9,4]	7,6 [6,3;9,1]	6,6 [4,8; 8,5]	8,3 [7,2;10,1]	$p_{1-2}=0,342$ $p_{3-4}=0,004$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-4}=0,045$
Ширина базального отдела ПЖ, мм	35 [32; 38]	34 [32; 37]	32 [30; 36]	33 [30;36]	$p_{1-2}=0,303$ $p_{3-4}=1,000$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-4}=0,135$
Скорость движения ФК МК е`латеральная, см/с	11[14;15]	18[16;19]	14[14;14]	18 [17;19]	$p_{1-2}=0,004$ $p_{3-4}=0,004$ $p_{1-3}=1,000$ $p_{2-4}=1,000$

спортсменов. Чувствительность и специфичность метода составили 75% и 80,8%, соответственно (рис. 2).

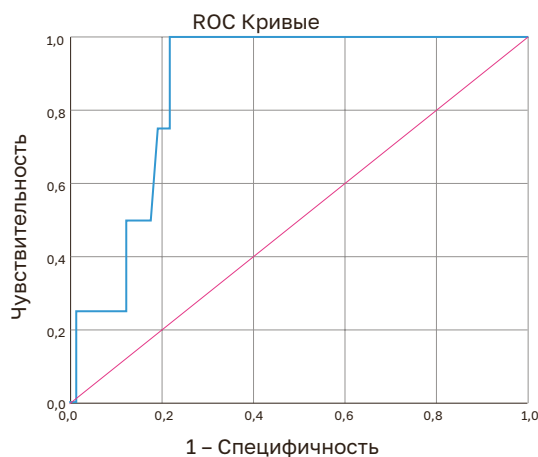


Рисунок 2. Результаты ROC-анализа для определения порогового значения систолической площади правого желудочка.

Figure 2. Results of ROC analysis for determining the threshold value of right ventricular end-systolic area.

Общеизвестный факт, что физиологической реакцией на занятия высокодинамичными видами спорта является снижение ЧСС и АД, умеренное увеличение ИММЛЖ [8], что мы и наблюдаем в обеих группах исследования. Снижение АД у спортсменов Крайнего Севера может быть связано с адаптацией регуляторных систем организма к физической активности в экстремальных условиях [9].

Медиана латеральной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e' later) у подростков Крайнего Севера, независимо от уровня физической активности, продемонстрировала более низкие значения в сравнении с детьми города Тюмени, что может быть связано с более медленной релаксацией ЛЖ, ростом его жёсткости и микроциркуляторными изменениями на Севере [10,11,12,13].

Известно, что у высокотренированных атлетов, особенно тех, кто занимается видами спорта на выносливость, ранней морфофункциональной перестройке подвержен ПЖ: возможна его дилатация, снижение систолической функции ПЖ и повышение уровня сердечных биомаркеров как признак перетренированности и/или патологического ремоделирования [14,15,16]. Выраженность и степень этих изменений крайне вариабельны. Механизмы, лежащие в их основе, определяются сложным взаимодействием факторов окружающей среды и полигенетических факторов [14,15,16]. Согласно данным нашего исследования, ключевыми показателями ПЖ, требующими динамического контроля, являются: RVDD_base – у северных атлетов, RVAs – у тюменских спортсменов.

Заключение

У юных спортсменов 12-17 лет, проживающих в условиях Крайнего Севера в сравнении с Тюменскими атлетами выявлены: более низкие значения САД ($p=0,006$), ДАД ($p=0,042$) и латеральной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e' later) ($p=0,004$) при более высоких показателях ЧСС в период бодрствования ($p=0,021$). Факторами риска ремоделирования миокарда можно рассматривать значение RVDD_base $>37,5$ мм у атлетов ЯНАО и RVAs $>9,65$ см² у спортсменов г. Тюмень, что диктует необходимость включения данных показателей в стандартный протокол эхокардиографии для подростков, активно занимающихся спортом.

Литература / References

- McKay CD, Cumming SP, Blake T. Youth sport: Friend or Foe? *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2019;33(1):141-157. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.017
- MacLachlan H, Drezner JA. Cardiac evaluation of young athletes: Time for a risk-based approach? *Clinical Cardiology*. 2020; 43(8):906-914. DOI: 10.1002/clc.23364
- Finocchiaro G, Westaby J, Sheppard MN, Papadakis M, Sharma S. Sudden Cardiac Death in Young Athletes: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(2):350-370. DOI:10.1016/j.jacc.2023.10.032
- Landry CH, Allan KS, Connelly KA, Cunningham K, Morrison LJ, Dorian P. Sudden Cardiac Arrest during Participation in Competitive Sports. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1943-1953. DOI: 10.1056/NEJMoa1615710
- Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, Tierney DM, Mueller FO. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation*. 2009;119(8):1085-92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617
- Segreti A, Celeski M, Guerra E, Crispino SP, Vespasiano F, Buzzelli L, Fossati C, Papalia R, Pigozzi F, Grigioni F. Effects of Environmental Conditions on Athlete's Cardiovascular System. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(16):4961. DOI: 10.3390/jcm13164961
- Mukataeva Z, Dinmukhamedova A, Kabieva S, Baidalinova B, Khamzina S, Zekenova L, Aizman R. Comparative characteristics of developing morphofunctional features of schoolchildren from different climatic and geographical regions. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2022;36(2):158-166. DOI: 10.1515/jpem-2022-0474
- Palermi S, Cavarretta E, D'Ascenzi F, Castelletti S, Ricci F, Vecchiato M, Serio A, Cavigli L, Bossone E, Limongelli G, Biffi A, Monda E, La Gerche A, Baggish A, D'Andrea A. Athlete's Heart: A Cardiovascular Step-By-Step Multimodality Approach. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24(5):151. DOI: 10.31083/j.rcm2405151
- Масько ЕВ, Мосягин ИГ, Бойко ИМ. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма и артериального давления у легкоатлетов и лыжников под влиянием тренировочной нагрузки. *Экология человека*. 2023;30(12):929-938. [Masko EV, Mosyagin IG, Boyko IM. Effects of training load on heart rate variability and blood pressure in track and field athletes and skiers. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*. 2023; 30(12): 929-938. (In Russian)] DOI: 10.17816/humeco630456
- Butz T, van Buuren F, Mellwig KP, Langer C, Oldenburg O, Treusch KA, Meissner A, Plehn G, Trappe HJ, Horstkotte D, Faber L. Echocardiographic tissue Doppler imaging analysis of the systolic and early diastolic velocities of the mitral annulus motion in hypertrophic cardiomyopathy and in top-level athletes. *Ultraschall in der Medizin*. 2012;33(5):455-62. DOI: 1055/s-0029-1246069
- Dalen H, Letnes JM, Hoydal MA, Wisloff U. Diastolic function and dysfunction in athletes. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*. 2024;25(11):1537-1545. DOI:1093/ehjci/jeae155

12. Сергейчик ОИ, Ярославская ЕИ, Плюснин АВ. Влияние факторов внешней среды на риск сердечно-сосудистых заболеваний населения Арктики. *Журнал медико-биологических исследований*. 2022;10(1):64-72. [Sergeyichik OI, Yaroslavskaya EI, Plyusnin AV. Impact of environmental factors on the risk of cardiovascular disease in the population of the Arctic. *Journal of Medical and Biological Research*. 2022;10(1):64-72. (In Russian)] DOI: 10.37482/2687-1491-Z091

13. Villalobos Lizardi JC, Baranger J, Nguyen MB, Asnacios A, Malik A, Lumens J, Mertens L, Friedberg MK, Simmons CA, Pernot M, Villemain O. A guide for assessment of myocardial stiffness in health and disease. *Nature Cardiovascular Research*. 2022;1(1):8-22. DOI:1038/s44161-021-00007-3

14. Sanz-de la Garza M, Carro A, Caselli S. How to interpret right ventricular remodeling in athletes. *Clinical Cardiology*. 2020;43(8):843-851. DOI: 1002/clc.23350

15. Mitchell A, Janssens K, D'ambrosio P, Van Puyvelde T, Rowe S, Willems R, Heidebuchel H, Claessen G, La Gerche A. Clinical overlap between healthy athletes and athletes with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2024; 45(Supplement_1). DOI: 10.1093/eurheartj/ehae666.3001hae666.3001

16. De Buck F, Vanhees L, Droogne W, Van Cleemput J, Claus P, Heidebuchel H. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *European Heart Journal*. 2015;36(30):1998-2010. DOI: 1093/eurheartj/ehv202

Сведения об авторах

Лукьянчик Юлия Дмитриевна, младший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии; врач детский кардиолог детского консультативного отделения, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: lukyanchik.yulia@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-1892-0150

Чернышева Татьяна Викторовна, к.м.н., зав. детским консультативным отделением, врач-детский кардиолог высшей категории, врач функциональной диагностики, врач-педиатр высшей категории, засл. врач РФ, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: chernyshevaTV@infarkta.net, http://orcid.org/0000-0003-0137-3282

Малинина Елена Игоревна, к.м.н., научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: malininaele@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-9987-4899

Гапон Людмила Ивановна, д.м.н., проф., зав. научным отделом клинической кардиологии, научный руководитель отделения артериальной гипертензии, врач-кардиолог высшей категории, засл. деятель науки РФ, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: gapon@infarkta.net, http://orcid.org/0000-0002-3620-0659

Плюснин Аркадий Владиславович, врач ультразвуковой диагностики высшей категории, заведующий отделением функциональной диагностики, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельни-

кайте, д. 111; тел.: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: plusninav@infarkta.net, http://orcid.org/0000-0003-3082-0192

Лыкасова Елена Александровна, к.м.н., врач отделения функциональной диагностики высшей категории, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: lykasova@infarkta.net, http://orcid.org/0009-0004-1487-9412

Ярославская Елена Ильинична, д.м.н., ведущий научный сотрудник, врач ультразвуковой диагностики, заведующая лабораторией инструментальной диагностики, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: yaroslavskaya@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0003-1436-8853

Author information

Yuliya D. Lukyanchik, research assistant department at the arterial hypertension and coronary insufficiency department in the scientific department of clinical cardiology; children cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaita St., Tyumen, Russian Federation 625026. Phone: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: lukyanchik.yulia@yandex.ru, http://orcid.org/0000-0002-1892-0150

Tatyana V. Chernysheva, Cand. Med. Sci., Ass. Prof., Head of pediatric consultative department, children cardiologist, Honorary doctor of Russian Federation, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaita St., Tyumen, Russian Federation 625026. Phone: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: chernyshevaTV@infarkta.net, http://orcid.org/0000-0003-0137-3282

Elena I. Malinina, Cand. Med. Sci., Assistant Professor, research fellow at the arterial hypertension and coronary insufficiency department in the scientific department of clinical cardiology, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaita St., Tyumen, Russian Federation 625026. Phone: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: malininaele@mail.ru, http://orcid.org/0000-0001-9987-4899

Lyudmila I. Gapon, Dr. Med. Sci., Professor, Chair of scientific department of clinical cardiology, scientific supervisor at the arterial hypertension department in Tyumen cardiological research center, cardiologist, Honored scientist of Russian Federation, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaita St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: gapon@infarkta.net, http://orcid.org/0000-0002-3620-0659

Plyusnin Arkady Vladislavovich, doctor of ultrasound diagnostics of the highest category, Head of the Department of functional diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaita St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: plusninav@infarkta.net, http://orcid.org/0000-0003-3082-0192

Elena A. Lykasova, Cand. of Med. Sci., doctor of the functional diagnostics department, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaita St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: lykasova@infarkta.net, http://orcid.org/0009-0004-1487-9412

Elena I. Yaroslavskaya, Dr. Med. Sci., leading researcher, ultrasound diagnostics doctor, Head of the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaita St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2681414, доб. 1306; e-mail: yaroslavskaya@gmail.com, http://orcid.org/0000-0003-1436-8853

Дата поступления: 24.06.2025

Дата рецензирования: 07.09.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 24 June 2025

Revision Received 07 September 2025

Accepted 07 October 2025

© БАХТИНА В. И., ДЕМКО И. В., СТОЛЯР М. А., ДУДКОВСКАЯ Т. С., НАЖИВИН И. В., ГАЛАНИН В. В., ГОРБЕНКО А. С., ОЛЬХОВСКИЙ И. А.

УДК: 3659

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-61-67

Течение и исходы коронавирусной инфекции у пациентов с хроническим лимфолейкозом в круглосуточном стационаре в период пандемии

В. И. Бахтина^{1,2}, И. В. Демко^{1,2}, М. А. Столяр⁴, Т. С. Дудковская¹, И. В. Наживин^{1,2}, В. В. Галанин^{1,2}, А. С. Горбенко⁴, И. А. Ольховский^{3,4}¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация²Краевая клиническая больница, Красноярск 660022, Российская Федерация³Красноярский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии, Красноярск 660036, Российская Федерация⁴Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск 660036, Российская Федерация

Цель исследования. Анализ клинического течения и прогностических факторов, влияющих на исходы инфекции COVID-19 у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ).

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ историй болезни 42 пациентов с ХЛЛ, госпитализированных в инфекционный госпиталь КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск, с COVID-19 за период с марта 2020 г. по декабрь 2022 г. Данные получены из медицинской информационной системы (МИС) qMS. Оценены демографические, гендерные, анамнестические, клинические, лабораторно-инструментальные данные и фармакотерапия. Уточнены и проанализированы причины летальных исходов среди данной группы пациентов.

Результаты. В структуре госпитализированных пациентов с ХЛЛ и инфекцией COVID-19 были преимущественно мужчины: 23 (54,8 ± 7,6%) человека, медиана возраста в группе женщин была больше 70 (49;83) лет, в сравнении с 62 (38;81) годами у мужчин. Медиана возраста среди умерших больных составила 69 (50;83) лет в сравнении с выжившими пациентами – 63 (38;77) года, разница составила более 5 лет. В возрастной категории 80-89 лет все пациенты погибли. Более половины больных – 23 (54,8 ± 7,6%) человека, проходившие химиотерапию по поводу ХЛЛ – были выписаны из стационара после лечения COVID-инфекции. Медиана длительности пребывания пациентов в БИГ была больше среди умерших: 26 (6;80) дней, в сравнении с продолжительностью госпитализации в группе выздоровевших пациентов – 18 (5;38) дней. Согласно полученным данным, в группе умерших больных были только пациенты с суммой баллов по шкале ECOG 2 и 3 балла. В группе живых были преимущественно пациенты, у которых сумма баллов по шкале ECOG составила 1 балл. Выявляемые анемия и повышение уровня ЦРБ оказывали негативное влияние на клиническое течение коронавирусной инфекции, что достоверно отражалось в различиях ОБ в группах пациентов. Инфекционные осложнения стали основной причиной смерти у пациентов с ХЛЛ и COVID-19.

Заключение. Таким образом, изучение факторов, способных влиять на выживаемость пациентов с ХЛЛ и COVID-19, требуют более тщательного и глубокого исследования и анализа, так как общеклинические, стандартные подходы не дают полной картины механизмов, оказывающих влияние на исход заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, гемобластозы, хронический лимфолейкоз, коморбидность, онкогематология, летальный исход.

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

Для цитирования: Бахтина ВИ, Демко ИВ, Столяр МА, Дудковская ТС, Наживин ИВ, Галанин ВВ, Горбенко АС, Ольховский ИА. Течение и исходы коронавирусной инфекции у пациентов с хроническим лимфолейкозом в круглосуточном стационаре в период пандемии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):61-67. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-61-67

Course and outcomes of coronavirus infection in patients with chronic lymphatic leukaemia in a 24-hour hospital during the pandemic period

V.I. Bakhtina^{1,2}, I.V. Demko^{1,2}, M.A. Stolyar⁴, I.V. Nazhivin^{1,2}, T.S. Dudkovskaya¹, V.V. Galanin^{1,2}, A.S. Gorbenco⁴, I.A. Olkhovskiy^{3,4}¹ Prof. V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation² Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation³ Krasnoyarsk branch of the National Medical Research Center for Hematology, Krasnoyarsk 660036, Russian Federation⁴ Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk 660036, Russian Federation

The aim of the research. To analyse the clinical course and prognostic factors affecting the outcomes of COVID-19 in patients with chronic lymphatic leukaemia (CLL).

Material and methods. A retrospective analysis of case medical histories of 42 patients with CLL hospitalised in the infectious disease hospital of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital with COVID-19 for the period from March 2020 to December 2022 was performed. The data were obtained from the qMS medical information system (MIS). Demographic, gender, anamnestic, clinical, laboratory and instrumental as well as pharmacotherapy data were evaluated. The causes of fatal outcomes among this group of patients were clarified and analysed.

Results. The structure of hospitalised patients with CLL and COVID-19 infection was predominantly represented by males with 23 (54.8 ± 7.6%) patients, the median age in the female group was higher: 70 (49;83) years as compared to male 62 (38;81) years. The median age among deceased patients was 69 (50;83) years compared with surviving patients 63 (38;77) years, the difference was more than 5 years. In the age group of 80-89 years, all patients died. More than half of the patients (23 (54.8±7.6%)) who received chemotherapy for CLL were discharged from the hospital after

treatment of COVID-infection. The median duration of treatment in the infectious disease hospital was longer among the deceased patients, 26 (6;80) days, compared to the duration of treatment in the convalescent group – 18 (5;38) days. According to the data obtained, in the group of deceased patients there were only patients with ECOG scores of 2 and 3. In the surviving group, there were predominantly patients with an ECOG score of 1. Detection of anaemia and increased level of C-reactive protein had a negative impact on the clinical course of coronavirus infection and their deviations from the norm were significantly reflected in the differences of OS in the groups of patients. Infectious complications were the leading cause of death in patients with CLL and COVID 19.

Conclusion. Thus, the study of factors that may influence the survival of patients with CLL and COVID-19 requires a more thorough and in-depth study and analysis, as general clinical, standard approaches do not provide a complete overview of the mechanisms that influence the outcome of the disease.

Key words: COVID-19, haemoblastosis, chronic lymphatic leukaemia, comorbidity, onco-haematology, lethal outcome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Bakhtina VI, Demko IV, Stolyar MA, Nazhivin IV, Dudkovskaya TS, Galanin VV, Gorbenko AS, Olkhovskiy IA. Course and outcomes of coronavirus infection in patients with chronic lymphatic leukaemia in a 24-hour hospital during the pandemic period. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):61-67. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-61-67

Введение

В 2019г. мировое сообщество столкнулось с распространением новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, или COVID-19 [1,2].

Новая коронавирусная инфекция вызвана SARS-CoV-2 – оболочечным вирусом с одноцепочечной РНК позитивной полярности, относящимся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* [3]. Доказано, что данный вирус оказывает значимое негативное влияние на исходы течения заболеваний среди пациентов онкологического профиля, в том числе больных с лимфопролиферативными заболеваниями [4].

Согласно литературным данным, течение инфекции COVID-19 у пациентов с гематологическими заболеваниями (гемобластозами) сопряжено с более длительной персистенцией и замедленной элиминацией вируса, наибольшим риском летальных исходов [5,6,7].

Основной причиной высокого риска развития тяжёлого течения коронавирусной инфекции у больных с гемобластозами являются нарушения в иммунной системе, вызванные как опухолевым процессом, так и проводимой химиотерапией, в отличие от пациентов с солидными опухолями, где иммуносупрессия связана только с проводимой химиотерапией [8,9,10].

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)/лимфома из малых лимфоцитов – клинически и биологически гетерогенное опухолевое заболевание, которое характеризуется неконтролируемым делением зрелых атипичных лимфоцитов, поражающих костный мозг, лимфатические узлы, селезёнку, печень, а также другие органы [11].

Описано достаточно большое число клинических случаев сочетания ХЛЛ и коронавирусной инфекции, в которых прослеживается тенденция тяжёлого течения заболевания с осложнениями и возможным длительным вирусовыделением [12].

В литературе сообщаются основные предикторы неблагоприятного прогноза течения COVID-19 инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, такие как возраст старше 65 лет, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой патологии [13, 14].

Опубликованы неоднозначные данные по влиянию противоопухолевого лечения на течение коронавирусной инфекции, наличие или отсутствие нейтропении и агранулоцитоза [15] на фоне иммунохимиотерапии.

Цель. Оценить влияние клинико-лабораторных и терапевтических характеристик на исход госпитализации и общую выживаемость у пациентов с ХЛЛ и COVID-19.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование 42 пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), госпитализированных по поводу COVID-19 в круглосуточный инфекционный стационар КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» (Красноярск) в период с марта 2020 по декабрь 2022 г. Включались пациенты ≥18 лет с верифицированным диагнозом ХЛЛ и лабораторно подтверждённой SARS-CoV-2 (ПЦР).

Диагноз устанавливался по медицинской документации (типичная иммунологическая картина ХЛЛ по проточной цитометрии и/или гистологическим данным).

Извлекались демографические и клинические данные: возраст, пол; коморбидность по шкале КИК (гериатрический вариант; анализ в двух категориях: 0-5 и ≥6 баллов), функциональный статус по ECOG (1/2/3), сопутствующие заболевания (сосудистые, эндокринные, ожирение, сахарный диабет), лабораторные показатели при поступлении (С-реактивный белок, наличие/степень анемии; нейтропения, лимфопения), параметры течения COVID-19 (КТ-степень поражения лёгких, длительность госпитализации, число дней в ОАР/ОРИТ). По заболеванию и лечению ХЛЛ учитывались: статус ХЛЛ (ремиссия или прогрессия/рецидив), факт химиотерапии (не получал; получал ранее; активная ХТ на момент COVID), давность ХТ (без терапии / ≤12мес. / >12мес.), введение биологических препаратов (олокизумаб/левилимаб/барицитиниб: да/нет).

Количественные признаки описывались медианой и квартилями Me [Q1; Q3]; при необходимости приводились Me (min; max). Категориальные признаки –

n (%); для описания долей дополнительно рассчитывали стандартную ошибку процента (SE%)

Сравнение двух независимых групп по количественным данным: U-критерий Манна-Уитни; при трёх и более группах – критерий Краскела-Уоллиса с последующими парными сравнениями Манна-Уитни.

Сравнение частот: таблицы сопряжённости с использованием χ^2 Пирсона (без поправки при достаточной наполняемости) или точного критерия Фишера (при ожидаемых <5).

Для дихотомических факторов рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал; при нулевых ячейках применяли поправку Халдейна-Энскомба ($\pm 0,5$).

Все тесты – двусторонние; уровень значимости $\alpha=0,05$. p-значения приводились до третьего знака.

Анализ выполнялся по доступным данным (complete-case), без импутации пропусков.

Статистический анализ выполнялся в Python 3.12 в среде Jupyter Notebook с использованием библиотек pandas (подготовка и сводка данных), NumPy (базовые численные расчёты), SciPy / scipy.stats (статистические критерии).

Результаты и обсуждение

Среди госпитализированных пациентов мужчин было 23 (54,8% $\pm$ 7,6%), а женщин 19 (45,2% $\pm$ 7,6%). Медианный возраст мужчин составил 63 (38;81) года, женщин – 70 (49;83) лет ($p=0,040$).

Согласно полученным результатам, медианный возраст пациентов с летальным исходом составил 72 (50;83) года, тогда как в когорте выживших больных медиана составила 64 (38;77) года ($p=0,031$).

При анализе летальных исходов в зависимости от пола и возраста установлено, что у женщин медианный возраст выживших составил 67 (49;77) лет, тогда как возраст умерших достигал 73 (57;83) лет ($p=0,078$). В мужской когорте статистически значимых различий не выявлено: медианный возраст выживших составил 63 (38;71) года, умерших – 60 (50;81) года ($p=0,527$).

Большинство пациентов инфекционного госпиталя с ХЛЛ были старше 65 лет (23 человека (54,8% $\pm$ 7,6%)), тогда как 19 (45,2% $\pm$ 7,6%) пациентов были моложе 65 лет. В женской когорте преобладали пациентки ≥ 65 лет (15 лиц (35,7% $\pm$ 7,4%)) против 4 (9,5% $\pm$ 4,5%) возрастом <65; в мужской, напротив, чаще встречались более молодые пациенты: 15 (35,7% $\pm$ 7,4%) <65 против 8 (19,0% $\pm$ 6,0%) ≥ 65 . Различия доли пациентов ≥ 65 лет между полами статистически значимы ($p=0,0107$).

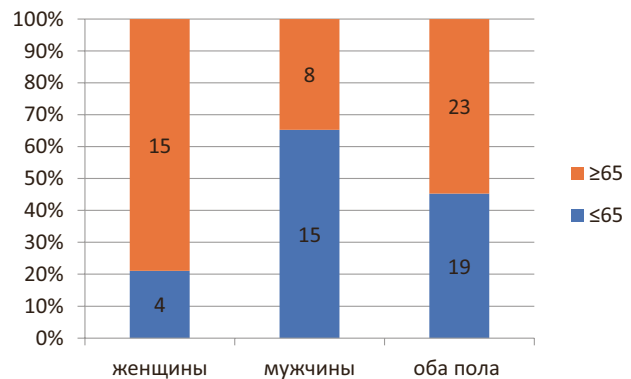


Рисунок 1. Распределение стационарных пациентов с хроническим лимфолейкозом и COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь, в зависимости от возрастной группы (n=42).

Figure 1. Distribution of inpatients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19 admitted to the infectious disease hospital, depending on age group (n=42).

Из 42 пациентов с ХЛЛ в живых остались 23 (54,8% $\pm$ 7,6%) человека: 14 (33,3% $\pm$ 7,2%) мужчин и 9 (21,4% $\pm$ 6,3%) женщин.

Наибольшее количество госпитализированных пациентов приходилось на возраст 60-69 лет – 14 (33,3% $\pm$ 7,2%) человек. В возрастных диапазонах 30-39 и 40-49 лет было по одному пациенту (2,4% $\pm$ 2,3%), оба были выписаны из стационара. В возрастных группах 50-59 лет и 70-79 лет наблюдалось по 11 (26,2% $\pm$ 6,9%) человек; при этом в диапазоне 70-79 лет зафиксировано наибольшее число летальных исходов – 6 (14,3% $\pm$ 5,4%)

Таблица 1

Клинико-гематологическая характеристика стационарных больных с хроническим лимфолейкозом и коронавирусной инфекцией (n=42)

Table 1

Clinical and haematological characteristics of inpatients with chronic lymphocytic leukaemia and coronavirus infection (n=42)

Характеристика	Живые Me (Q1; Q3)	Летальный исход Me (Q1; Q3)	Все пациенты Me (Q1; Q3)	p-value
Медиана возраста, лет	64 (38;77)	72 (50;83)	66 (38;83)	0,031
Медиана длительности госпитализации, дни	18 (5;38)	26 (6;80)	22 (5;80)	0,065
Медиана наблюдения у гематолога, мес.	30 (0;188)	44 (0;190)	38 (0;190)	0,404
Медиана балла по ECOG	1 (1;3)	3 (2;3)	2 (1;3)	< 0,001
Медиана балла по КИК	2 (0;6)	6 (1;9)	4 (0;9)	0,003

пациентов. В группе 80-89 лет исход оказался неблагоприятным у всех больных – 100% летальных исходов.

Сравнение исходов в зависимости от возрастного порога показало, что среди пациентов моложе 65 лет выжили 13 ($68,4 \pm 10,6\%$), умерли 6 ($31,6 \pm 10,6\%$), тогда как в группе ≥ 65 лет выписаны были 10 ($43,5 \pm 10,3\%$), умерли 13 ($56,5 \pm 10,3\%$). Однако различия по исходам между этими возрастными категориями оказались статистически незначимыми ($p=0,130$).

В подгруппе мужчин ≥ 65 лет ($n=8$) число выживших и умерших было одинаковым: по 4 ($50,0 \pm 17,7\%$) пациента.

Все пациенты с COVID-19 и ХЛЛ, получившие лечение в инфекционном госпитале, имели показания к госпитализации в круглосуточный стационар.

Медиана длительности госпитализации среди всей когорты составила 22 (5;80) дня. Длительность госпитализации пациентов с летальным исходом составила 26 (6;80) дней против 18 (5;38) дней у выживших, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,065$).

Среди пациентов с летальным исходом пребывание в отделении реанимации отмечалось у большинства больных (медиана 3 (0;15) дней), тогда как в группе выживших лишь один пациент находился в ОРИТ, проведя там 8 дней.

Что касается противоопухолевой терапии, среди всех пациентов 9 (21,4%) никогда не получали химиотерапию, 33 (78,6%) имели анамнез лечения, медиана числа линий терапии составила 1 (0;6). Среди получавших химиотерапию летальный исход зарегистрирован у 17 (40,5%) пациентов, тогда как 16 (38,1%)

были выписаны. Однако различия по исходам между группами «с ХТ» и «без ХТ» оказались статистически незначимыми ($p=0,149$).

Из 42 больных 9 ($21,4 \pm 6,3\%$) пациентов не получали химиотерапию: погибли 2 ($4,8 \pm 3,3\%$), выписаны из инфекционного госпиталя 7 ($16,7 \pm 5,8\%$). По сравнению с пациентами, получавшими ХТ (ранее или на момент COVID), связь между ХТ и исходом статистически не значима ($p=0,149$).

Отношение шансов для группы «ХТ» против «без ХТ» составило 3,72; 95% ДИ 0,67-20,63: тенденция к более высоким шансам летального исхода у получавших ХТ, но доверительный интервал включает 1.

Среди пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, 33 ($78,6 \pm 6,3\%$) имели прогрессию/рецидив ХЛЛ, 9 ($21,4 \pm 6,3\%$) находились в ремиссии. В ремиссии выжили 6 ($14,3 \pm 5,4\%$), умерли 3 ($7,1 \pm 4,0\%$); при прогрессии/рецидиве выжили 17 ($40,5 \pm 7,6\%$), умерли 16 ($38,1 \pm 7,5\%$). Различий по исходам между ремиссией и прогрессией/рецидивом не выявлено (точный тест Фишера, $p=0,477$).

Отношение шансов для прогрессии/рецидива против ремиссии составило 1,88; 95% ДИ 0,40-8,82, что является статистически не значимым показателем.

Повторные госпитализации по поводу COVID-19 зарегистрированы у 3 пациентов; летальных исходов среди них не было (0 из 3).

Биологические препараты (олокизумаб/левилимаб/барицитиниб) вводились 11 ($26,2 \pm 6,8\%$) пациентам; из них выжили 8 ($19,0 \pm 6,1\%$) (поровну: 4 мужчины и 4 женщины), умерли 3 ($7,1 \pm 4,0\%$). Связь введения биопрепаратов с исходом статистически не значима ($p=0,291$).

Таблица 2

Факторы и исходы госпитализации в инфекционный госпиталь среди стационарных больных с хроническим лимфолейкозом и коронавирусной инфекцией

Table 2

Factors and outcomes of hospitalisation in an infectious disease hospital among inpatients with chronic lymphocytic leukaemia and coronavirus infection

Характеристика	Живые	Летальный исход	p-value
Исход в зависимости от инициации химиотерапии (n=42), абс., (% ± SE%)			
Без лечения	7 (16,7 ± 5,8%)	2 (4,8 ± 3,3%)	0,149
Проведение ХТ	16 (38,1 ± 7,5%)	17 (40,5 ± 7,6%)	
Исход в зависимости от давности проводимой химиотерапии (n=42), абс., (% ± SE%)			
Без терапии	7 (16,7 ± 5,8%)	2 (4,8 ± 3,3%)	0,260
ХТ более 12 мес.	6 (14,3 ± 5,4%)	5 (11,9 ± 5,0%)	
ХТ до 12 мес.	10 (23,8 ± 6,6%)	12 (28,6 ± 7,0%)	
Исход в зависимости от состояния болезни ХПЛ на момент госпитализации (n=42), абс., (% ± SE%)			
Прогрессия/рецидив	17 (40,5 ± 7,6%)	16 (38,1 ± 7,5%)	0,477
Ремиссия	6 (14,3 ± 5,4%)	3 (7,1 ± 4,0%)	
Исход в зависимости от введения биологических препаратов (олокизумаб, левилимаб, барицитиниб) (n=42), абс., (% ± SE%)			
Препараты введены	8 (19,0 ± 6,1%)	3 (7,1 ± 4,0%)	0,291
Препараты не введены	15 (35,7 ± 7,4%)	16 (38,1 ± 7,5%)	

Отношение шансов для группы с биопрепаратами против группы без биопрепаратов составило 0,35; 95% ДИ 0,08-1,58: тенденция к меньшим шансам летального исхода при введении биопрепаратов, однако различие незначимо (ДИ включает 1).

В нашей работе мы провели поиск возможных факторов, в том числе лабораторно подтверждённых, которые могли бы влиять на ОВ.

Одной из причин, ухудшающих прогноз течения коронавирусной инфекции у больных гематологического профиля, является повышение уровня С-реактивного белка (ЦРБ). При определении ЦРБ максимальное повышение его уровня отмечалось среди пациентов, чья госпитализация закончилась летальным исходом: медиана составила 43,3 (3,5; 190,7) мг/л. В группе пациентов, оставшихся в живых после перенесённой коронавирусной инфекции, медиана уровня ЦРБ составила 4,0 (1,6; 104,4) мг/л ($p=0,002$).

При изучении влияния уровня ЦРБ на ОВ у пациентов с ХЛЛ и COVID-19 получены статистически значимые различия: медиана ОВ в группе больных с повышенным уровнем ЦРБ составила 1 [0; 12] месяцев, тогда как при нормальном уровне ЦРБ – 13 [10; 18] месяцев ($p=0,005$).

Изменения в развёрнутом анализе крови, а именно анемия на момент госпитализации, выявлены у 23 (54,8 ± 7,6%) пациентов из 42 (лёгкая степень – 15, средняя – 6, тяжёлая – 2). Среди выписанных анемия отмечалась у 5 (11,9 ± 5,0%) человек, без анемии – 18 (42,9 ± 7,6%); среди умерших – анемия у 18 (42,9 ± 7,6%), без анемии – 1 (2,4 ± 2,3%). Связь «анемия ↔ исход» статистически значима (Фишер, $p=0,000$). Медиана ОВ при наличии анемии составила 1 [0; 1] месяц, тогда как при отсутствии анемии – 13 [11; 22] месяцев ($p<0,001$).

В исследуемой когорте, помимо анемии, были зафиксированы и другие изменения в развёрнутом анализе крови: нейтропения у 12 (28,6 ± 6,9%) пациентов и лимфопения у 5 (11,9 ± 5,0%). Однако такие изменения, как лимфопения и нейтропения, статистически не значимо влияли на исход и на ОВ (при уровне значимости $p=0,05$).

В нашем исследовании проведена оценка влияния сопутствующей патологии на выживаемость больных с ХЛЛ и COVID-19. Оценка проведена по шкале кумулятивного индекса коморбидности (гериатрический вариант) и по шкале ECOG.

Согласно полученным результатам, наиболее частой органной патологией, как и ожидалось, стали заболевания бронхолегочной системы – 39 (92,9 ± 4,0%) случаев. Наибольшее число больных были госпитализированы с пневмонией – 38 (90,5 ± 4,5%); при этом госпитализация в круглосуточный стационар чаще требовалась при выраженном поражении лёгких (КТ-степень 2-4) – 32 (76,2 ± 6,6%). Из данной

группы бронхиальная астма отмечена у 1 (2,4 ± 2,4%) пациента.

Среди анализируемой когорты пациентов сосудистые заболевания заняли второе место по частоте – 32 (76,2 ± 6,6%). Патология эндокринной системы по частоте заняла третье место – 31 (73,8 ± 6,8%); из них ожирение зарегистрировано у 26 (61,9 ± 7,5%), сахарный диабет – у 5 (11,9 ± 5,0%).

Мы проанализировали влияние указанных систем на исход госпитализации и ОВ. Для бронхолегочной патологии значимой связи с исходом не получено ($p=0,239$); по ОВ наблюдалась пограничная тенденция ($p=0,050$). Для сосудистых, эндокринных заболеваний и ожирения различия также не достигали значимости (при уровне значимости $p=0,05$).

Исключение – сахарный диабет: ассоциация с летальным исходом была значимой ($p=0,014$), при этом отношение шансов составило 17,83 (95% ДИ 0,92-346,86; широкий ДИ обусловлен малыми n); ОВ у пациентов с диабетом была ниже ($p=0,019$).

Дополнительно изучено влияние коморбидности по шкале КИК (гериатрический вариант). Среди выписанных ($n=23$) 17 (73,9 ± 9,2%) имели сумму 0-5 баллов, у 6 (26,1 ± 9,2%) было ≥6. В группе умерших ($n=19$) большинство имели КИК ≥6: 13 (68,4 ± 10,7%), тогда как 0-5 баллов было у 6 (31,6 ± 10,7%) (рис. 2). Связь КИК ≥6 с летальным исходом оказалась статистически значимой ($p=0,012$); отношение шансов при этом составило 6,14 (95% ДИ 1,60-23,50).

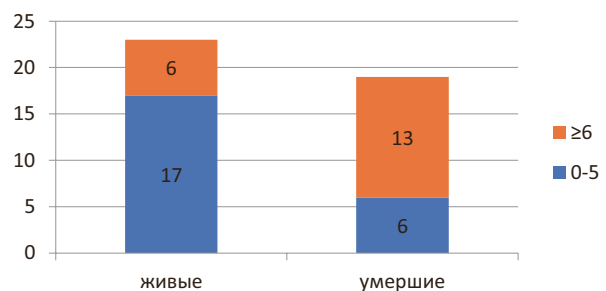


Рисунок 2. Распределение суммы баллов по шкале кумулятивного индекса коморбидности с порогом 6 среди пациентов с хроническим лимфолейкозом и COVID-19 в зависимости от исхода госпитализации ($n=42$). Различия значимы (χ^2 Пирсона = 7,53; $p=0,006$); отношение шансов летального исхода при КИК ≥6 по сравнению с КИК 0-5: – OR = 6,14 [1,60-23,50].

Figure 2. Distribution of the total score on the cumulative comorbidity index (threshold 6) among patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19 by hospitalisation outcome ($n=42$). The differences are significant (Pearson's $\chi^2 = 7.53$; $p=0.006$); odds of death for CCI ≥6 vs CCI 0-5: OR = 6.14 [1.60-23.50].

При сравнении ОВ у пациентов с КИК 0-5 и КИК ≥ 6 статистически значимых различий не получено ($p=0,112$): медиана ОВ составила 12 [1; 14] мес. при КИК 0-5 ($n=23$) и 1 [0,5; 10,5] мес. при КИК ≥ 6 ($n=19$).

На момент поступления в БИГ оценивали функциональный статус по шкале ECOG и анализировали его связь с исходом. В группе живых ($n=23$): ECOG 1 – 13 (56,5 $\pm$ 10,3%), ECOG 2 – 7 (30,4 $\pm$ 9,6%), ECOG 3 – 3 (13,0 $\pm$ 7,0%). В группе умерших ($n=19$): ECOG 1 – 0 (0,0%), ECOG 2 – 5 (26,3 $\pm$ 10,1%), ECOG 3 – 14 (73,7 $\pm$ 10,1%). Различия частот между группами значимы: $\chi^2=20,254$; $p<0,001$.

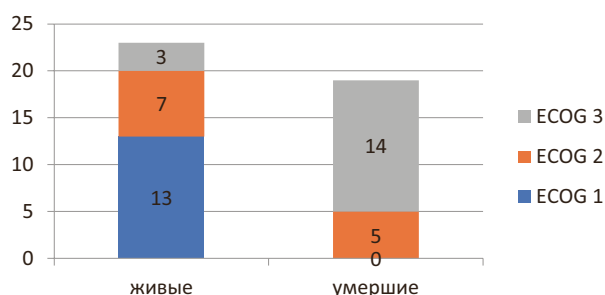


Рисунок 3. Распределение сумм баллов по шкале ECOG среди пациентов с ХЛЛ и COVID-19 в зависимости от исхода госпитализации ($n=42$). OR = 18,67 [3,82-91,17].

Figure 3. Distribution of ECOG scores among patients with CLL and COVID-19 by hospitalisation outcome ($n=42$). OR = 18.67 [3.82-91.17].

Так, все пациенты с суммой баллов ECOG = 1 на момент госпитализации остались живы. В группе ECOG = 2 медиана ОВ составила 10,5 [1; 14,25] месяца, а при ECOG = 3 – 1 [0; 1] месяц. Сравнение трёх групп по ОВ показало статистически значимые различия (Краскел-Уоллис, $p=0,004$); в парных тестах Манна-Уитни: ECOG 1 vs 3: $p=0,001$; ECOG 2 vs 3: $p=0,043$; ECOG 1 vs 2 $p=0,381$.

Из 19 (100%) летальных случаев, согласно клинической документации, непосредственной причиной смерти (НПС) у 17 (89,5 $\pm$ 7,0%) больных был септический шок; у 2 пациентов НПС связана с развитием ОРДС. При сличении посмертного и патологоанатомического диагнозов отмечено 1 расхождение по НПС – отёк головного мозга был признан основной причиной смерти.

Заключение

Среди госпитализированных пациентов с ХЛЛ и COVID-19 преобладали мужчины: 54,8%; женщины были старше мужчин (медиана 70 против 63 лет; $p=0,040$). Умершие были старше выживших (медиана 72 против 64 лет; $p=0,031$). Порог ≥ 65 лет не ассоциировался с исходом госпитализации (Фишер, $p=0,130$), при этом в возрастной группе 80-89 лет летальность составила 100%.

Медианная длительность госпитализации была выше у умерших (26 дней) по сравнению с выжившими (18 дней), однако различия не достигли уровня значимости ($p=0,065$). Статус ХЛЛ (ремиссия или прогрессия/рецидив), факт и давность химиотерапии, а также введение биопрепаратов не показали статистически значимой связи с исходом (все $p=0,149$).

Ключевыми неблагоприятными факторами оказались высокая коморбидность и нарушение функционального статуса: при КИК ≥ 6 доля летальных исходов выше ($\chi^2=7,53$; $p=0,006$; OR=6,14 [1,60-23,50]), а при ECOG 3 риск смерти существенно возрастает ($\chi^2=20,254$; $p<0,001$; для свёрнутого сравнения ECOG 3 vs 1-2: OR=18,67 [3,82-91,17]). Среди лабораторных показателей неблагоприятный прогноз связан с повышенным ЦРБ (Манна-Уитни для ОВ $p=0,005$; Фишер $p=0,001$; OR=23,4 [2,66-206,16]) и анемией при поступлении (Фишер $p<0,001$; OR=64,8 [6,87-611,29]); при этом сахарный диабет ассоциировался с более высокой летальностью (Фишер, $p=0,014$) и меньшей ОВ ($p=0,019$).

В целом, на исход госпитализации и снижение ОВ у пациентов с ХЛЛ и COVID-19 наибольшее влияние оказывали КИК ≥ 6 , ECOG 3, высокий ЦРБ и анемия; тогда как возрастной порог ≥ 65 лет, статус ХЛЛ, химиотерапия и биотерапия значимой связи с исходом в этой выборке не продемонстрировали. Требуются более крупные выборки и многофакторный анализ для проверки независимости выявленных ассоциаций.

Литература/References

- Петров КВ, Можейко ЕЮ, Петров АВ, Демко ИВ. Респираторная реабилитация пациентов с COVID-19: текущее состояние проблемы. *Доктор.Ру*. 2023;22 (2): 70-75. [Petrov KV, Mozheiko EY, Petrov AV, Demko IV. Respiratory rehabilitation of patients with COVID-19: current state of the problem. *Doctor.Ru*. 2023;22 (2): 70-75 (in Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-70-75
- Yang F, Shi S, Zhu J, Shi J, Dai K, Chen X. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with COVID-19. *Medical Virology*. 2020;92 (10): 2067-2073. DOI: 10.1002/jmv.25972
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19). В кн: *Временные методические рекомендации*. 2020; (9) 218. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). *Temporary Guidelines*. 2020; (9) 218. (In Russian)]
- Соколов ВН, Рожковская ГМ. Онкогематология: новая реальность. Лимфомы в условиях пандемии COVID-19. *Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. 2021;12 (1) 39 - 42. [Sokolov VN, Rozhkovskaya GM. Oncohematology: a new reality. Lymphoma during the COVID-19 pandemic. *German International Journal of Modern Science*. 2021;12 (1) 39-42. (In Russian)] DOI: 10.24412/2701-8369-2021-12-39-42
- Sica A, Casale D, Rossi G, Casale B, Ciccozzi M, Fasano M, Ciotti M, Sagnelli E, Papa A, Sagnelli C. The impact of the SARS-CoV-2 infection, with special reference to the hematological setting. *Medical Virology*. 2021;93 (1): 223-233. DOI: 10.1002/jmv.26197
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergeantanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2020;95 (7):834-847. DOI: 10.1002/ajh.25829

7. Стома ИО, Шепетько ММ. Вирусные инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук*. 2021;25 (4): 72–76 [Stoma IO, Shepetko MM. Viral infections in patients with oncohematological diseases: literature review and own research results. *Vestnik Obrazovaniya i Razvitiya Nauki Rossijskoj Akademii Estestvennyh Nauk*. 2021;25 (4): 72–76. (In Russian)] DOI: 10.26163/RAEN.2021.95.72.011
8. Поддубная ИВ, Тумян ГС, Трофимова ОП, Бабичева ЛГ, Поляков АС. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии Covid-19. *Современная онкология*. 2020;22 (3): 10–20. [Poddubnaia IV, Tumyan GS, Trofimova OP Babicheva LG, Poliakov AS. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Modern Oncology*. 2020;22 (3): 10–20. (In Russian)] DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152
9. Волкова МА, редактор. Хронический лимфолейкоз. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. Москва. Медицина; 2001. 376–392 с. [Volkova VA editor. Hronicheskiy limfolejkoz. *Clinical Oncohematology: Guide for Physicians*. Moscow: Medicine; 376–392 p. (In Russian)]
10. Никитин ЕА, Бялик ТЕ, Зарицкий АЮ, Исебер Л, Капланов КД, Лопаткина ТН, Луговская СА, Мухортова ОВ, Османов ЕА, Поддубная ИВ, Самойлова ОС, Стадник ЕА, Фалалеева НА, Байков ВВ, Ковригина АМ, Невольских АА, Иванов СА, Хайлова ЖВ, Геворкян ТГ. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. *Современная Онкология*. 2020; 22 (3): 24–44. [Nikitin EA, Bjalik TE, Zarickij AJ, Iseber L, Kaplanov KD, Lopatkina TN, Lugovskaja SA, Muhortova OV, Osmanov EA, Poddubnaja IV, Samojlova OS, Stadnik EA, Falaleeva NA, Bajkov VV, Kovrigina AM, Nevolskih AA, Ivanov SA, Hajlova ZV, Gevorkjan TG. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Modern Oncology*. 2020;22 (3): 24–44. (In Russian)] DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385
11. Романова НА, Липатова ТЕ, Кутина МА, Хайбекова ТВ, Паршина СС. Хронический лимфолейкоз, индуцированный повторной коронавирусной инфекцией (клинический случай). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (3): 566–568. [Romanova NA, Lipatova TE, Kutina MA, Khaybekova TV, Parshina SS. Chronic lymphocytic leukemia induced by repeated coronavirus infection (clinical case). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17 (3): 566–568. (In Russian)]
12. Scarfo L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, Quaresmini G, Motta M, Vitale C, Garcia-Marco JA, Hernandez-Rivas JA, Miras F, Baile M, Marquet J, Niemann CU, Reda G, Munir T, Gimeno E, Marchetti M, Quaglia FM, Varettoni M, Delgado J, Iyengar S, Janssens A, Marasca R, Ferrari A, Cuéllar-García C, Itchaki G, Spacek M, De Paoli L, Laurenti L, Levin MD, Lista E, Mauro FR, Šimković M, Van Der Spek E, Vandenbergh E, Trentin L, Wasik-Szczepanek E, Ruchlemer R, Bron D, De Paolis MR, Del Poeta G, Farina L, Foglietta M, Gentile M, Herishanu Y, Herold T, Jaksic O, Kater AP, Kersting S, Malerba L, Orsucci L, Popov VM, Sportoletti P, Yassin M, Pocali B, Barna G, Chiarenza A, Dos Santos G, Nikitin E, Andres M, Dimou M, Doubek M, Enrico A, Hakobyan Y, Kalashnikova O, Ortiz Pareja M, Papaioannou M, Rossi D, Shah N, Shrestha A, Stanca O, Stavroyianni N, Strugov V, Tam C, Zdrenghea M, Coscia M, Stamatoopoulos K, Rossi G, Rambaldi A, Montserrat E, Foà R, Cuneo A, Ghia P. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia*. 2020;34 (9): 2354–2363. DOI: 10.1038/s41375-020-0959-x
13. Doesum JV, Chinae A, Pagliaro M, Pasquini MC, Meerten TV, Bakker M, Ammatuna E. Clinical characteristics and outcome of SARS-CoV-2-infected patients with hematological diseases: a retrospective case study in four hospitals in Italy, Spain and the Netherlands. *Leukemia*. 2020;34(9): 2536–2538. DOI: 10.1038/s41375-020-0960-4
14. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, Bansal S, Dixit A, Dolai TK, Lunkad S, Gupta N, Singh G, Jain A, Bansal D, Choudhary D, Khandelwal V, Doval D, Kumar M, Bhargava R, Chakrabarti A, Kalashetty M, Rauthan A, Kazi B, Mandal PK, Jeyaraman P, Naithani R. AIIMS Hematology Alumni Group. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells, Molecules and Diseases*. 2021; (87): 102525. DOI: 10.1016/j.bcmd.2020.102525

15. Jin XH, Zheng KI, Pan KH, Xie YP, Zheng MH. COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (4): 351–352.

Сведения об авторах

Бахтина Варвара Ивановна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(923)3575777; e-mail: doctor.gemat@mail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Демко Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(913)5078408; e-mail: demko64@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Столяр Марина Александровна, лаборант, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50; тел.: +7(902)9134024; e-mail: marisha_st91@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8037-9844>

Дудковская Тамара Сергеевна, ординатор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(999)4427564; e-mail: dudkovskaya.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8742-0938>

Наживин Иван Васильевич, ординатор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7 (913) 032 58 14; e-mail: hackgvin@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8058-3619>

Галанин Владислав Васильевич, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Краевая клиническая больница, адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3а; тел.: +7(913)5536696; e-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1614-3387>

Горбенко Алексей Сергеевич, научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50; тел.: +7(902)9114960; e-mail: al_gorb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8756-2660>

Ольховский Игорь Алексеевич, директор филиала, Красноярский филиал Национальный медицинский исследовательский центр гематологии; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, д. 50/45; Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 660036, г. Красноярск, ул. Академгородок, 50; тел.: +7(950)9850250; e-mail: krashemcenter@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

Author information

Varvara I. Bakhtina, Assistant, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Regional Clinical Hospital; Address: 3a, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)3575777; e-mail: doctor.gemat@mail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6465-9942>

Irina V. Demko, Dr. Sci. Med., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Regional Clinical Hospital; Address: 3a, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5078408; e-mail: demko64@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Marina A. Stolyar, Laboratory Assistant, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 50, Akademgorodok Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(902)9134024; e-mail: marisha_st91@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8037-9844>

Tamara S. Dudkovskaya, Resident, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(999)4427564; e-mail: dudkovskaya.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-8742-0938>

Ivan V. Nazhivin, Resident, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (913) 032 58 14; e-mail: hackgvin@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-8058-3619>

Vladislav V. Galanin, Assistant, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Regional Clinical Hospital; Address: 3a, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5536696; e-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1614-3387>

Aleksey S. Gorbenco, Researcher, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 50, Akademgorodok Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(902)9114960; e-mail: al_gorb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8756-2660>

Igor A. Olkhovskiy, Cand. Sci. Med., Director, Krasnoyarsk branch of the National Medical Research Center for Hematology; Address: 50/45, Akademgorodok Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660036; Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 50, Akademgorodok Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +7(950)9850250; e-mail: krashemcenter@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2311-2219>

Дата поступления: 25.03.2025

Дата рецензирования: 29.09.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 25 March 2025

Revision Received 29 September 2025

Accepted 07 October 2025

© СЕРОШТАНОВА Д.Н., ДУДАРЕВА Ю.А., ДРОНОВ С.В.

УДК 618.231

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-68-74

Роль цитокинов в прогнозировании перинатальных осложнений у беременных с прегестационным сахарным диабетом

Д.Н. Сероштанова², Ю.А. Дударева¹, С.В. Дронов³

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

²Алтайский краевой клинический перинатальный центр, Барнаул 656045, Российская Федерация

³Алтайский государственный университет, Барнаул 656049, Российская Федерация

Цель исследования. Улучшить прогнозирование перинатальных осложнений у женщин с прегестационным СД на основании оценки клинико-анамнестических, лабораторных данных, а также цитокинового статуса беременных.

Материал и методы. В качестве клинического материала для исследования с ретро- и проспективным анализом было отобрано 212 женщин, из них 136 беременных с прегестационным СД, при этом 69 женщин с СД 1 типа (1 группа), 67 женщин с СД 2 типа (2 группа), контрольную группу составили 76 женщин. Проводились сбор и оценка клинико-анамнестических данных, оценка стандартных лабораторных тестов, ультразвуковое обследование фетоплацентарного комплекса, определялся уровень цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови. Далее проводилось построение математической модели прогнозирования перинатальных осложнений у женщин с прегестационным СД.

Результаты. Установлены основные факторы риска и предикторы перинатальных осложнений у женщин с прегестационным сахарным диабетом. Повышение уровня ИЛ-10 ($>3,0$ пг/мл) в сыворотке крови женщин с прегестационным СД можно рассматривать как предиктор перинатальных осложнений с общей точностью прогноза 86,0% ($p=0,001$).

Заключение. Подходы к тактике ведения беременности у женщин с прегестационным СД должны быть персонализированными, с учётом оценки факторов риска/предикторов перинатальных осложнений и использованием разработанных прогностических моделей для расчёта категории риска и персонализированного ведения беременности, прежде всего с целью улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, цитокины, перинатальные осложнения, экстрагенитальная патология, дистресс плода.

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

Для цитирования: Сероштанова ДН, Дударева ЮА, Дронов СВ. Роль цитокинов в прогнозировании перинатальных осложнений у беременных с прегестационным сахарным диабетом. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):68-74. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-68-74

The role of cytokines in prediction of perinatal complications in pregnant women with pregestational diabetes mellitus

D. N. Seroshtanova², Yu. A. Dudareva¹, S. V. Dronov³

¹Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

²Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul 656045, Russian Federation

³Altai State University, Barnaul 656049, Russian Federation

The aim of the research. To improve the prediction of perinatal complications in women with pregestational DM based on the assessment of clinical, anamnestic, laboratory data, as well as the cytokine status of pregnant women.

Material and methods. The material of this analytical study with a retro and prospective set of clinical included 212 women, of them 136 were pregnant women with pregestational diabetes mellitus, therewith, 69 women had type 1 diabetes mellitus (group 1), 67 women had type 2 diabetes mellitus (group 2) and the control group consisted of 76 women. The collection and evaluation of clinical and anamnestic data, evaluation of standard laboratory tests, ultrasound examination of the fetoplacental complex were carried out, the level of cytokines IL-6, IL-8, IL-10 in the blood serum was determined. Then, a mathematical model for predicting perinatal complications in women with pregestational diabetes was constructed.

Results. The main risk factors and predictors of perinatal complications in women with pregestational diabetes mellitus have been established. An increase in the level of IL-10 (>3.0 pg/ml) in the blood serum of women with pregestational diabetes may be considered a predictor of perinatal complications, with an overall prediction accuracy of 86.0% ($p=0.001$).

Conclusion. Approaches to pregnancy management tactics for women with pregestational diabetes should be personalised, taking into account the assessment of risk factors/predictors of perinatal complications and the use of developed prognostic models for calculating the risk category and personalised pregnancy management, primarily with the aim of improving perinatal outcomes.

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, cytokines, perinatal complications, extragenital pathology, foetal distress.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Seroshtanova DN, Dudareva YuA, Dronov SV. The role of cytokines in prediction of perinatal complications in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):68-74. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-68-74

Введение

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, проблема нарушений углеводного обмена как до, так и во время беременности остаётся достаточно актуальной на протяжении последнего десятилетия и не имеет тенденций к снижению [1]. Особенно важны рост и развитие плода, а в дальнейшем развитие ребёнка, с учётом того, что здоровье человека преимущественно определяется условиями внутриутробного развития. При наличии сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа перинатальные осложнения остаются одной из ключевых проблем в акушерстве, неонатологии, эндокринологии [1].

Плацентарная дисфункция у женщин с СД, вероятнее всего вследствие дисбаланса цитокинов и сосудистых факторов роста в микроокружении клеток эндотелия с ранних сроков гестации, в условиях гипергликемии приводит к клинической реализации в виде акушерских и перинатальных осложнений [2,3,4]. Роль цитокинов в физиологическом и патологическом течении беременности неоспорима [5]. Цитокины влияют на иммунные и воспалительные реакции в фетоплацентарном комплексе, при этом избыточная их концентрация вызывает изменения в морфологии и функциональных свойствах клеточных мембран, приводя к осложнённому течению беременности [6]. Согласно данным, приведённым И.И. Крукиер с соавт., «содержание цитокинов в околоплодной среде, а также в сыворотке крови отражает состояние цитокинового баланса в гестационных тканях, поэтому определение их уровней имеет высокую информативную ценность для суждения о течении беременности и внутриутробного состояния плода» [7]. Установлено, что влияние ИЛ-8 на активацию нейтрофилов приводит к повышению сократительной деятельности матки, прежде всего из-за цитокинов [8]. Известно, что у новорождённых с гипоксически-ишемической энцефалопатией доказано повышение уровня провоспалительных цитокинов, прежде всего ИЛ-6 и ИЛ-8, не только в пуповинной крови, но и в сыворотке крови на протяжении первых суток, что является прогностически неблагоприятным фактором в плане дальнейших неврологических нарушений, однако с другой стороны открывает новые возможности лечения и профилактики тяжёлых перинатальных осложнений [9, 10].

Достаточно дискуссионным вопросом является роль противовоспалительного цитокина ИЛ-10: с одной стороны, существует исследование, показывающее, что ИЛ-10 оказывает нейропротекторное действие после формирования гипоксически-ишемической энцефалопатии [11]. С другой стороны, появились новые данные, указывающие на то, что повышение уровня ИЛ-10 в сыворотке крови и при рождении

может служить прогностически неблагоприятным критерием тяжести ГИЭ, неонатальной смертности и неблагоприятных последствий для развития в раннем детстве независимо от перинатальной инфекции [10]. Причём в вышеприведённом исследовании показано, что это не связано с внутриутробным инфицированием.

Частота акушерских осложнений достаточно высока, но в последние годы появились возможности их профилактики, своевременной диагностики, осложнения стали более прогнозируемыми и появилась тенденция к их снижению, при этом частота неблагоприятных перинатальных исходов, инвалидности, перинатальной заболеваемости у женщин с СД 1 и 2 типа остаётся высокой [12,13,14].

Изучение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у беременных с прегестационным СД как маркера эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления при плацентарной дисфункции может способствовать поиску эффективных предикторов прогнозирования перинатальных осложнений.

Цель исследования – улучшить прогнозирование перинатальных осложнений у женщин с прегестационным СД на основании оценки клинико-анамнестических, лабораторных данных, а также цитокинового статуса беременных.

Материал и методы

Дизайн сравнительного контролируемого исследования с ретро и проспективным набором клинического материала, включавшего 212 женщин, проводился на базе Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» с 2019 по 2024гг. и содержал следующие последовательные этапы работы: на первом этапе проводился сбор и оценка клинико-анамнестических данных путём забора сведений из медицинской документации, сбора анамнестических данных через опрос, объективного обследования пациенток, оценки результатов стандартных лабораторных тестов, предусмотренных нормативными документами, ультразвукового обследования плода. На данном этапе в группу наблюдения были включены 136 беременных с прегестационным СД, из них 69 женщин с СД 1 типа (1 группа), 67 женщин с СД 2 типа (2 группа), контрольную группу составили 76 женщин.

На втором этапе исследования дополнительно определялся уровень цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови.

На третьем этапе проводилось построение математической модели прогнозирования перинатальных осложнений у женщин с прегестационным СД.

В группу наблюдения включали женщин с одноплодной, самостоятельно наступившей беременностью, на-

личием СД 1 (первая группа) или 2 (вторая группа) типа, возраст от 18 до 46 лет, отсутствие сопутствующей декомпенсированной соматической патологии.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие нарушений углеводного обмена, одноплодная беременность.

Критерии исключения из групп: отказ пациентки от участия в исследовании, наличие врожденной патологии плода.

Методы обследования включали анализ медицинской документации, на проспективном этапе – сбор клиничко-анамнестических данных, общеклинические методы обследования, с оценкой гликемического профиля, уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 в сыворотке крови (у 22, 19, 24 женщин сравниваемых групп, соответственно), определение ассоциированного с беременностью протеина-А (РАРР) и хорионического гонадотропина человека в рамках комбинированного пренатального скрининга.

Ультразвуковое исследование с оценкой фетометрических параметров, анатомии плода, плацентарного комплекса и цервикометрия проводились на аппарате экспертного класса уровня Voluson E10 (Австрия), имеющем блок цветового доплеровского картирования, объёмный и конверсный датчик с частотой 3,5-5 МГц. Доплерометрия включала оценку скоростных характеристик в маточных артериях в различных триместрах и в артериях пуповины.

Статистический анализ полученных данных, помимо общепринятых описательных методов, включал элементы математического моделирования. Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерных программ IBM SPSS Statistics (версия 23.0), MedCalc (версия 23.1.7). При условии отсутствия нормального распределения показателей в изучаемой совокупности, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Вычислялись средние значения исследуемых количественных параметров с указанием их стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для качественных признаков указывались абсолютное число и доля этих значений. Для оценки значимости различий полученных показателей применялся U-критерий Манна-Уитни, а также критерии χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера при оценке качественных показателей. Значимым считался уровень значимости $p < 0,05$. Проводился расчёт отношения шансов (ОШ) и верхней и нижней границ 95% доверительного интервала (ДИ). Проводился дисперсионный анализ (ANOVA) с определением F-статистики Фишера-Снедекора, значимости переменной. Вычислялся относительный риск (RR) возникновения неблагоприятных исходов при имеющихся исследуемых параметрах.

С целью прогнозирования перинатальных осложнений, в которые были включены дистресс плода, диабетическая фетопатия и церебральная ишемическая энцефалопатия новорождённых, проводился логистический регрессионный анализ.

Полученный регрессионный коэффициент $\exp|b|$, то есть отношение шансов, больше единицы говорит о положительной связи предиктора (сигмоид) и реализацией риска.

Проведённые расчёты позволяют рассчитать риск перинатальных осложнений по формуле:

$$f(X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp \left\{ -a_0 - \sum_{i=1}^p b_i X_i \right\}}.$$

где a_0 – константа, $b_1, \dots, b_{11}$ – коэффициенты, значения которых приведены в таблице 1, X_i – конкретные значения показателей.

Использовались статистические программы: Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS, Statistics 26.

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин с СД 2 типа $34,7 \pm 4,7$ был значимо выше чем в контрольной группе и группе женщин с СД 1 типа $26,2 \pm 4,3$, причем, как и ИМТ, если во второй группе (СД 2 типа) $31,7 \pm 6,4$, то в первой группе – $23,5 \text{ кг/м}^2$ ($p=0,001$), что является дополнительным фактором риска перинатальных осложнений у женщин с СД 2 типа. Закономерно, что длительность течения заболевания больше у женщин с первым типом СД ($12,6 \pm 3,2$ и $4,6 \pm 2,6$, соответственно, $p=0,001$), при этом наследственность практически в равной мереотягощена с СД 1 и СД 2-го типа (40 (58,0%) и 34 (50,9%), соответственно, $p=0,838$).

Как показано на рисунке 1, среди коморбидных экстрагенитальных заболеваний в группе женщин с СД 2 типа хроническая артериальная гипертензия встречалась в 40,3% (ОШ 9,92; ДИ (2,06-43,16)) случаев, избыточная масса тела в 19,4% (ОШ 1,25, ДИ (0,55-0,96), $p=0,059$), ожирение в 65,7% ($p=0,01$).

У женщин с СД 1-го типа хроническая артериальная гипертензия встречалась лишь у каждой пятой женщины, причем, как и избыточная масса тела (рис. 1).

Акушерский анамнез пациенток сравниваемых групп показан в таблице 1.

Акушерский анамнез пациенток показал, что среди женщин с СД 2 типа значимо чаще встречались повторнородящие женщины ($p=0,035$), в отличие от женщин с СД 1 типа ($p=0,05$) и контрольной группы.

Самопроизвольный выкидыш и преждевременные роды в анамнезе практически с одинаковой частотой были выявлены у женщин с СД 1 и 2 типа, в отличие от контрольной группы (табл. 1).

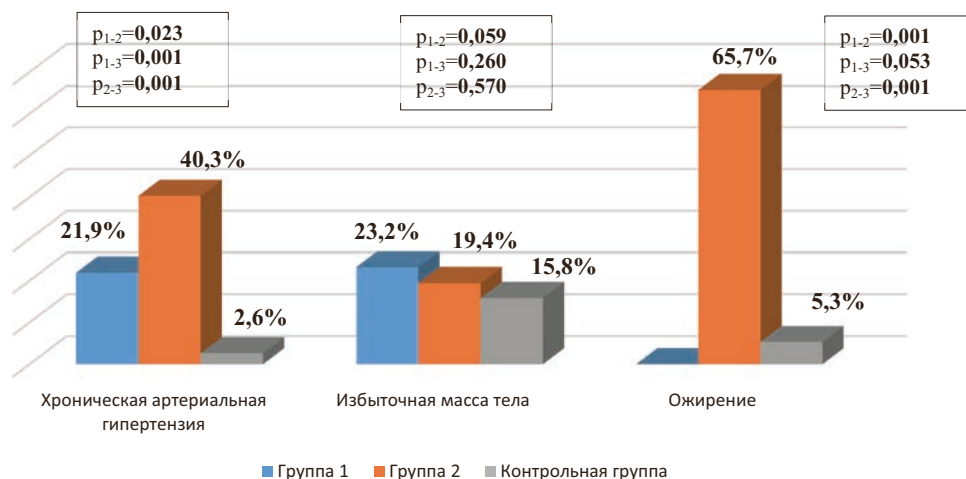


Рисунок 1. Частота экстрагенитальных заболеваний у пациенток сравниваемых групп.

 p_{1-2} - статистическая значимость различий между первой группой и второй группой. p_{1-3} - статистическая значимость различий между первой группой и контрольной группой. p_{2-3} - статистическая значимость различий между второй группой и контрольной группой.

Figure 1. Frequency of extragenital diseases in patients of the compared groups.

 p_{1-2} - statistical significance of differences between the first group and the second group. p_{1-3} - statistical significance of differences between the first group and the control group. p_{2-3} - statistical significance of differences between the second group and the control group.

Таблица 1

Характеристика акушерского анамнеза в сравниваемых группах

Table 1

Parameters of obstetric history in the compared groups

Показатель	Группа 1 (n=69)	Группа 2 (n=67)	Контрольная группа (n=76)	p_{1-2} ОШ ДИ	p_{1-3} ОШ ДИ	p_{2-3} ОШ ДИ
Повторная беременность абс. число/%	48/69,6	56/83,6	52/68,4	0,054 0,45 (0,20-1,02)	0,882 1,05 (0,52-2,13)	0,035 2,35 (1,05-5,27)
Преждевременные роды в анамнезе абс. число/%	16/23,2	18/26,9	0/0	0,621 0,82 (0,38-1,79)	0,001	0,01
Самопроизвольное прерывание беременности до 21,6 недель абс. число/%	27/39,1	27/40,3	4/5,3	0,889 0,95 (0,48-1,89)	0,001 0,09 (0,03-0,26)	0,001 0,08 (0,03-0,25)
Медицинский аборт абс. число/%	29/42	38/56,7	6/7,9	0,087 0,55 (0,28-1,09)	0,001 8,46 (3,24-22,11)	0,001 15,29 (5,86-40,07)

Примечание:

 p_{1-2} - статистические различия между первой группой и второй группой. p_{1-3} - статистические различия между первой группой и контрольной группой. p_{2-3} - статистические различия между второй группой и контрольной группой.

Note:

 p_{1-2} - statistical differences between the first group and the second group. p_{1-3} - statistical differences between the first group and the control group. p_{2-3} - statistical differences between the second group and the control group.

Уровень гликированного гемоглобина и глюкозы венозной плазмы натощак при первом визите позволяют предположить отсутствие компенсации сахарного диабета, и, как следствие, нарушение формирования плаценты с ранних сроков беременности. Так, уровень гликированного гемоглобина в первой группе состав-

лял $6,9 \pm 1,64$ ммоль/л ($p=0,001$) во второй группе – $5,5 \pm 0,80$ ммоль/л ($p=0,001$), в группе контроля $4,3 \pm 0,34$ ммоль/л ($p=0,029$). Глюкоза венозной плазмы крови натощак в первой группе была $6,7 \pm 1,67$ ммоль/л ($p=0,001$), во второй группе – $5,8 \pm 1,08$ ммоль/л ($p=0,001$), в контрольной группе – $4,5 \pm 0,29$ ммоль/л ($p=0,001$).

Осложнения перинатального периода и его исходы показаны в таблице 2.

Среди осложнений перинатального периода обращает на себя внимание то, что диабетическая фетопатия несколько чаще встречалась у женщин с СД 1 типа по сравнению со 2 типом СД и выявлялась практически у каждой третьей женщины с прегестационным СД.

Вероятнее всего, сочетание сахарного диабета с другими экстрагенитальными заболеваниями и более частым родоразрешением через естественные родовые пути у женщин с СД 2-го типа приводит к более выраженной эндотелиальной дисфункции и, как следствие, плацентарным нарушениям с проявлениями в виде дистресса плода в родах и гипоксически-ишемической энцефалопатии новорождённых, которая чаще встречалась у женщин с СД по сравнению с контрольной группой, но в большей степени преобладала у женщин с СД 2 типа (ОШ 46,6; $p=0,001$).

С целью поиска более эффективных маркёров выраженности эндотелиальной дисфункции на фоне хронической гипергликемии у беременных с СД была проведена оценка уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Установлено, что уровень сывороточного ИЛ-6 был выше у женщин с СД 2 типа медиана составила 3,5 (2,1; 49,0) пг/мл по сравнению с СД 1 типа (2,1 (1,5; 33), $p=0,017$) и контрольной группой (1,75 (3,8; 11),

$p=0,002$), что отражает выраженность эндотелиальной дисфункции у женщин с СД 2-го типа. При этом уровень провоспалительного цитокина ИЛ-10 был значимо выше у женщин с СД 1 и 2 типа по сравнению с контрольной группой и был равен 4,25 (3,2; 4,9) пг/мл ($p_{1-3}=0,001$) и 4,1 (3,6; 4,4) пг/мл ($p_{2-3}=0,001$), соответственно; в контрольной группе ИЛ-10 равнялся 2,5 (1,7; 2,95) пг/мл., при этом между типами сахарного диабета различий по уровню ИЛ-10 выявлено не было ($p_{1-2}=0,764$). Сывороточное содержание цитокинов у беременных при дистрессе плода и гипоксически-ишемической энцефалопатии новорождённых показывал преимущественно увеличение ИЛ-8 и ИЛ-10, причём ИЛ-8 при СД 2 типа был значимо выше – 13,6 (2,6; 250) пг/мл – чем у женщин с СД 1 типа (4,6 (3,1; 21,0) пг/мл), а ИЛ-10 сопоставим между типами диабета ($p_{1-2}=0,764$).

На первом этапе прогнозирования из всех показателей, выявленных путём оценки клинко-анамнестических, эхографических, стандартных лабораторных данных на основании метода логистической регрессии, установлены несколько параметров, имеющих значимый вклад в формирование риска перинатальных осложнений у женщин с СД. Далее, с помощью регрессионного и дисперсионного анализов определялась степень влияния каждого из предикторов значимостью коэффициентов в прогностической функции.

Таблица 2

Осложнения перинатального периода и его исходы в сравниваемых группах

Table 2

Complications of the perinatal period and its outcomes in the compared groups

Показатель	Группа 1 (n=69) (1)	Группа 2 (n=67) (2)	Контрольная группа (n=76) (3)	$p_{1,2}$ ОШ ДИ	$p_{1,3}$ ОШ ДИ	$p_{2,3}$ ОШ ДИ
Диабетическая фетопатия абс.число/%	22/31,9	19/28,4	0	0,847 2,14 (0,53-8,72)	0,001	0,002
Дистресс плода в родах абс.число/%	12/17,4	14/20,9	0	0,688 0,38 (0,09-1,59)	0,001	<0,001
Гипоксически-ишемическая энцефалопатия абс. число/%	32/46,4	44/65,7	3/3,9	0,026 0,45 (0,23-0,93)	0,001 21,05 (6,04-73,29)	<0,001 46,55 (13,20-164,10)
Синдром дыхательных расстройств абс.число/%	9/13,0	10/14,9	1/1,3	0,808 0,86 (0,32-2,26)	0,007 11,25 (1,39-91,29)	0,003 13,16 (1,64-105,78)
Родовой травматизм абс.число/%	1/1,4	3/4,5	0	0,362 0,31 (0,03-3,09)	0,476	0,1

Примечание:

p_{1-2} - статистические различия между первой группой и второй группой.

p_{1-3} - статистические различия между первой группой и контрольной группой.

p_{2-3} - статистические различия между второй группой и контрольной группой.

Note:

p_{1-2} - statistical differences between the first group and the second group.

p_{1-3} - statistical differences between the first group and the control group.

p_{2-3} - statistical differences between the second group and the control group.

Среди предикторов перинатальных осложнений у беременных с прегестационным СД 1 типа были установлены следующие: преждевременные роды в анамнезе ($b=51,938$, $p=0,001$), гепатомегалия плода ($b=171,569$, $p=0,001$), размеры окружности головы ($b=14,209$, $p=0,006$), живота плода ($b=12,75$, $p=0,01$), уровень протеин-ассоциированного с беременностью ($b=29,744$, $p=0,001$), сывороточное содержание в крови таких цитокинов, как ИЛ-10 ($b=2,153$, $p=0,05$) и ИЛ-6 ($b=0,903$, $p=0,05$).

Среди предикторов перинатальных осложнений у беременных с прегестационным СД 2 типа в большей степени представлены те факторы, которые клинически или по результатам анамнестических, эхографических, лабораторных данных свидетельствуют о коморбидности патологии, отсутствии компенсации состояния при вступлении в беременность, наличии плацентарных нарушений в связи с эндотелиальной дисфункцией у женщин с СД или их клиническими проявлениями.

Также, отдельно оценив степень влияния (критерий F) каждого из цитокинов на риск перинатальных осложнений, было установлено, что максимальным вкладом в риск перинатальных осложнений у женщин с сахарным диабетом 2 типа обладает ИЛ-10, затем ИЛ-8 и ИЛ-6 (табл. 3).

При помощи алгоритма П.С. Ростовцева [15] проводился расчёт границ показателей для каждого цитокина, так как общепринятых референтных значений при данной патологии не существует. Они оказались равны 1,8 пг/мл для ИЛ-6, $p=0,017$; 7,0 пг/мл для ИЛ-8, $p=0,014$; 3,0 пг/мл для ИЛ-10, $p=0,001$, т.е. при значении ИЛ-10 более 3,0 следует констатировать повышенный риск перинатальных осложнений. Общая точность прогноза составляет 86,0%.

Среди коморбидных экстрагенитальных заболеваний в группе женщин с СД 2 типа значимо чаще по сравнению с контрольной группой и женщинами с СД 1 типа встречались ожирение и хроническая артериальная гипертензия.

В исследовании чётко прослеживается высокая частота самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов практически у каждой пятой женщины с прегестационным СД. Установлено, что уровень сывороточного ИЛ-6 был выше у женщин с СД 2 типа по сравнению с СД 1 типа и контрольной

группой, что отражает, в том числе, его способность влиять на коагуляционные реакции и сосудистую дисфункцию, которые лежат в основе плацентарных нарушений.

При этом уровень провоспалительного цитокина ИЛ-10 значимо выше у женщин с СД 1 и 2 типа, что, вероятнее всего, с одной стороны указывает на значительное повреждение эндотелия, которое требует регуляторного эффекта иммунокомпетентных Т-лимфоцитов и компенсаторного повышения уровня провоспалительного цитокина ИЛ-10, с другой стороны, имеются исследования, указывающие на повышение уровня ИЛ-10 при асептическом воспалении [16].

Закономерно обращает на себя внимание то, что при СД 2 типа уровень цитокинов превышает тот же показатель у пациенток с СД 1 типа, что обусловлено более выраженными процессами эндотелиальной дисфункции при коморбидной патологии у женщин с СД (ожирение, хроническая артериальная гипертензия). В связи с вышесказанным, можно предположить, что, несмотря на более низкие показатели исходной гликемии, имеет место меньшая длительность течения сахарного диабета 2 типа, а частота перинатальных осложнений при этом выше.

Заключение

Беременные с прегестационным СД, вне зависимости от типа, в связи с высоким риском перинатальных осложнений и неблагоприятных исходов требуют мультидисциплинарного наблюдения начиная с этапа планирования беременности.

Повышение уровня ИЛ-10 ($>3,0$ пг/мл) в сыворотке крови женщин с прегестационным СД можно рассматривать как один из возможных предикторов не только дистресса плода и гипоксически-ишемической энцефалопатии новорождённых, но и других перинатальных осложнений, с общей точностью прогноза 86,0 % ($p=0,001$).

Подходы к ведению беременности, срокам и методам родоразрешения женщин с прегестационным СД должны быть персонифицированными, с учётом оценки факторов риска/предикторов перинатальных осложнений и использованием разработанных прогностических моделей для расчёта категории риска и персонифицированного ведения беременности, прежде всего с целью улучшения перинатальных исходов.

Таблица 3

Степень влияния цитокинов в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом на риск перинатальных осложнений

Table 3

The degree of influence of serum cytokines in women with diabetes mellitus on the risk of perinatal complications

Предиктор	F (Фишера Снедекора) Степень влияния (вклада) фактора	p
ИЛ-6 пг/мл	7,1	0,01
ИЛ-8 пг/мл	12,3	0,001
ИЛ-10 пг/мл	27,6	0,001

Литература / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ, Петеркова ВА, Артемова ЕВ, Бардюгов ПС, Бешлиева ДД, Бондаренко ОН, Бурумкулова ФФ, Викулова ОК, Воеводз НН, Галстян ГР, Гомова ИС, Григорян ОР, Джемилова ЗН, Ибрагимова ЛИ, Калашников ВЮ, Кононенко ИВ, Кураева ТЛ, Лаптев ДН, Липатов ДВ, Мельникова ОИ, Михина МС, Мичурова МС, Мотовилин ОИ, Никонова ТВ, Роживанов РВ, Смирнова ОМ, Старостина ЕИ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Тиселько АВ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Шестакова ЕА, Ярэк-Мартынова ИЯ, Ярославцева МВ Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АО Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-157. [Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, Mokrysheva N, Andreeva E, Bezlepkina O, Peterkova V, Artemova E, Bardiugov P, Beshlieva D, Bondarenko O, Burumkulova F, Vikulova O, Volevodz N, Galstyan G, Gomova I, Grigoryan O, Dzhemilova Z, Ibragimova L, Kalashnikov V, Kononenko I, Kuraeva T, Laptev D, Lipatov D, Melnikova O, Mikhina M, Michurova M, Motovilina O, Nikonova T, Rozhivanov R, Smirnova O, Starostina E, Surkova E, Sukhareva O, Tiselko A, Tokmakova A, Shamkhalova M, Shestakova E, Jarek-Martynova I, Yaroslavceva M. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I, Shestakova M, Mayorov A. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157. (In Russian)] DOI: 10.14341/DM13042
2. Шапошникова ЕВ, Базина МИ, Менчик ММ. Шажеева ЕВ, Шажеев ТА. Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена. *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2020;3(3):163-168. [Shaposhnikova EV, Bazina MI, Mencik MM, Shageeva EV, Shageev TA. Features of the course of pregnancy and delivery in patients with carbohydrate metabolism disorders. *Russian Medical Journal. Mother and Child*. 2020;3(3):163-168. (In Russian)] DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-163-168
3. Попыхова ЭБ, Степанова ТВ, Лагутина ДД, Кириязи ТС, Иванов АН. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(1):47-55. [Popyhova EB, Stepanova TV, Lagutina DD, Kiriazi TS, Ivanov AN The role of diabetes in the onset and development of endothelial dysfunction. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):47-55. (In Russian)] DOI: 10.14341/probl12212
4. Жариков АЮ, Белокуров СС, Чударева АА. Метаболический синдром: этиология, патогенез и методы моделирования (обзор литературы). *Бюллетень медицинской науки*, 2024(1):99-105. [Zharikov AY, Belokurov SS, Chudareva AA. Metabolic syndrome: etiology, pathogenesis and modeling methods (literature review). *Bulletin of Medical Science*, 2024(1):99-105. (In Russian)] DOI: 10.31684/25418475-2024-1-99
5. Сакварелидзе НЮ, Цахилова СГ, Мурадова ВС, Жарков НВ, Зыкова АС, Насрединова ВВ. Фетоплацентарный ангиогенез при преэклампсии. Клинико-морфологические аспекты. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16(28):6-11. [Sakvarelidze NY, Tsakhilova SG, Muradova VS, Zharkov NV, Zikova AS, Nasredinova VV. Fetoplacental Angiogenesis in Preeclampsia. Clinical and Morphological Aspects. *Effective pharmacotherapy*. 2020; 16(28):6-11. (In Russian)] DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-28-6-11
6. Кравченко ЕН, Кукулина ЛВ, Шевлюкова ТП. Внутриутробная инфекция: факторы риска и проблемы диагностики во время беременности. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2023; 11(4(42)):35-44. [Kravchenko EN, Kuklina LV, Shevlyukova TP Intrauterine infection: risk factors and diagnostic problems during pregnancy. *Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training*. 2023; 11(4(42)):35-44. (In Russian)] DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-4-35-44
7. Крукер ИИ, Авруцкая ВВ, Левкович МА, Григорянц АА, Никашина АА. Динамика продукции цитокинов в сыворотке крови и околоплодных водах при беременности, осложненной сахарным диабетом. *Медицинская Иммунология*. 2017; 19(S): 184-5. [Krukier II, Avrutskaia VV, Levkovich MA, Grigoryants AA, Nikashina AA. Dynamics of cytokine production in blood serum and amniotic fluid during pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Medical Immunology*. 2017; 19(S): 184-5. (In Russian)]
8. Вахитов ХМ, Лоскутова ЕВ, Вахитова ЛФ, Ситдикова ГФ. Влияние цитокиновых реакций на характер течения адаптационных механизмов у новорожденных детей различного гестационного возраста. *Медицинский Совет*. 2023;(12):156-163. [Vakhitov KM, Loskutova EV, Vakhitova LF, Sitdikova GF. The influence of cytokine reactions on the nature of the course of adaptive mechanisms in newborns of different gestational ages. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(12):156-163. (In Russian)] DOI: 10.21518/ms2022-059
9. Hosie PH, Lim C, Scott TRD, Cardamone M, Farrar MA, Frith C, Andrews PI, Pinner J, Pillai S. Treatment of severe acute necrotizing encephalopathy of childhood with interleukin-6 receptor blockade in the first 24 h as add-on immunotherapy shows favorable long-term outcome at 2 years. *Brain and development*. 2023;45(7):401-407. DOI: 10.1016/j.braindev.2023.03.002
10. Pang R, Mujuni BM, Martinello KA, Webb EL, Nalwoga A, Ssekyaewa J, Musoke M, Kurinczuk JJ, Sewegaba M, Cowan FM, Cose S, Nakakeeto M, Elliott AM, Sebire NJ, Klein N, Robertson NJ, Tann CJ. Elevated serum IL-10 is associated with severity of neonatal encephalopathy and adverse early childhood outcomes. *Pediatric Reserch*. 2022;92(1):180-189. DOI: 10.1038/s41390-021-01438-1
11. Галыня АС, Матвеева ЛВ, Фоминова ГВ. Цитокиновый профиль сыворотки крови женщин с привычным невынашиванием беременности. *Ogarëv-Online*. 2023; 3(188):9. [Galynya AS, Matveeva LV, Fominova GV. Cytokine profile of blood serum of women with recurrent miscarriage. *Ogarëv-Online*. 2023; 3(188):9. (In Russian)]
12. Беременность и эндокринные заболевания. В кн: Акушерство: Национальное руководство / Под ред. ГМ Савельевой, ГТ Сухих, ВН Серова, ВЕ Радзинского. 2-е изд., доп. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022: 484-522. [Pregnancy and endocrine diseases. In: *Obstetrics: National Guide* / Edited by GM Savelyeva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinsky. 2nd ed., supplemented and revised. Moscow: GEOTAR-Media; 2022:484-522. (In Russian)]
13. Капустин РВ, Коптева ЕВ, Алексеенкова ЕН, Цыбук ЕМ, Аржанова ОН. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2021; 20(6): 46-52. [Kapustin RV, Kopteeva EV, Alekseenkova EN, Tsybuk EM, Arzhanova ON. Analysis of risk factors and structure of perinatal losses in pregnant women with diabetes mellitus. *Doctor.Ru*. 2021; 20(6): 46-52 (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52
14. Дударева ЮА, Сероштанова ДН. Осложненное течение беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. *Медицинский Совет*. 2024;(5):144-149. [Dudareva YA, Seroshtanova DN. Complicated pregnancy and perinatal outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(5):144-149. (In Russian)] DOI: 10.21518/ms2024-091
15. Ростовцев ПС, Смирнова НЮ, Корнюхин ЮГ, Костин ВС. Анализ таблиц сопряженности неальтернативных признаков/Препринт. Новосибирск: ИЭиОПП СО РАН, 1995. 64с. [Rostovtsev PS, Smirnova NYu, Kornukhin YG, Kostin VS. Analysis of contingency tables of non-alternative features/Preprint. Novosibirsk: Institute of Economics and Parameters of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 1995. 64 p. (In Russian)]
16. Прищепенко ВА. Уровень интерлейкина-10 у пациентов с гепатитом и циррозом печени алкогольной этиологии. *Доказательная гастроэнтерология*. 2023;12(1):29-36. [Pryshchepenko VA. Interleukin-10 levels in patients with alcoholic liver disease. *Russian journal of Evidence-based Gastroenterology*. 2023;12(1):29-36. (In Russian)] DOI: 10.17116/fokgastro20231201129

Сведения об авторах

Сероштанова Дарья Николаевна, врач-акушер-гинеколог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, ул. Фомина, д. 154; тел.: +7(962)8158817; e-mail: follycat@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5559-2312>

Дударева Юлия Алексеевна, д.м.н., профессор, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-кт. Ленина, д. 40; тел.: +7(3852)757946; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9233-7545>

Дронов Сергей Вадимович, к.физ.-мат.н., доцент, Алтайский государственный университет; Российская Федерация, 656049, г. Барнаул, пр-кт. Ленина, д. 61; тел.: +7(3852)367067; e-mail: dsv@math.asu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6961-8704>

Author information

Daria N. Seroshtanova, obstetrician-gynecologist, Altai Regional Clinical Perinatal Center; Address: 154, Fomina Str., Barnaul, Russian Federation 656045; Phone: +7(962)8158817; e-mail: follycat@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5559-2312>

Yulia A. Dudareva, Dr. Med. Sci., Professor, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852)757946; e-mail: iuliadudareva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9233-7545>

Sergey V. Dronov, PhD in Physics and Mathematics, Associate Professor, Altai State University; Address: 61, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656049; Phone: +7(3852)367067; e-mail: dsv@math.asu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6961-8704>

Дата поступления: 26.03.2025

Дата рецензирования: 24.08.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 26 March 2025

Revision Received 24 August 2025

Accepted 07 October 2025

© ЕРШОВА И.Б., ГЛУШКО Ю.В., ЛЕВЧИН А.М.

УДК: 517.16:616-053.5

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-75-82

Состояние витаминной обеспеченности школьников и пути коррекции

И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко, А.М. Левчин

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, Луганская Народная Республика, Луганск 291045, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить состояние витаминной обеспеченности у школьников на основании клинических признаков, состояния их умственной и физической работоспособности и содержания ретинола, β -каротина, токоферола, цианокобаламина, аскорбиновой и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Разработать эффективный метод профилактики витаминной недостаточности.

Материал и методы. О витаминной обеспеченности у детей школьного возраста (700 обследуемых) судили по результатам клинико-лабораторных исследований, проводимых осенью и весной. Физическое развитие оценивали с помощью антропометрических измерений, физическую работоспособность – с помощью степ-теста, умственную работоспособность – изучением возможности восприятия информации за единицу времени, состояние вегетативной регуляции – используя индекс Кердо, а также микробиоценоз кишечника и заболеваемость.

Результаты. Проведённое исследование показало превышение у детей младшего возраста калорийности питания за счёт чрезмерного употребления углеводов, преимущественно осенью, а у лиц женского пола всех возрастов – весной. Осенью тот или иной вид гиповитаминоза клинически наблюдается у более чем 60,93% детей, со значимой тенденцией к увеличению весной. Среди 15,42% школьников осенью выявлена сложная форма полигиповитаминоза, которая к весне увеличивается до 23,71% ($p < 0,05$). Полигиповитаминоз тесно связан со снижением умственной и физической работоспособности детей в течение учебного года, способствует повышению заболеваемости и развитию нарушений биоценоза толстого кишечника.

Заключение. Показана возможность и безвредность профилактического использования витаминно-минерального комплекса, содержащего 13 витаминов (А, С, РР, Е, пантотеновая кислота, В1, В2, В6, В12, фолиевая кислота, К, биотин, D3) и 9 минералов (кальций, фосфор, железо, магний, цинк, марганец, медь, йод, селен) у школьников с целью уменьшения частоты клинических проявлений гиповитаминозов, сохранения физической, умственной работоспособности и снижения заболеваемости. Установлено, что использование витаминно-минерального комплекса положительно влияет на состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, биоценоз толстого кишечника детей школьного возраста и способствует устранению дисвитаминоза.

Ключевые слова: дети, школьники, витамины, дефицит, физическое развитие, заболеваемость, профилактика.

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

Для цитирования: Ершова ИБ, Глушко ЮВ, Левчин АМ. Состояние витаминной обеспеченности школьников и пути коррекции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):75-82. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-75-82

Vitamin status of schoolchildren and the ways to correct it

I.B. Ershova, Yu.V. Glushko, A.M. Levchin

Lugansk State Medical University named after State Luke, Lugansk People's Republic, Lugansk 291045, Russian Federation

The aim of the research. To study the vitamin status of schoolchildren based on their clinical signs, mental and physical performance as well as serum levels of retinol, β -carotene, tocopherol, cyanocobalamin, ascorbic acid, and folic acid. To develop an effective method for vitamin deficiency prevention.

Material and methods. Vitamin status of school-age children (700 subjects) was assessed based on the results of clinical and laboratory studies conducted in autumn and spring. Physical development was assessed using anthropometric measurements; physical performance – using a step test; mental performance – by studying the ability to perceive information per unit of time; the state of autonomic regulation – using the Kerdo index, as well as intestinal microbiocenosis and morbidity.

Results. The study conducted has shown that the caloric intake by young children is exceeded due to over consumption of carbohydrates, mainly in autumn, and in spring in females of all ages. In autumn, clinically manifested hypovitaminosis of some type is observed in more than 60,93% of children, with a significant trend to increase in spring. Among 15.42% of schoolchildren, a complex form of polyhypovitaminosis was detected in autumn, which increases to 23.71% by spring ($p < 0.05$). Polyhypovitaminosis is closely associated with a decrease in children's mental and physical performance during the school year, contributes to an increase in morbidity and the development of disorders in biocenosis of the large intestine.

Conclusion. The possibility and safety of prophylactic use of a vitamin-mineral complex containing 13 vitamins (A, C, PP, E, pantothenic acid, B1, B2, B6, B12, folic acid, K, biotin, D3) and 9 minerals (calcium, phosphorus, iron, magnesium, zinc, manganese, copper, iodine, selenium) in schoolchildren was demonstrated. This complex was used to reduce the incidence of clinical manifestations of hypovitaminosis, maintain physical and mental performance, and reduce morbidity. It was established that the use of the vitamin-mineral complex has a positive effect on the state of the autonomic regulation of the cardiovascular system, the biocenosis of the large intestine of school-age children, and helps eliminate dysvitaminosis.

Key words: children, schoolchildren, vitamins, deficiency, physical development, morbidity, prevention.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ershova IB, Glushko YuV, Levchin AM. Vitamin status of schoolchildren and the ways to correct it. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):75-82. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-75-82

Введение

В современных экологических, биологических, социальных и социально-гигиенических условиях вызывает обеспокоенность прогрессирующее снижение у детей естественной резистентности организма, адаптивных резервов [1]. Этому способствует и формирование хронической полигиповитаминовой недостаточности [2], ведь проблема витаминной обеспеченности у детей в современных условиях приобрела большую актуальность в связи со значительной распространённостью гиповитаминозов среди детей школьного возраста, не имеющей тенденции к снижению [3, 4].

С учётом накопленных знаний о роли витаминов и сведений о последствиях гипо- и авитаминозов для здоровья человека, во всём мире увеличивается уровень их дополнительного применения. Витаминотерапия нашла широкое распространение и в педиатрической практике [5, 6, 7]. Принимая во внимание, что традиционно сложившееся фактическое питание не удовлетворяет потребности детей в витаминах [8, 9], а вопросам организации питания школьников, постоянному обеспечению их рационов достаточным количеством витаминов уделяется недостаточное внимание, актуальным остаётся поиск новых путей оптимизации витаминной обеспеченности детей школьного возраста [10]. В последние годы значительное внимание в коррекции витаминной недостаточности уделяется использованию поливитаминных препаратов профилактического направления [11, 12], которые позволяют уменьшить частоту и продолжительность заболеваний и предотвратить развитие гиповитаминозных состояний [13, 14]. Немаловажной является тесная связь витаминной обеспеченности с микробиотой организма, ввиду чего нехватка витаминов снижает разнообразие микробиоты, что отрицательно сказывается на остальных показателях организма [15, 16].

С целью дальнейшего совершенствования методов профилактики гиповитаминозов возникла необходимость изучения витаминной обеспеченности школьников на фоне фактического питания.

Цель исследования. Изучить состояние витаминной обеспеченности у школьников на основании клинических признаков, состояния их умственной и физической работоспособности и содержания ретинола, β -каротина, токоферола, цианокобаламина, аскорбиновой и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Разработать эффективный метод профилактики витаминной недостаточности.

Материал и методы

В период с сентября 2023 г. по май 2024 г. под нашим наблюдением находилось 700 школьников в возрасте от 7 до 17 лет, которые обучались в школах Луганской Народной Республики. Обследованные дети распределены на 3 возрастные группы: младшая – от 7 до 10 лет (321 ребёнок); средняя – от 11 до 14 лет (206 детей); старшая – от 14 до 17 лет (173 ребёнка). По состоянию здоровья дети, находившиеся под на-

блюдением, принадлежали ко II и III группе здоровья. В III группу здоровья были включены только дети с хроническим компенсированным тонзиллитом.

При определении состояния здоровья клинико-лабораторное обследование школьников предусматривало изучение функционального состояния органов и систем, резистентности и реактивности организма детей, уровня (по индексу Кеттле) и гармоничности физического и нервно-психического развития, наличия хронической (в том числе врождённой) патологии. Уделяли особое внимание клинико-медицинским осмотрам детей узкими специалистами (окулистом, неврологом, отоларингологом ортопедом, эндокринологом) и клинико-лабораторному обследованию детей, которое включало клинический анализ крови и мочи, копрограмму, измерение артериального давления, биохимический анализ крови (протеинограмма, сиаловые кислоты, серомукоиды, С-реактивный белок, антистрептолизин, билирубин, АСТ, АЛТ, тимоловая проба): рентгенологическое (грудной клетки) и ультразвуковое исследование (сердца, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря); электро-, фонокардиографию, кардиоинтервалографию.

У 700 школьников изучали заболеваемость, у 358 клинические симптомы витаминной недостаточности, у 333 – физическое развитие, у 200 – умственную работоспособность, у 180 – физическую работоспособность, у 160 – фактическое питание и вегетативную регуляцию сердечно-сосудистой системы, у 130 – витаминную обеспеченность, у 60 – микрофлору кишечника.

Первое клиническое обследование школьников проводилось осенью, до начала профилактической дотации витаминно-минерального комплекса (ВМК), содержащего 13 витаминов (А, С, РР, Е, пантотеновая кислота, В1, В2, В6, В12, фолиевая кислота, К, биотин, D3) и 9 минералов (кальций, фосфор, железо, магний, цинк, марганец, медь, йод, селен). Затем исследуемые были разделены на две группы: основная (372 человека: 193 мальчика и 179 девочек) – дети, которые получали ВМК (в зависимости от возраста ребёнка) и группа сравнения – дети, не получавшие поливитаминные препараты (328 человек: 172 мальчика и 156 девочек).

Группы были сопоставимы и однородны. Второй этап исследования проводился весной, после осуществления витаминизации детей. Среди всех исследуемых было проведено сравнение клинико-лабораторных и инструментальных данных, характеризующих общее состояние здоровья, развитие и витаминную обеспеченность детей.

Дважды в год, осенью и весной, проводилось определение вегетативного индекса (Кердо), который позволял судить о состоянии уравновешенности между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Физическая работоспособность (ФП) оценивалась с использованием степ-теста, базирующегося на учёте мощности нагрузки. Умственная работоспособность (УР) оценивалась путём про-

ведения корректурной пробы с кольцами Ландольта на первом уроке и в конце учебных занятий в среду и пятницу одной недели. Наличие витаминной недостаточности у школьников определяли согласно клиническим признакам недостаточности витаминов. О состоянии биоценоза кишечника делали вывод на основании анализа бактериальных исследований состава микробной флоры, которую он содержит (исследования проводили в бактериологической лаборатории санэпидстанции г. Луганска). Фактическое питание исследовали путём изучения меню-раскладок школьных завтраков, обедов и ужинов из индивидуальных анкет, в которые включалась вся фактически потреблённая пища школьниками в течение 3-х дней по недельному меню (в понедельник, среду, пятницу). Состав нутриентов фактически потреблённой пищи рассчитывали согласно справочным таблицам химического состава пищевых продуктов с учётом потерь витаминов при кулинарной обработке [17]. Заболеваемость с временной потерей учебной трудоспособности рассчитывалась согласно индексу пропусков.

Биохимические исследования содержания витаминов в крови проводились в условиях Луганской диагностической лаборатории.

Этический комитет и информированное согласие: Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЛГМУ им. Св. Луки Минздрава России (№ 10 от 08.09.2023). Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от родителей (законных представителей) участников исследования.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в операционной системе Windows XP с использованием программ «Microsoft Office Excel 7.0» и «Statistica 10.0» (США). Проверка нормальности распределения показателей проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для определения статистической значимости различий в независимых выборках с нормальным распределением показателей использовался критерий Стьюдента, а при распределении отличного от нормального, использовали U-критерий Манна-Уитни. Пороговое значение статистической значимости принималось равное 0,05 (95%-й уровень значимости). Количественные признаки, в зависимости от вида распределения, характеризовали с помощью среднего арифметического значения и среднего квадратического отклонения ($M \pm \sigma$), а при отсутствии нормального распределения с помощью расчёта медианы и квартилей (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели были представлены в виде доли (%) от общего числа детей по выборке в целом или в соответствующей группе. Различия качественных переменных сравнивали при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Анализ количественных показателей двух связанных выборок в динамике определялся с помощью W-критерия Уилкоксона, качественных показателей – с помощью критерия Мак-Немара. Статистическую значимость результатов устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В начале клиничко-лабораторных исследований (осень 2023 г.) было проведено изучение фактического питания детей, в результате которого установлено чрезмерное употребление углеводов школьниками всех возрастных групп ($p < 0,05$) в сравнении с возрастными рекомендуемыми нормами, что влияло на соотношение между белками, жирами и углеводами в рационах, которое в среднем равнялось 1:0,9:6,2, вместо рекомендованных 1:0,9:4,7 [17, 18]. Энергетическая ценность пищи превышала рекомендуемые нормы как у девочек, так и у мальчиков всех возрастных групп за счёт излишнего употребления углеводов. Весной, при сравнении с возрастными рекомендуемыми нормами, установлена такая же несбалансированность рационов, что и осенью, с той разницей, что кроме углеводов в рационах детей наблюдали избыток и жиров (особенно в младшей группе школьников и у девочек старшей группы ($p = 0,041$), а соотношение между ингредиентами стало равняться 1:1:6,2. Среднесуточная энергетическая ценность потребляемой пищи также превышала нормативы потребностей во всех возрастных группах, преимущественно за счёт излишнего употребления углеводов.

Изучение витаминного состава фактически потребляемой пищи в группе в сравнении с популяционной нормой показало, что наиболее значимая недостаточность токоферола в пище (16,0%) наблюдалась у мальчиков средней возрастной группы. Недостаточность тиамина, рибофлавина и пиридоксина в потребляемой пище у школьников всех возрастных групп находилась в пределах 25,0%-31,0%. Дефицит аскорбиновой кислоты составлял около 31,0% от физиологических возрастных потребностей. Большинство детей потребляло достаточное количество цианокобаламина, только девочки младшей группы имели дефицит витамина до 15,0%. Исключением стала фолиевая кислота, которая присутствовала в пище мальчиков младшего и старшего возраста и у всех детей среднего возраста в умеренном избытке от 6,0% до 23,0%.

Весной, в сравнении с осенними показателями, дефицит витаминов в пище детей увеличился, за исключением ретинола. Недостаток токоферола у детей старшего возраста и мальчиков среднего возраста вырос до 22,0%; тиамина – до 35,0%, рибофлавина – до 31,0%, пиридоксина – до 41,0%; цианокобаламина – до 21,0%. Дефицит аскорбиновой кислоты в пище весной был самым существенным – он увеличился до 50,0% у школьников всех возрастных групп ($p = 0,041$). Фолиевая кислота и весной в потребляемой пище присутствовала в избытке, как было указано выше.

Минеральный состав пищевых рационов, как осенью, так и весной, был недостаточным по кальцию (до 32,0%) и избыточным по фосфору (от 18,0% до 27,0%), железу и магнию (до 31,0-35,0%).

Проведённые исследования фактического питания школьников подтвердили несбалансированность питания детей школьного возраста. Несбалансирован-

ность пищи по основным ингредиентам совпадала с выраженной несбалансированностью по витаминной обеспеченности. Дисбаланс по витаминам характеризовался дефицитом большинства из них.

Среди симптомов недостаточности ретинола чаще всего встречались: быстрая утомляемость (70 (19,55%) детей); снижение аппетита (63 (17,59%) человек); бледность и сухость кожи (58 (16,20%) человек), шелушение (55 (15,36%) человек), пиодермии (51 (14,25%) ребёнок). Такие симптомы, как покраснения и ломкость ногтей зарегистрированы только у 27 (7,54%) детей, снижение темновой адаптации – у 18 (5,03%) человек, а светобоязнь – у 14 (3,91%) детей [10, 11].

Наиболее распространёнными проявлениями недостаточности токоферола были мышечная слабость – у 16 (4,46%) школьников, мышечная гипотония – у 18 (5,03%) детей, а одновременно по два симптома были выявлены у 12 (3,35%) детей [10].

Недостаточность витаминов группы В чаще всего проявлялась повышенной раздражительностью, беспокойством (136 (37,99%)), хейлитом (128 (35,75%)), ангулярным стоматитом (116 (32,40%)), сухостью губ (114 (31,84%)), потерей аппетита совместно с тошнотой (104 (29,05%)), запором (103 (28,77%)), быстрой психической и физической утомляемостью (81 (22,63%)). Клинические признаки недостаточности витаминов группы В отличались высокой вариабельностью и встречались в различных совокупностях (недостаточность тиамин и рибофлавина, тиамин и пиридоксина, рибофлавина и пиридоксина и др.)

Клинические признаки дефицита аскорбиновой кислоты проявлялись чаще всего бледностью и сухостью кожи (189 (52,79%)), повышенной уязвимостью дёсен (173 (48,32%)) и их кровоточивостью (107 (29,88%)). У 162 (45,25%) детей при недостаточности аскорбиновой кислоты отмечалась повышенная ломкость капилляров. Довольно часто, у 154 (43,02%) человек, наблюдался слегка заметный цианоз носогубного треугольника, ушей, ногтей (при этом патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем у исследуемых детей была исключена), а у 52 (14,53%) человек – отёк межзубных сосочков.

Весной, при повторном осмотре, количество детей с признаками витаминной недостаточности увеличилось. Так, количество школьников с признаками недостаточности ретинола возросло с 75 (20,95%) до 103 (28,77%) человек ($p=0,036$), с недостаточностью токоферола – с 21 (5,86%) до 33 (9,22%) человек ($p=0,041$), с проявлениями дефицита витаминов группы В – с 151 (42,17%) до 188 (52,51%) человек ($p=0,039$), с недостаточностью аскорбиновой кислоты – от 218 (60,89%) до 271 (75,69%) при $p=0,012$.

В связи с ростом весной количества школьников с признаками витаминной недостаточности, изменилась и частота отдельных клинических признаков гиповитаминозов. Наряду с ростом общих признаков недостаточности ретинола вдвое, стали более часты-

ми и такие специфические симптомы, как покраснение и ломкость ногтей, светобоязнь и снижение темновой адаптации. Чаще стали встречаться и проявления недостаточности токоферола – мышечная гипотония возникала в 1,7 раза чаще ($p=0,021$), чем осенью, а мышечная слабость в 1,6 раза ($p=0,026$).

Что касается признаков недостаточности витаминов группы В, весной статистически значимо возросла частота таких симптомов, как хейлит (с 128 (35,75%) до 160 (44,69%), $p=0,032$), сухость и синюшность губ (114 (31,84%) до 154 (43,02%), $p=0,042$), ангулярный стоматит (с 116 (32,40%) до 152 (42,46%), $p=0,041$), повышенная раздражительность, беспокойство (с 116 (32,40%) до 144 (40,22%), $p=0,044$) и запоры (с 103 (28,77%) до 142 (39,66%), $p=0,031$). Значительно чаще весной наблюдалась мышечная слабость, частота которой увеличилась с 16 (4,46%) до 29 (8,10%), $p=0,022$.

Проявления недостаточности аскорбиновой кислоты весной тоже стали встречаться чаще: характерные изменения кожи, дёсен и повышенная ломкость капилляров возросла с 162 (45,25%) до 261 (72,90%), $p=0,012$, цианоз носогубного треугольника, ушей, ногтей и кровоточивость дёсен увеличились с 154 (43,02%) до 268 (74,86%), $p=0,029$; симптом отёка межзубных сосочков – с 52 (14,53%) до 231 (64,52%), $p=0,009$. Весь симптомокомплекс гиповитаминоза С был зарегистрирован у 95 (26,54%) обследованных.

Проведённое клиническое исследование детей показало, что уже осенью у большинства школьников наблюдались клинические симптомы недостаточности витаминов А, Е, С и группы В. Весной клиника гиповитаминозов наблюдалась у всех школьников, причём проявления болезни носили более тяжёлый характер. Увеличилось и количество детей с синдромами поливитаминной недостаточности (весной они зафиксированы у 85 (23,74%) школьников, что на 8,0% выше, чем осенью).

Лабораторные исследования витаминной обеспеченности школьников позволили установить нарушение витаминного баланса осенью и особенно, весной. Несмотря на то, что средние показатели ретинола у детей осенью и весной находились в пределах ($38,3 \pm 1,9$ мкг / 100 мл и $42,0 \pm 3,8$ мкг / 100 мл, соответственно), зафиксировано снижение его уровня ниже нормы уже осенью у 118 (32,96%) обследованных, а весной было определено у 155 (43,29%) школьников. Средний уровень концентрации β - каротинов в сыворотке крови был выше осенью ($112,2 \pm 8,2$ мкг / 100 мл, тогда как весной $103,4 \pm 7,7$ мкг / 100 мл), хотя показатели и не выходили за пределы нормы. Наряду с этим, показатели обеспеченности β -каротином ниже нормы были у 151 (42,18%) обследованных школьников осенью и у 131 (36,59%) весной ($p=0,042$).

Обеспеченность токоферолом детей школьного возраста осенью была достаточно высокой – 172 (48,04%) исследованных имели его концентрацию в сыворотке крови на уровне верхней границы нормы. Весной такой уровень присутствовал только у

12 (3,35%) детей ($p=0,019$), а показатели токоферола ниже нормы были определены у 72 (20,11%) школьников ($p=0,028$), в сравнении с осенними показателями.

Уровень обеспеченности аскорбиновой кислотой у обследованных детей в течение года был низким: уже осенью показатели содержания аскорбиновой кислоты ниже нижней границы нормы были у 297 (82,96%) школьников, и у 322 (89,94%) школьников весной. Недостаточность аскорбиновой кислоты весной была значительно существеннее: если осенью её концентрация в сыворотке крови составляла $0,49 \pm 0,05$ мг / 100 мл, то весной - $0,30 \pm 0,06$ мг / 100 мл ($p=0,015$). Уровень цианокобаламина и фолиевой кислоты ниже физиологического весной у школьников определялся лишь в единичных случаях.

Как известно, витаминная недостаточность и нарушение микробиоценоза кишечника взаимосвязаны и значительно влияют на клеточные и гуморальные факторы защиты, а иммунная система, в свою очередь, может влиять на состав микрофлоры. Поэтому, параллельно с исследованиями витаминной обеспеченности школьников, у них был изучен микробный пейзаж кишечника.

У 14 (23,33%) детей осенью, наряду с нормальной микрофлорой, выявлены высокие концентрации кишечной палочки при изменённой ферментативной активности (лактозонегативной – у 10 (16,67%), протея – у 8 (13,33%)) человек, условно патогенная флора (клебсиелла, клостридия, цитробактер, энтеробактер) выделена у 10 (16,67%) детей, грибы рода *Candida* – у 7 (11,67%) человек.

Весной детей с нормальной микрофлорой кишечника не наблюдалось. Значительное повышение концентраций микробных тел лактозонегативной кишечной палочкой выявлено у 44 (73,33%) детей, условно патогенной микробной флорой – у 14 (23,33%). Приведённые данные свидетельствуют о нарушении эубиотического состояния микробиологической системы, на фоне установленного у школьников дисвитаминоза.

Влияние постоянной недостаточности витаминов на состояние здоровья детей изучалось по данным физического развития, умственной и физической работоспособности, общей заболеваемости детей и оценки состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Оценка физического развития детей (согласно индексу Кеттле) осенью показала, что средний уровень физического развития наблюдался у большинства школьников (211 (63,36%)); ниже среднего – у 34 (10,21%), а выше среднего – у 41 (12,31%) ребёнка. Низкое развитие было зафиксировано у 23 (6,91%) учащихся, очень низкое – у 12 (3,60%), а высокий и очень высокий уровень физического развития наблюдался у 8 (2,40%) детей, не отличаясь по полу.

Весной, в сравнении с осенними показателями, определена тенденция к увеличению количества детей с физическим развитием ниже среднего на 12,2% ($p=0,031$).

Не исключено, что факторами, которые в первую очередь негативно повлияли на физическое развитие детей, были несбалансированное питание и дефицит витаминов А, С и В-комплекса. Некоторое влияние могли иметь и сезонные колебания массы тела.

Физическая работоспособность школьников осенью, соответственно возрасту, находилась на уровне 10,32 [8,79; 12,06] кГм/мин/кг (младший возраст); 12,34 [10,22; 14,63] кГм/мин/кг (средний возраст); 13,26 [10,67; 16,20] кГм/мин/кг (старший возраст). Весной показатели физической работоспособности соответственно выросли до уровня 13,37 [11,98; 16,07] кГм/мин/кг ($p=0,034$); 15,02 [11,97; 18,10] кГм/мин/кг ($p=0,037$) и 15,95 [13,43; 16,23] кГм/мин/кг ($p=0,043$).

Исследование умственной работоспособности как одного из показателей оценки функции центральной нервной системы по методике на запоминание 10 слов (А.Р. Лурия, 1969) показало, что осенью, на конец рабочей недели (в пятницу) по сравнению с её серединой (в среду) у школьников возрастала утомляемость как к урокам 1,22 [0,81; 2,04] бит/с против 1,97 [0,84; 2,40] бит/с ($p=0,042$), так и после них 1,21 [0,90; 1,40] бит/с против 1,87 [0,96; 2,01] бит/с ($p=0,046$), что выражалось в снижении возможностей восприятия информации. Весной, как в середине, так и в конце недели, после уроков, снижение показателей умственной работоспособности школьников 0,92 [0,66; 1,87] бит/с против 1,75 [0,98; 2,59] бит/с стало более значимым ($p=0,039$).

Вегетативный индекс Кердо осенью находился около «0» у большинства исследованных (97 (60,62%)), что свидетельствовало о равновесии функционирования отдельных звеньев вегетативной системы. Преобладание симпатического отдела было зафиксировано у 51 (31,87%) учащегося, а парасимпатического – у 13 (8,13%) детей. Показатели индекса Кердо весной свидетельствовали об увеличении количества детей с преобладанием симпатического отдела (до 111 (69,38% человек, за счёт уменьшения сбалансированного функционирования вегетативной системы по регуляции сердечно-сосудистой системы ($p=0,041$)).

Заболеваемость оценивалась по индексу пропусков занятий за период с осени до весны (количество дней, пропущенных по болезни, в перерасчёте на одного ребёнка), который составил $7,4 \pm 1,29$ дней.

Проведёнными исследованиями доказано, что несбалансированное и нерациональное из-за пищевых привычек детей фактическое питание в течение года приводило к углублению витаминного дисбаланса, который проявлялся клинически в виде отдельных специфических признаков и был подтверждён лабораторно. Полученные данные стали основанием для назначения детям школьного возраста ВМК, содержащего 13 витаминов (А, С, РР, Е, пантотеновая кислота, В1, В2, В6, В12, фолиевая кислота, К, биотин, D3) и 9 минералов (кальций, фосфор, железо, магний, цинк, марганец, медь, йод, селен) с целью лечения гиповитаминоза и профилактики его углубления в зимний период.

Назначаемый ВМК является комбинированным препаратом, действие которого определяется эффектами входящих в его состав витаминов и минеральных веществ. Специально подобранные дозы соответствуют ежедневной потребности ребёнка в витаминах, макро- и микроэлементах.

Анализ результатов второго этапа исследования показал, что среди детей, которые дополнительно получали рекомендованный нами ВМК, с режимом применения с октября по апрель включительно, по 1 штучке (мармеладки или таблетки шипучие, в зависимости от возрастной группы) ежедневно, по графику: «месяц приёма – месяц отдыха», весной значительно уменьшилось количество школьников, у которых наблюдались симптомы недостаточности ретинола, токоферола, аскорбиновой кислоты и витаминов группы В. Частота полигиповитаминозов в этой группе уменьшилась с 57 (15,32%) до 16 (4,30%), ($p=0,033$); дизвитаминозов с 67 (18,01%) до 19 (5,12%), ($p=0,029$); моногиповитаминозов – с 176 (47,31%) до 54 (14,52%), ($p=0,025$); в то время, как среди школьников группы сравнения эти состояния соответственно возросли до 78 (23,78%) человек ($p=0,039$), до 65 (19,81%), $p=0,046$ и 185 (56,40%) человек, при $p=0,039$.

Исследования ретинола и β -каротина в сыворотке крови показали, что хотя их показатели осенью и весной находились, в основном, в пределах нормы, весной средние показатели этих витаминов у школьников, которые дополнительно получали указанный поливитаминный препарат, были статистически значимо выше, чем осенью ($46,9 \pm 1,4$ мкг/100мл против $38,3 \pm 1,9$ мкг/100мл, $p=0,039$ и $136,5 \pm 2,7$ мкг/100мл против $87,7 \pm 4,3$ мкг/100мл, $p=0,031$), показатели ниже нормы встречались весной значительно реже (по ретинолу – у 34 (9,14%) школьников против 161 (43,28%), $p=0,021$, а по β -каротину – у 19 (5,12%) против 136 (36,56%) детей, $p=0,012$).

Несмотря на удовлетворительный уровень токоферола у детей осенью ($1,85 \pm 0,05$ мг/100мл), у школьников основной группы его содержание в сыворотке крови весной стало более стабильным и находилось на уровне, близком к верхней границе нормы, в то время как у школьников группы сравнения концентрация токоферола в сыворотке крови снизилась до уровня, близкого к нижней границе нормы (с $1,63 \pm 0,05$ мг/100мл до $0,95 \pm 0,08$ мг/100мл, $p=0,032$). Витаминизация способствовала нормализации уровня аскорбиновой кислоты ($0,71 \pm 0,02$ мг/100мл против $0,30 \pm 0,06$ мг/100мл, $p=0,042$) у 210 (56,45%) школьников. Уровень цианокобаламина и фолиевой кислоты в сыворотке крови школьников, получавших поливитаминный комплекс, не отличался от исходного (осеннего).

Отмечено положительное влияние ВМК и на состояние микробиоценоза кишечника. В основной группе, весной, детей с протеом, гемолизирующими палочками и с высоким титром атипичной флоры (лактозонегативных эшерихий) после дотации ВМК не наблю-

дилось, в то время, как в группе сравнения частота выявления протей, гемолизирующих палочек осталась на осеннем уровне, а высокий титр лактозонегативных кишечных палочек весной стал встречаться у 56 (17,07%) и 240 (73,17%) школьников, $p<0,023$).

Длительный приём препарата с режимом применения с октября по апрель включительно по 1 штучке (мармеладки или таблетки шипучие, в зависимости от возраста) ежедневно, по графику «месяц приёма – месяц отдыха», обеспечил удержание микрофлоры кишечника на осеннем уровне и способствовал увеличению количества аэробов, имевших надлежащую ферментативную активность, то есть, санации микрофлоры. Положительное влияние назначения ВМК доказано и на других показателях. Показатели физического развития основной группы детей отличались от показателей школьников из группы сравнения. Эта разница заключалась в том, что у детей основной группы частота среднего уровня физического развития весной сохранялась как у мальчиков, так и у девочек на уровне осенних наблюдений в то время, как у школьников группы сравнения определена тенденция снижения частоты среднего уровня физического развития за счёт увеличения показателей ниже среднего.

Физическая работоспособность школьников, получавших поливитамины, статистически значимо возросла весной у мальчиков до 18,76 [15,67; 21,85] кГм/мин/кг против 16,23 [13,97; 19,23] кГм/мин/кг, которая зафиксирована в группе сравнения ($p=0,032$); а у девочек 14,56 [12,39; 17,46] кГм/мин/кг против 12,32 [10,97; 14,43] кГм/мин/кг ($p=0,041$).

Умственная трудоспособность тоже была выше весной (до 20,16%) у 75 школьников, получавших поливитаминный комплекс. В то же время у детей группы сравнения определено статистическое снижение показателей умственной работоспособности преимущественно, после уроков, уже начиная с середины недели 0,96 [0,46; 1,39] бит/с против 1,32 [1,04; 1,98] бит/с, $p=0,044$).

Анализ показателей вегетативного индекса у детей, принимавших поливитамины, свидетельствует о тенденции к росту числа лиц с уравновешенным типом вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, в то время как у школьников группы сравнения количество детей с преобладанием симпатикотонии возросло в 4 раза. Этот факт можно объяснить тем, что длительное применение поливитаминов школьниками способствует установлению равновесия в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Длительный приём поливитаминного препарата влиял положительно на показатели резистентности организма школьников, что подтверждено снижением их заболеваемости. Среди детей, получавших поливитамины, количество пропущенных из-за болезней дней было в 1,4 раза меньше, а индекс пропусков в 1,4 раза ниже, чем в группе сравнения.

Таким образом, проведённые исследования показали, что у школьников всех форм обучения, независимо от состояния здоровья, наблюдаются лабораторные (субклинические) и клинические формы гиповитаминозов уже осенью, которые весной углубляются и возрастают по частоте. Они существенно влияют на заболеваемость, показатели физического развития, физической, умственной работоспособности и микробиоценоза кишечника. Профилактический приём ВМК показал безопасность и высокую эффективность этого мероприятия по предотвращению развития полигиповитаминозов и дисвитаминозов.

Заключение

Фактическое питание школьников младшего возраста осенью по калорийности превышает установленные гигиенические нормы на 25,0-30,0% за счёт чрезмерного употребления углеводов. Дети других возрастных групп получают питание, которое по основным ингредиентам соответствует физиологическим нормам. Весной наблюдаются изменения пищевых привычек у девочек всех возрастных групп, которые заключаются в повышении потребления углеводов по сравнению с нормой на 17,0-27,0% и тенденции к повышенному потреблению жиров в пределах 17,0%.

Обеспеченность основными витаминами детей школьного возраста за счёт фактического питания, как осенью, так и весной, не зависит от пола ребёнка. Весной у школьников всех возрастных групп качественный и количественный дефицит в потреблении витаминов возрастал.

Клинически, среди школьников г. Луганска, осенью гиповитаминоз С наблюдается у 218 (60,89%) детей, группы В – у 151 (42,17%), А – у 75 (20,95%), Е – у 5,92%. Весной частота гиповитаминозов увеличивается: по аскорбиновой кислоте до 75,72%, группы В – до 52,52%, – до 28,81%, Е – до 21 (5,86%). Сложная форма полигиповитаминоза, зарегистрированная осенью у 55 (15,36%) школьников, весной возрастает до 85 (23,74%). Углубление признаков гиповитаминозов сочетается со снижением физической и умственной работоспособности, дезинтеграцией качественного и количественного состава микрофлоры толстого кишечника и не зависит от группы здоровья.

Весной в группе детей, не получавших витаминной дотации, у 88 (26,82%) школьников был зарегистрирован дисвитаминоз, который характеризовался значительным дефицитом аскорбиновой кислоты, умеренной недостаточностью ретинола и β-каротина, нормальным физиологическим содержанием цианокобаламина, фолиевой кислоты на фоне повышенного уровня токоферола осенью. Характер дисвитаминоза весной существенно не изменялся, определена лишь тенденция к углублению гиповитаминоза аскорбиновой кислоты, снижению уровня β-каротина, нормализации уровня ретинола и токоферола.

Дотация ВМК, содержащего 13 витаминов (А, С, РР, Е, пантотеновая кислота, В1, В2, В6, В12, фолиевая кислота, К, биотин, D3) и 9 минералов (кальций, фосфор, железо, магний, цинк, марганец, медь, йод, селен), с режимом применения с октября по апрель включительно, по 1 штуке (мармеладки или таблетки шипучие, в зависимости от возраста) ежедневно, по графику «месяц приёма – месяц отдыха» уменьшила явления дисвитаминоза, существенно снизила количество детей с проявлениями полигиповитаминоза, обеспечила высокую умственную и физическую работоспособность школьников всех возрастных групп в течение учебного года, снизила их заболеваемость (в 1,4 раза), а также предупредила развитие нарушений биоценоза толстого кишечника.

Литература / References

1. Руснак ФИ. Особенность питания и обеспеченность витаминами и макроэлементами детей Арктической зоны. Управление дошкольным образовательным учреждением. 2024;6:103-106. [Rusnak FI. The peculiarity of nutrition and the provision of vitamins and macronutrients for children in the Arctic zone. *Management of a Preschool Educational Institution*. 2024;(6):103-106. (In Russian)]
2. Свистунова НА, Налетов АВ, Масюта ДИ. Некоторые показатели нутриентной обеспеченности детей с ограничительными типами питания. Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(5):157-162. [Svistunova NA, Naletov AV, Masyuta DI. Some indicators of the nutritional security of children with restrictive types of nutrition. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2023; 43(5):157-162. (In Russian)] DOI 10.18699/SSMJ20230517
3. Сетко АГ, Мрясова ЖК, Тюрин АВ. Интегральная оценка питания и нутриентная обеспеченность организма детей с алиментарно-зависимой патологией. Оренбургский медицинский вестник. 2021;9(2(34)):61-65. [Setko AG, Mryasova ZhK, Tyurin AV. Integral assessment of nutrition and nutritional security of the body of children with alimentary-dependent pathology. *Orenburg Medical Bulletin*. 2021;9(2(34)):61-65. (In Russian)]
4. Медведева НЮ, Гунина СВ, Уртенкова АЮ. Вклад отдельных факторов образа жизни в формирование состояния здоровья современных школьников. Российский вестник гигиены. 2023;(1):18-22 [Medvedeva NYu, Gunina SV, Urtenova AYU. The contribution of individual lifestyle factors to the formation of the health status of modern schoolchildren. *Russian Bulletin of Hygiene*. 2023;(1):18-22 (In Russian)] DOI: 10.24075/rbh.2023.064
5. Старостина ЛС. Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):319-325. [Starostina LS. The role of providing children with vitamins and minerals from the perspective of a pediatrician. *Russian Medical Journal. Mother and child*. 2020;3(4):319-325. (In Russian)] DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325
6. Жданова ОА, Настаушева ТЛ, Попов ВИ, Минакова ОВ. Влияние питания на физическое развитие и состояние здоровья школьников. Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Москва: Издательско-полиграфический центр «Научная книга». 2019;(3):271-289. [Zhdanova OA, Nastausheva TL, Popov VI, Minakova OV. The influence of nutrition on the physical development and health of schoolchildren. *Youth health: new challenges and prospects*. Moscow: Scientific Book Publishing and Printing Center. 2019;(3):271-289. (In Russian)]
7. Николаева ЛА, Абдурафиева ДД, Неведьева АО. Гигиеническая оценка питания детей дошкольного возраста. Эпомен: медицинские науки. 2023;(9):7-13. [Nikolaeva LA, Abdurafieva DD, Nefed'eva AO. Hygienic assessment of nutrition of preschool children. *Epomen: Medical sciences*. 2023;(9):7-13. (In Russian)]

8. Жданова ЛА, Шишова АВ, Бобoshko ИЕ. Информированность и использование витаминно-минеральных комплексов разными группами населения (по данным анкетирования). *Микроэлементы в медицине*. 2022;23(2):54-61. [Zhdanova LA, Shishova AV, Boboshko IE. Awareness and use of vitamin and mineral complexes by different groups of the population (according to the survey data). *Trace Elements in Medicine*. 2022;23(2):54-61. (In Russian)] DOI 10.19112/2413-6174-2022-23-2-54-61
9. Кожевникова ТО. Анализ витаминно-минеральных комплексов в помощь врачу. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(S4):395-399. [Kozhevnikova TO. Analysis of vitamin and mineral complexes to help the doctor. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(S4):395-399. (In Russian)]
10. Долматова ИА, Зайцева ТН, Рябова ВФ, Горелик ОВ. Биологическая роль витаминов. *Актуальные проблемы современной науки, техники и образования*. 2020;11(1):116-119. [Dolmatova IA, Zaytseva TN, Ryabova VF, Gorelik OV. The biological role of vitamins. *Actual problems of modern science, technology and education*. 2020;11(1):116-119. (In Russian)]
11. Коденцова ВМ, Вржесинская ОА. Обеспеченность детей водорастворимыми витаминами. *Вопросы практической педиатрии*. 2019; 14(2): 7-14. [Kodentsova VM, Vrzhesinskaya OA. Provision of water-soluble vitamins for children. *Issues of Practical Pediatrics*. 2019; 14(2): 7-14. (In Russian)] DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-7-14
12. Захарова ИН, Дедикова ОВ, Кучина АЕ, Сгибнева АИ. Влияние микробиоты кишечника и обеспеченности витаминами А и D на здоровье ребенка. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(1):25-29. [Zakharova IN, Dedikova OV, Kuchina AE, Sgibneva AI. The effect of the intestinal microbiota and vitamin A and D supplementation on a child's health. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(1):25-29. (In Russian)] DOI 10.26442/26586630.2021.1.200824

Сведения об авторах

Ершова Ирина Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки; адрес: Российская Федерация, 291045, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г; тел.: +7(959)1299155; e-mail: irina-ershova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9780-9436>

Глушко Юлия Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки; адрес: Российская Федерация, 291045, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г; тел.: +7(959) 1163974; e-mail: 10kopee4ka01@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3225-2603>

Левчин Артём Михайлович, к.м.н., исполняющий обязанности ректора, Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки; адрес: Российская Федерация, 291045, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г; тел.: +7(959)5889191; e-mail: temalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>

Author information

Irina B. Ershova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatrics and Children's Infections, Lugansk State Medical University named after State Luke; Address: 1g, 50th Anniversary of the Oborony of Lugansk quarter, Lugansk, Lugansk urban district, Lugansk People's Republic, Russian Federation 291045; Phone: +7(959)1299155; e-mail: irina-ershova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9780-9436>

Yulia V. Glushko, Cand. Med. Sci., Assistant Professor, Department of Pediatrics and Childhood Infections Lugansk State Medical University named after State Luke; Address: 1g, 50th Anniversary of the Oborony of Lugansk quarter, Lugansk, Lugansk urban district, Lugansk People's Republic, Russian Federation 291045; Phone: +7(959) 1163974; e-mail: 10kopee4ka01@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-2603>

Artem M. Levchin, Cand. Med. Sci., Acting Rector, Lugansk State Medical University named after State Luke; Address: 1g, 50th Anniversary of the Oborony of Lugansk quarter, Lugansk, Lugansk urban district, Lugansk People's Republic, Russian Federation 291045; Phone: +7(959) 5889191; e-mail: temalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>

Дата поступления: 05.02.2025

Дата рецензирования: 02.10.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 05 February 2025

Revision Received 02 October 2025

Accepted 07 October 2025

© НИКИТИНА Е.В.

УДК: 616.37-002.1:577.122.8

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-83-89

Особенности цитокинового статуса у пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита

Е.В. Никитина

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск 210009, Республика Беларусь

Цель исследования. Изучение особенностей цитокинового статуса у пациентов с острым тяжёлым панкреатитом.

Материал и методы. В исследовании участвовали 59 пациентов с острым панкреатитом. Все пациенты были разделены на 2 группы с тяжёлой и средней степенями тяжести течения заболевания. Исследование выполнено в 7 этапов, захватывая 14 суток всей ранней фазы острого панкреатита, с анализом динамики показателей цитокинового статуса (интерлейкинов 6, 8, 10, 18) в сыворотке крови ИФА методом и динамики тяжести течения заболевания, а также длительности госпитализации и исхода.

Результаты. На момент госпитализации высокий уровень как провоспалительных (интерлейкины 6, 8, 18), так и противовоспалительных (интерлейкин 10) цитокинов является ранним маркёром острого тяжёлого панкреатита. Тяжёлое течение заболевания сопровождается увеличением показателей провоспалительных цитокинов и одновременным снижением показателей противовоспалительного интерлейкина-10. Средняя степень тяжести острого панкреатита отличается снижением уровня интерлейкинов 6 и 8, а также стабильными показателями интерлейкинов 10 и 18 в течение всей ранней фазы заболевания. Длительность нахождения в отделении реанимации пациентов с тяжёлым течением заболевания была более продолжительной по сравнению со средней степенью тяжести ($p=0,01$). Уровень летальности у пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита составил 31% ($p=0,018$). В группе с менее тяжёлым течением заболевания умерших не было.

Заключение. Тяжёлое течение острого панкреатита сопровождается развитием цитокинового шторма с увеличением уровня провоспалительных и снижением противовоспалительных цитокинов в ранней фазе заболевания.

Ключевые слова: острый панкреатит, тяжесть острого панкреатита, цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, интерлейкин-18.

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

Для цитирования: Никитина ЕВ. Особенности цитокинового статуса у пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита. *Сибирское медицинское обозрение.* 2025;(5):83-89. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-83-89

Features of cytokine status in patients with severe acute pancreatitis

E.V. Nikitina

Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk 210009, Republic of Belarus

The aim of the research. Studying the features of cytokine status in patients with acute severe pancreatitis.

Material and methods. The study involved 59 patients with acute pancreatitis. All patients were divided into 2 groups with severe and moderate severity of the disease. The study was carried out in 7 stages, covering 14 days of the entire early phase of acute pancreatitis, with analysis of the dynamics of cytokine status indicators (interleukins 6, 8, 10, 18) in the blood serum using the enzyme immunoassay method and the dynamics of the severity of the disease, as well as the duration of hospitalisation and the outcome.

Results. At the time of hospitalisation, high levels of both pro-inflammatory (interleukins 6, 8, 18) and anti-inflammatory (interleukin-10) cytokines are an early marker of acute severe pancreatitis. The severe course of the disease is accompanied by an increase in pro-inflammatory cytokines and a simultaneous decrease in anti-inflammatory interleukin-10. The moderate severity of acute pancreatitis is characterised by a decrease in the level of interleukins 6 and 8, as well as stable interleukins 10 and 18 throughout the early phase of the disease. The time of stay in the intensive care unit of patients with severe disease was longer than the moderate severity ($p=0,01$). The mortality rate in patients with severe acute pancreatitis was 31% ($p=0,018$). There were no deaths in the group with the less severe course of the disease.

Conclusion. Severe acute pancreatitis is accompanied by cytokine storm development with an increase in the level of pro-inflammatory and a decrease in anti-inflammatory cytokines during the early phase of the disease.

Key words: acute pancreatitis, severity of acute pancreatitis, cytokines, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, interleukin-18.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Nikitina EV. Features of cytokine status in patients with severe acute pancreatitis. *Siberian Medical Review.* 2025;(5):83-89. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-83-89

Введение

В настоящее время при описании патогенеза различных заболеваний всё чаще приходится сталкиваться с понятием «цитокинового шторма». Острый панкреатит не является исключением. В патогенезе острого панкреатита одним из ключевых моментов

является «агрессивное» воздействие провоспалительных цитокинов с плеiotропной активностью, когда при дефиците одного пула цитокинов его эффекты замещаются другими медиаторами [1]. Результатом подобного взаимодействия является повышение сосудистой проницаемости, лейкоцитарная инфильтра-

ция с развитием тканевой гипоперфузии, генерализация воспалительной реакции вплоть до развития полиорганной дисфункции [2].

Цитокины относятся к низкомолекулярным белкам, секретируемым целым рядом клеток, включая макрофаги и моноциты, реализующим свои эффекты через определённый рецепторный аппарат клеток. В ряде случаев отдельные цитокины могут вырабатываться клетками, не относящимися к иммунной системе (клетки гипофиза, эндотелиальные и синовиальные клетки способны вырабатывать интерлейкин-6) [3]. Среди провоспалительных цитокинов наиболее изученными являются ИЛ-6 и ИЛ-8.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) в развитии воспаления имеет первостепенное значение. Особенно патогномничен его уровень как провоспалительного цитокина, синтезируемого фагоцитами, в первые сутки заболевания [4]. Раннее высвобождение ИЛ-6 играет важную роль в передаче провоспалительных сигналов, способствуя прогрессированию острого панкреатита [5].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) является провоспалительным хемокином, участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитов. Помимо того, что он обеспечивает хемотаксис у клеток-мишеней, ИЛ-8 стимулирует фагоцитоз уже и после прибытия клеток. Данный цитокин является ещё и мощным активатором ангиогенеза [6].

Роль интерлейкина-18 (ИЛ-18) в развитии острого панкреатита малоизучена. ИЛ-18 представляет собой плейотропный провоспалительный цитокин из семейства ИЛ-1, влияющий на секрецию различных по своей функциональной направленности медиаторов [7].

Одновременно с развитием каскада провоспалительных цитокинов активизируются противодействующие процессы, индуцирующие синтез противовоспалительных цитокинов [8]. Развитие дисбаланса между ними при остром панкреатите способствует развитию воспалительного ответа [9]. В этой связи особый интерес представляет противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10), вырабатываемый Th2 лимфоцитами и обладающий множественными плейотропными свойствами с мощным иммуносупрессивным эффектом [10]. В этой связи особый интерес представляет особенность цитокинового статуса и его динамика у пациентов с острым тяжёлым панкреатитом.

Цель работы: изучить особенности цитокинового статуса у пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита.

Материал и методы

Выполнено проспективное многоцентровое нерандомизированное когортное исследование с участием 59 пациентов (41 мужчина и 18 женщин) в возрасте 49 (35;63) лет с диагнозом «острый панкреатит», находившихся на лечении в условиях стационара в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАиР) областной

клинической больницы и больницы скорой медицинской помощи г. Витебска. Было получено письменное информированное согласие у всех пациентов, участвовавших в исследовании. Группу исключения составили пациенты с хронической формой панкреатита, а также с другими воспалительными процессами.

В первые двое суток заболевания у всех пациентов проанализировали степень тяжести заболевания и общего состояния посредством международных шкал Ranson, Imre, BISAP, Balthazar, ASA, APACHE II, SAPS, SOFA, MODS [11, 12].

Степень тяжести острого панкреатита легла в основу разделения пациентов на следующие 2 клинические группы:

1 группа (n = 45) – пациенты с тяжёлым течением заболевания, 31 мужчина и 14 женщин в возрасте 44(38;63) года, согласно шкалам Ranson 6(5;6), Imre 4(3;5), BISAP 4(3;5), Balthazar 9(5;10) баллов. Тяжесть состояния пациентов составила ASA 4(3;4), APACHE II 8(7;10), SAPS 6(4;8), SOFA 4(2;5), MODS 7(5;10) баллов.

2 группа (n=14) – пациенты со средней тяжестью течения заболевания, 9 мужчин, 5 женщин в возрасте 50(35;59) лет, согласно шкалам Ranson 4(3;4), Imre 3(2,3), BISAP 2(2;3), Balthazar 4(2;6) баллов. Тяжесть состояния пациентов составила ASA 3(3;4), APACHE II 6(5;7), SAPS 4(2;5), SOFA 1(0;2), MODS 3(2;5) баллов.

Сравниваемые группы были репрезентативны по полу и возрасту.

Для сопоставимости сравниваемых групп в 1 группу включили пациентов, которым именно в раннюю фазу заболевания оперативные вмешательства не проводили. Интенсивная терапия острого панкреатита в обеих группах проводилась в соответствии с клиническим протоколом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым панкреатитом в стационарных условиях» №182 от 30.11.2023г.

Исследование включало 7 этапов: в 1, 2, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки госпитализации. В ходе исследования был проведён анализ динамики тяжести состояния пациентов и динамический мониторинг показателей цитокинового статуса: интерлейкинов (ИЛ) 6, 8, 10, 18 в сыворотке крови ИФА методом при помощи фотометра универсального Ф 300 ТП при $\lambda = 450$ нм с использованием тест-систем Fine Test ELISA Kit Human IL-6 (интерлейкин 6) с референсным уровнем до 7 пг/мл, Human IL-8 (интерлейкин 8) с референсными показателями до 10 пг/мл, Human IL-10 (интерлейкин 10) с референсным уровнем до 10 пг/мл, тест-систем ABclonal Human IL-18 (интерлейкин 18) ELISA Kit с референсным значением до 270 пг/мл. Дополнительно был проанализирован уровень С-реактивного белка (СРБ) при помощи биохимического анализатора Abbott ARCHYTEC 800 и прокальцитонина (ПКТ) при помощи экспресс-анализатора критических со-

стояний иммунохроматографического анализатора Nano-Checker 710. Изучаемые показатели сравнивали в динамике на этапах исследования у пациентов всех групп.

Дополнительно были проанализированы сроки госпитализации как в стационаре в целом, так и в отделении реанимации, и исход заболевания.

Для анализа результатов исследования применяли прикладные программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). В основу подбора статистических методов анализа лёг критерий Шапиро-Уилка, определяющий тип распределения количественных признаков. Учитывая тот факт, что распределение признаков в выборках не являлось нормальным, для описания количественных параметров использовали медианы (Me) и межквартильный размах (LQ-UQ). Критерий Манна-Уитни описывал различия между двумя независимыми группами, критерий Вилкоксона – отличия между связанными показателями в одной группе. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент госпитализации у пациентов с тяжёлым течением острого панкреатита отличали высокие по-

казатели цитокинового профиля. Уровень ИЛ-6 в 1 группе пациентов преобладал над аналогичным показателем во 2 группе на всех этапах исследования (табл. 1). Отмечен рост данного показателя при тяжёлом течении заболевания от 206,97(97,42;300,32) до 325,70(29,84;481,07) пг/мл, в то время как при средней тяжести процесса имело место снижение его уровня от 48,50(13,28;87,22) до референсных значений 6,5(6,0;9,2) пг/мл ($p=0,028$) [13].

ИЛ-6 является медиатором острой фазы воспаления. Его высокие показатели у пациентов 1 группы в раннюю фазу острого панкреатита усугубляют тяжесть течения заболевания. В подтверждение вышесказанному обнаружена сильная положительная корреляция между показателями тяжести состояния согласно шкале MODS и ИЛ-6 на 14 сутки ($r=0,714$; $p=0,031$). Ряд исследований показал наличие корреляции между высокой концентрацией ИЛ-6 и гемодинамических нарушений при деструктивном панкреатите [14]. У пациентов на ранних стадиях развития острого респираторного дистресс-синдрома ИЛ-6 обладает значительным провоспалительным потенциалом [15]. Ряд авторов утверждает, что ИЛ-6 и СРБ, синтезируемый в печени на фоне стимуляции ИЛ-6, являются маркерами неблагоприятного исхода заболевания [5].

Таблица 1

Динамика уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у пациентов с острым панкреатитом, пг/мл, Me [Q1; Q2]

Table 1

Dynamics of interleukin-6 levels in blood serum in patients with acute pancreatitis, pg/ml, Me [Q1; Q2]

Этапы исследования	1 группа (n=45)	2 группа (n=14)	p
1 этап	206,97(97,42;300,32)	48,50(13,28;87,22)	0,001
2 этап	199,13(110,41;268,95)	59,43(17,09;102,68)	0,005
p*	0,546	0,717	
3 этап	214,03(121,55;271,66)	26,80(16,41;66,41)	<0,001
p*	0,726	0,605	
4 этап	243,69(144,27;299,25)	23,44(3,95;127,58)	<0,001
p*	0,817	0,525	
5 этап	297,02(110,10;386,79)	21,58(14,38;65,48)	<0,001
p*	0,702	0,301	
6 этап	350,35(106,69;477,15)	16,4(13,8;51,9)	<0,001
p*	0,440	0,022	
7 этап	325,70(29,84;481,07)	6,5(6,0;9,2)	<0,001
p*	0,605	0,006	

Примечание:

p – статистическая значимость различия между группами (критерий Манна-Уитни), $p < 0,05$

p* – статистическая значимость различий относительно показателей на момент госпитализации, (критерий Вилкоксона), $p < 0,05$.

Note:

p – statistical significance of differences between groups (Mann-Whitney test), $p < 0,05$.

p* – statistical significance of differences relative to indicators at the time of hospitalisation (Wilcoxon test), $p < 0,05$.

В то же время во 2 группе пациентов между низкими показателями тяжести состояния и ИЛ-6 была отмечена также высокая корреляция: на 5 сутки со шкалой SOFA ($r=0,710$; $p=0,021$), со шкалой BISAP ($r=0,693$; $p=0,026$), на 3 сутки со шкалой Marshall ($r=0,719$; $p=0,019$).

Показатели ИЛ-8 в 1 группе пациентов, не смотря на снижение к 5-7 суткам госпитализации от 43,31(20,47;77,99) до 29,70(15,89;77,32) пг/мл, на всех этапах исследования превышали аналогичные показатели у пациентов 2 группы (табл. 2). Несмотря на проводимую интенсивную терапию, у пациентов с тяжёлым течением заболевания с 5 суток анализируемый показатель существенно вырос, достигнув к 14 суткам 54,90(24,56;98,13) пг/мл ($p=0,010$).

Высокие показатели ИЛ-8 являются предикторами тяжёлого течения острого панкреатита, о чём свидетельствует наличие взаимосвязи между ними и показателями ряда шкал у пациентов 1 группы: момент госпитализации со шкалой SOFA ($r=0,500$; $p=0,002$), со шкалой MODS ($r=0,469$; $p=0,005$), на 5 сутки со шкалой Marshall ($r=0,547$; $p=0,001$). Высокий уровень ИЛ-8 обусловлен участием в процессах стимуляции и дегрануляции лейкоцитов, также способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления и вызывает синтез молекул адгезии [2].

Во 2 группе пациентов было отмечено снижение уровня ИЛ-8 к 14 суткам от 21,05(19,91;44,13) до 6,50(6,0;9,20) пг/мл. При этом уровень ИЛ-8 на момент госпитализации взаимосвязан с низкими показателями шкалы Ranson ($r=0,567$; $p=0,034$), на 5 сутки – со шкалой Marshall ($r=0,933$; $p<0,001$).

Особый интерес представляла динамика уровня ИЛ-18 в связи с его выраженными плейотропными провоспалительными свойствами. Однако ИЛ-18 стимулирует продукцию не только провоспалительных, но и противовоспалительных цитокинов, влияет на механизмы клеточной миграции, стимулируя продукцию молекул адгезии [7]. Уже при поступлении в ОАиР данный показатель у пациентов 1 группы значительно превосходил аналогичный показатель во 2 группе пациентов: 41,33(31,27;142,83) пг/мл и 26,82(22,62;37,51) пг/мл соответственно ($p=0,002$) (см. Таблицу 3). В 1 группе пациентов на момент госпитализации отмечена взаимосвязь показателей шкалы BISAP и ИЛ-18 ($r=0,320$; $p=0,032$).

В дальнейшем тяжёлое течение острого панкреатита сопровождалось увеличением уровня ИЛ-18, достигнув к 14 суткам 117,68(30,53;435,07) пг/мл и превосходя аналогичный показатель в группе пациентов со средней степенью тяжести течения заболевания на всех этапах исследования. Пациентов 2 группы отли-

Таблица 2

Динамика уровня интерлейкина-8 в сыворотке крови у пациентов с острым панкреатитом, пг/мл, Ме [Q1; Q2]

Table 2

Dynamics of interleukin-8 levels in blood serum in patients with acute pancreatitis, pg/ml, Me [Q1; Q2]

Этапы исследования	1 группа (n=45)	2 группа (n=14)	p
1 этап	43,31(20,47;77,99)	20,34(15,88;28,67)	0,059
2 этап	38,79(24,43;73,05)	21,05(19,91;44,13)	0,005
p*	0,773	0,267	
3 этап	31,77(20,92;65,06)	8,47(7,69;25,43)	0,001
p*	0,499	0,043	
4 этап	30,56(15,94;70,32)	8,20(7,50;28,72)	0,007
p*	0,882	0,049	
5 этап	29,70(15,89;77,32) *	14,19(10,48;26,73)	0,069
p*	0,980	0,131	
6 этап	35,36(23,39;96,92)	6,60(6,43;6,78)	<0,001
p*	0,758	0,023	
7 этап	54,90(24,56;98,13)	6,50(6,0;9,20)	0,001
p*	0,130	0,041	

Примечание:

p – статистическая значимость различия между группами (критерий Манна-Уитни), $p<0,05$

p* – статистическая значимость различий относительно показателей на момент госпитализации, (критерий Вилкоксона), $p<0,05$.

Note:

p – statistical significance of differences between groups (Mann-Whitney test), $p<0,05$.

p* – statistical significance of differences relative to indicators at the time of hospitalisation (Wilcoxon test), $p<0,05$.

чала стабильность данного показателя в течение всей ранней фазы острого панкреатита.

Таким образом, тяжёлое течение острого панкреатита сопровождается массивным выбросом провоспалительных цитокинов. В этой связи возникает отдельный интерес к уровню противовоспалительных цитокинов. Уровень ИЛ-10 на момент госпитализации у пациентов с тяжёлым течением заболевания составил 68,70(12,60;279,25) пг/мл, значительно превышая аналогичный показатель у пациентов со средней степенью тяжести течения заболевания 19,68(4,81;57,47) пг/мл ($p=0,017$) (табл. 4). Данное превосходство сохранялось до 5 суток исследования, даже не смотря на снижение уровня ИЛ-10 в течение 10 суток исследования.

Иммуносупрессивный эффект ИЛ-10 заключается в угнетении пролиферации и активности Т-клеток, продукции ряда цитокинов и снижении активности макрофагов и моноцитов. ИЛ-10 ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, усиливает продукцию антагониста рецептора ИЛ-1 и уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, активированным ИЛ-1 [10]. На момент госпитализации в ОАиР в 1 группе имела место взаимосвязь между показателями шкалы BISAP и ИЛ-10 ($r=0,320$; $p=0,033$).

У пациентов 2 группы показатели ИЛ-10 оставались стабильными на протяжении всей ранней фазы заболевания. Во 2 группе отмечена взаимосвязь между показателями ИЛ-10 и шкалами Marshall ($r=0,624$; $p=0,040$) при поступлении, SOFA ($r=0,596$; $p=0,031$) – на 2 сутки, MODS ($r=0,788$; $p=0,007$) – на 5 сутки.

В 1 группе пациентов одновременно с увеличением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) имел место рост и таких показателей системного воспалительного ответа как СРБ и ПКТ. Так за 14 суток ранней фазы уровень СРБ вырос от 24,5(8,3;160,5) до 201(150;238) мг/л ($p=0,005$), а ПКТ – от 0,1(0,1;0,57) до 5,7(0,67;11,62) нг/мл ($p=0,034$). При этом во 2 группе существенных изменений в показателях СРБ и ПКТ не обнаружено: СРБ в 1 сутки 95(60;140) мг/л, на 14 сутки – 111(69;152) мг/л; ПКТ в 1 сутки 0,19(0,1;1,37) нг/мл, на 14 сутки – 0,54(0,15;0,93) нг/мл.

Таким образом, у пациентов с острым тяжёлым панкреатитом развивается увеличение уровня провоспалительных цитокинов в ответ на активацию протеолитических ферментов и деструкцию тканей, что является пусковыми механизмами развития системного воспалительного ответа.

Длительность госпитализации в стационаре у пациентов обеих групп оказалась одинаковой и составила

Таблица 3

Динамика уровня интерлейкина-18 в сыворотке крови у пациентов с острым панкреатитом, пг/мл, Me [Q1; Q2]

Table 3

Dynamics of interleukin-18 levels in blood serum in patients with acute pancreatitis, pg/ml, Me [Q1; Q2]

Этапы исследования	1 группа (n=45)	2 группа (n=14)	p
1 этап	41,33(31,27;142,83)	26,82(22,62;37,51)	0,002
2 этап	58,96(33,41;129,10)	32,03(22,32;41,23)	0,004
p*	0,335	0,092	
3 этап	90,33(36,37;167,93)	25,78(25,43;37,81)	<0,001
p*	0,391	0,114	
4 этап	105,41(37,93;198,72)	25,38(22,12;49,49)	<0,001
p*	0,166	0,071	
5 этап	108,02(33,39;248,44)	36,05(12,06;66,61)	0,098
p*	0,167	0,009	
6 этап	103,51(30,84;138,89)	25,78(25,43; 30,76)	0,012
p*	0,408	0,114	
7 этап	117,68(30,53;435,07)	25,48(25,38;26,07)	0,005
p*	0,374	0,686	

Примечание:

p – статистическая значимость различия между группами (критерий Манна-Уитни), $p<0,05$.

p* – статистическая значимость различий относительно показателей на момент госпитализации, (критерий Вилкоксона), $p<0,05$.

Note:

p – statistical significance of differences between groups (Mann-Whitney test), $p<0,05$.

p* – statistical significance of differences relative to indicators at the time of hospitalisation (Wilcoxon test), $p<0,05$.

Таблица 4

**Динамика уровня интерлейкина-10 в сыворотке крови у пациентов
с острым панкреатитом, пг/мл, Ме [Q1; Q2]**

Table 4

**Dynamics of interleukin-10 levels in blood serum in patients with acute pancreatitis,
pg/ml, Me [Q1; Q2]**

Этапы исследования	1 группа (n=45)	2 группа (n=14)	p
1 этап	68,70(12,60;279,25)	19,68(4,81;57,47)	0,017
2 этап	55,79(11,77;274,26)	16,0(2,53;99,91)	0,047
p*	0,010	0,861	
3 этап	34,44(11,77;189,82)	16,66(1,46;55,60)	0,083
p*	0,001	0,937	
4 этап	34,58(11,17;186,08)	7,30(0,73;114,64)	0,049
p*	0,004	0,594	
5 этап	21,06(11,50;171,58)	23,44(3,0;182,75)	0,840
p*	0,005	0,866	
6 этап	14,50(8,21;53,88)	18,38(14,27;21,64)	0,915
p*	0,477	0,944	
7 этап	26,95(12,43;90,66)	17,0(12,16;23,44)	0,149
p*	0,088	0,940	

Примечание:

p – статистическая значимость различия между группами (критерий Манна-Уитни), $p < 0,05$

p* – статистическая значимость различий относительно показателей на момент госпитализации, (критерий Вилкоксона), $p < 0,05$.

Note:

p – statistical significance of differences between groups (Mann-Whitney test), $p < 0,05$.

p* – statistical significance of differences relative to indicators at the time of hospitalisation (Wilcoxon test), $p < 0,05$.

17(11;29) койко-дней в 1 группе и 16,5(13;20) койко-дней во 2 группе. Однако, длительность нахождения в ОАиР в 1 группе пациентов составил 10(6;13) койко-дней, а во 2 группе 6(5;8) койко-дней ($p=0,010$). В 1 группе пациентов отмечена положительная корреляция на момент госпитализации между уровнем ИЛ-18 и длительностью госпитализации в ОАиР ($r=0,366$; $p=0,013$).

Уровень летальности у пациентов 1 группы составил 14 пациентов (31%) ($p=0,018$), из них 10 пациентов (22%) умерли в раннюю фазу от панкреатогенного шока и тяжёлого острого респираторного дистресс-синдрома, 4 (9%) – позже 14 суток от тяжёлого сепсиса. Во 2 группе умерших не было.

Закключение

1. Для пациентов с тяжёлым острым панкреатитом уже на момент госпитализации характерен высокий уровень цитокинов как провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18), так и противовоспалительных (ИЛ-10).

2. Тяжёлое течение острого панкреатита сопровождается увеличением показателей провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и одновременным снижением показателей противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

3. Острый панкреатит средней степени тяжести характеризуется снижением уровня ИЛ-6 и ИЛ-8.

При этом показатели ИЛ-18 и ИЛ-10 остаются стабильными в течение всей ранней фазы заболевания.

Литература / References

- Yu H, Chu W, Zhehg Yu, Li H. Causal relationship between inflammatory cytokines and pancreatitis risk. *Journal of interferon and cytokine research*. 2025;45(1):12-19. DOI: 10.1089/jir.2024.0164
- Тарасенко ВС, Кубышкин ВА, Демин ДБ, Волков ДВ, Смолягин АИ, Чукина ОВ. Иммунологические нарушения при панкреонекрозе и их коррекция. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;(1):88-95. [Tarasenko VS, Kubyshekin VA, Demin DB, Volkov DV, Smoliagin AI, Chukina OV. Immunological disorders in pancreatic necrosis and their correction. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2013;(1):88-95. (In Russian)]
- Трошина ЕА. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(2):4-9. [Troshina EA. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):4-9. (In Russian)] DOI: 10.1434/probl12744
- Тийс РП, Осипова ЛП. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика*. 2022;21(1):14-27. [Tiis RP, Osipova LP. Interleukin-6: it's role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Medical Genetics*. 2022;21(1):14-27. (In Russian)] DOI: 10.25557/2073-7998.2022.01.14-27
- Киселев ВВ, Жигалова МС, Клычникова ЕВ, Рей СИ, Ярцев ПА. Эффективность гемосорбции цитокинов с помощью устройства Efferon CT при тяжелом остром панкреатите. *Общая реаниматология*. 2024;20(4):23-29. [Kiselyov VV, Zhigalova

MS, Klychnikova EV, Ray SI, Yartsev PO. The effectiveness of cytokine hemosorption using the Efferon CT device in severe acute pancreatitis. *General intensive care*. 2024;20(4):23-29. (In Russian)] DOI:10.15360/1813-9779-2024-4-23-29.

6. Matsushima K, Shigeyuki Sh, Satoshi U. Thirty-five years since the discovery of chemotactic cytokines, interleukin-8 and MCAF: A historical overview. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2023;99(7):213-226. DOI: 10.2183/pjab.99.014

7. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Интерлейкин 18 при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):195-204. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukine 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2)195-204. (In Russian)] DOI: 10.47360/1995-4884-2022-195-204

8. Lee PJ, Papachristou GI, Speake C, Lacy-Hulbert A. Immune markers of severe acute pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2024;40(5):389-395. DOI: 10.1097/MOG.0000000000001053

9. Tan C, Ling Z, Huang Y, Cao Y, Liu Q, Cai T, Yuan H, Liu C, Li Y, Xu K. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44(6):868-875. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000355

10. Гурина ОП, Варламова ОН, Мухитова ЛФ. Интерлейкин-10. Биологическая роль и клиническое значение. *Университетский терапевтический вестник*. 2020;2(4):66-74. [Gurina OP, Varlamova ON, Mukhitova LF. Interleukin-10. Biological role and clinical significance. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(4):66-74. (In Russian)]

11. Ельский ИК, Васильев АА, Смирнов НЛ. Эффективность прогностических шкал в стратификации острого панкреатита. Обзор литературы. *Хирургическая практика*. 2020;(3):17-28. [El'skiy IK, Vasiliev AA, Smirnov NL. Efficiency of prognostic scales in stratification of acute pancreatitis. Literature review. *Surgical practice*. 2020;(3):17-28. (In Russian)]. DOI: 10.38181/2223-2427-2020-3-17-28

12. Семенов ДЮ, Щербюк АН, Морозов СВ, Лобаков АИ, Юнин АС, Аверин АА, Левицкая АН, Левицкая КН, Шаламова СВ. Сравнение шкал для оценки степени тяжести острого панкреатита. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2020;179(1):31-38. [Semyonov DYU, Scherbyuk AN, Morozov SV, Lobacov AI, Unin AS, Averin AA, Levitskaya AN, Levitskaya KN, Shalamova SV. Comparative evaluation of scales to determine severity of acute pancreatitis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(1):31-38. (In Russian)] DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-31-38

13. Москаленко СА, Шувалова ЮА, Каминный АИ. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;2(39):5-11. [Moskalenko SA, Shuvalova YA, Kaminsky AI. The role of the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;2(39):5-11. (In Russian)] DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.20.0001

14. Ершов АВ, Андреевков ВС, Манасова ЗШ. Кардиодепрессия при тяжелом остром панкреатите: механизмы развития и возможные подходы к лечению. Обзор литературы. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;(1):66-74. [Ershov AV, Andreenkov VS, Manasova ZSh. Cardiac depression in severe acute pancreatitis: development mechanisms and possible treatment approaches. Review. *Annals of Critical Care*. 2020;(1):66-74. (In Russian)] DOI: 10.21320/1818-474X-2020-1-66-74

15. Пугач ВА, Тюнин МА, Власов ТД, Ильинский НС, Гоголевский АС, Чепур СВ. Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(4):38-46. [Pugach VA, Tyunin MA, Vlasov TD, Ilinskiy AS, Gogolevskiy AS, Chepur SV. Biomarkers of acute respiratory distress-syndrome: problems and prospects of their application. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(4):38-46. (In Russian)] DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-38-46

Сведения об авторах

Никитина Екатерина Владимировна, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; адрес: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27; тел.: +375(33)3161025; e-mail: katarinaanaest@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>

Author information

Ekaterina V. Nikitina, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine with a course of FAT and SR, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; Address: 27, Frunze Ave., Vitebsk, Republic of Belarus 210009; Phone: +375(33)3161025; e-mail: katarinaanaest@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4744-6838>

Дата поступления: 21.07.2025

Дата рецензирования: 03.10.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 21 July 2025

Revision Received 03 October 2025

Accepted 07 October 2025

© ЖАРИКОВ А.Н., ЛУБЯНСКИЙ В.Г., АЛИЕВ А.Р., ГАНОВА Т.Д.

УДК 616.34-007.251-089.844

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-90-97

Результаты реконструктивно-восстановительных операций при сформированных свищах тонкой и ободочной кишки

А.Н. Жариков, В.Г. Лубянский, А.Р. Алиев, Т.Д. Ганова

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить результаты реконструктивно-восстановительных операций при колостомах и илеостомах с анализом послеоперационных осложнений.

Материал и методы. Представлены результаты реконструктивно-восстановительных операций 146 больных с концевыми и петлевыми колостомами (n=116), энтеростомами (n=30). Возраст пациентов 57,2±1,0 лет. У 41 (28,1%) предыдущие операции выполнялись по поводу перфорации дивертикулов ободочной кишки, у 34 (23,1%) при раке, у 26 (17,8%) при воспалительных опухолях и у 13 (8,9%) при травмах. При длинной дистальной культе или при закрытии петлевых колостом анастомозы накладывали вручную. При низкой культe прямой кишки с длиной 5,6±1,3 см в 7 (7,7%) наблюдениях после формирования аппаратного колоректального анастомоза накладывалась превентивная илеостома.

Результаты. Время закрытия кишечного свища – 8,9±0,4 месяцев. Длительность послеоперационного периода 21,2±0,8 день. У 29 (19,9%) пациентов возникли послеоперационные осложнения: несостоятельность анастомоза – 13 (44,8%), нагноение послеоперационной раны – 7 (24,1%), внутрибрюшная инфекция (абсцессы, перитонит, жидкостные скопления, инфильтрат) – 7 (24,1%), перфорация тонкой кишки – 1 (3,4%), ранняя послеоперационная кишечная непроходимость – 1 (3,4%). 10 из 13 больных с несостоятельностью анастомозов оперированы на фоне распространённого перитонита. У 3 с помощью аспирации удалось сформировать трубчатый свищ в зоне дефекта соустья. При наличии несостоятельности колоректального анастомоза он разошёлся или выполнялась резекция с выведением концевой колостомы. При использовании превентивной илеостомы осложнений не было. Летальность составила 2,7%.

Заключение. Послеоперационные осложнения после реконструктивных операций при колостомах и илеостомах составили 19,9% с преобладанием несостоятельности анастомозов, чаще возникали у женщин и у пациентов с сахарным диабетом. Превентивная илеостома при проблемных колоректальных анастомозах с низкой культей прямой кишки, при спаечном процессе, послеоперационных грыжах позволяет провести профилактику этих осложнений. При несостоятельности колоректального анастомоза и перитоните стоит провести разобщение анастомоза с выведением концевой колостомы, а в ряде случаев и петлевой илеостомы.

Ключевые слова: сформированные кишечные свищи, колостома, превентивная илеостома, энтеростома, операция Гартмана, колоректальный анастомоз, несостоятельность анастомоза.

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

Для цитирования: Жариков АН, Лубянский ВГ, Алиев АР, Ганова ТД. Результаты реконструктивно-восстановительных операций при сформированных свищах тонкой и ободочной кишки. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):90-97. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-90-97

Results of reconstructive and restorative surgeries for formed fistulae of the small intestine and colon

A.N. Zharikov, V.G. Lubyansky, A.R. Aliev, T.D. Ganova

Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

The aim of the research. To study the results of reconstructive and restorative surgeries for colostomies and ileostomies with analysis of postoperative complications.

Material and methods. The results of reconstructive and restorative surgeries in 146 patients with end and loop colostomies (n=116), enterostomies (n=30) are presented. The age of the patients was 57.2±1.0 years. In 41 (28.1%) cases, previous surgeries were performed due to perforation of colon diverticula, in 34 (23.1%) cases due to cancer, in 26 (17.8%) cases due to inflammatory tumours, and in 13 (8.9%) cases due to trauma. In case of a long distal stump or when closing loop colostomies, anastomoses were applied manually. In 7 (7.7%) cases of low rectal stump with a length of 5.6±1.3 cm, preventive ileostomy was performed after the formation of mechanical colorectal anastomosis.

Results. The time of intestinal fistula closure was 8.9±0.4 months. The duration of the postoperative period was 21.2±0.8 days. Postoperative complications occurred in 29 (19.9%) patients: anastomotic failure - 13 (44.8%), suppuration of the postoperative wound - 7 (24.1%), intra-abdominal infection (abscesses, peritonitis, fluid accumulations, infiltrate) - 7 (24.1%), small intestinal perforation - 1 (3.4%), early postoperative intestinal obstruction - 1 (3.4%). A total of 10 out of 13 patients with anastomotic leakage were operated on against the background of generalised peritonitis. In 3 cases, a tubular fistula was formed in the area of the anastomotic defect using aspiration. In the presence of colorectal anastomotic leakage, it was disconnected or resection with end colostomy was performed. There were no complications when using preventive ileostomy. The mortality rate was 2.7%.

Conclusion. Postoperative complications after reconstructive surgeries for colostomies and ileostomies were 19.9% with a predominance of anastomotic leakage, more often occurring in women and in patients with diabetes mellitus. Preventive ileostomy for problematic colorectal anastomoses with a low rectal stump, adhesions and postoperative hernias allows preventing these complications. In case of colorectal anastomosis failure and peritonitis, it is worthwhile to perform anastomosis removal with performance of end colostomy, and, in some cases, loop ileostomy.

Key words: formed intestinal fistulae, colostomy, preventive ileostomy, enterostomy, Hartmann's procedure, colorectal anastomosis, anastomotic leak.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Zharikov AN, Lubyansky VG, Aliev AR, Ganova TD. Results of reconstructive and restorative surgeries for formed fistulae of the small intestine and colon. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):90-97. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-90-97

Введение

Формирование свища тонкой или ободочной кишки (илеостомы, колостомы) является одним из распространенных и финальных этапов в экстренной и плановой абдоминальной хирургии [1, 2]. Целями создания таких кишечных стом является отведение кишечного содержимого при obturationalной толстокишечной непроходимости, невозможность наложения анастомоза при выраженных воспалительных изменениях кишечной стенки и нестабильной гемодинамике в условиях сепсиса, а также для предотвращения послеоперационных осложнений, связанных с несостоятельностью толстокишечных соустья и развитием перитонита после реконструкции. Чаще всего эти операции выполняются на фоне обструктивной резекции толстой кишки (операция Гартмана) у больных с раком ободочной и прямой кишки, осложнениях дивертикулярной болезни, травмами толстой кишки [3]. Последующее восстановление непрерывности кишечника является вторым этапом и имеет для больных очень важное социальное и медицинское значение [4, 5].

Время закрытия колостомы часто зависит от периода ожидания, необходимого для разрешения воспаления в брюшной полости, стабилизации пациента, подготовки приводящего и отводящего отдела кишечника к восстановлению. Длительность этого периода может колебаться от нескольких недель до месяцев [6]. Многие пациенты с колостомами не всегда могут быть своевременно оперированы из-за пожилого возраста и сопутствующих заболеваний, и в этой связи низкий тонус длительно отключённой части дистальной части ободочной и прямой кишки может дополнительно повышать риск послеоперационных осложнений [7]. Техника закрытия колостомы разнообразна, и может варьировать от простого кишечного шва или анастомоза в 3/4 по А.В. Мельникову при петлевой колостоме и межкишечного анастомоза при разделённой колостоме, до, иногда, сложной колоректальной реконструкции после операции Гартмана при низкой культя прямой кишки или обширных резекциях левых отделов ободочной кишки [8]. В последнее время наибольшую популярность в реконструктивной хирургии ободочной кишки при формировании колоректальных анастомозов получили современные сшивающие аппараты с наложением циркулярных степлерных швов. Однако в ряде случаев, связанных в основном с анатомическими особенностями малого таза и техническими трудностями, приходится после первичной операции прибегать, как традиционным, так и модифицированным (видеолапароскопическим) оперативным методикам восстановления анальной дефекации [9].

Летальные исходы после закрытия колостомы случаются достаточно редко, но послеоперационные осложнения после наложения колоректальных анастомозов имеют место после всех вариантов закрытия [10]. Наиболее частыми из них являются несостоятельность швов, перитонит, ранняя послеоперационная кишечная непроходимость и сепсис [11]. Стеноз соустья в отдалённом послеоперационном периоде случается реже и обусловлен в большинстве случаев длительным функционированием превентивных илеостом, используемых для его защиты. Для достижения оптимальных результатов после закрытия колостомы необходима та же степень осторожности, что и при наложении первичных анастомозов после резекции левой половины толстой кишки [12, 13, 14]. В настоящее время несостоятельность швов левостороннего колоректального анастомоза после резекции прямой кишки по поводу рака может быть успешно профилирована с помощью отводящей илеостомы [15, 16]. В основном на формирование илеостомы приходится идти вынужденно, при наличии осложнений, таких как несостоятельность анастомоза, отключая большие объёмы толстой кишки, сталкиваясь порой со значительными водно-электролитными и белковыми нарушениями. Однако временное создание тонкокишечного свища позволяет выиграть время и стабилизировать колоректальный анастомоз, профилировать его несостоятельность, купировать послеоперационный перитонит, разрешить проблему абдоминального сепсиса и потом его закрыть в ранние сроки [17, 18]. Наиболее сложные моменты отмечаются при закрытии одноствольных толстокишечных свищей, когда при проведении лапаротомии имеют место послеоперационные вентральные грыжи, регистрируется обширный спаечный процесс в брюшной полости, определяется низкая, а порой атрофичная культя прямой кишки. Это требует проведение тотального адгезиолизиса, дополнительного гемостаза, мобилизации оставшихся сегментов кишечника, что повышает риск возникновения послеоперационных осложнений, в том числе несостоятельности анастомозов [19]. В этой связи исследование результатов реконструктивно-восстановительных операций у больных с колостомами и энтеростомами с анализом профилактики и лечения послеоперационных осложнений представляется актуальным.

Цель исследования: изучить результаты реконструктивно-восстановительных операций у больных со сформированными свищами толстой и тонкой кишки, провести анализ лечения и профилактики послеоперационных осложнений.

Материал и методы

В исследование были включены 146 пациентов с колостомами (n=116) и энтеростомами (n=30), перенесшие плановые реконструктивно-восстановительные операции с восстановлением непрерывности кишечника в период с января 2021 года по декабрь 2024 года в отделении гнойной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница». В работу не вошли пациенты, у которых колостома являлась пожизненной. Данные о больных включали их демографические характеристики, сопутствующие заболевания, показания к созданию кишечной стомы, подробности хирургического лечения, тип операции, методика формирования кишечного анастомоза, послеоперационные осложнения (степени Клавье-Диндо), длительность пребывания в больнице и летальность. Количество оперированных женщин и мужчин было практически равным, составив 72 (49,3 %) и 74 (50,7%) человека, соответственно. Возраст варьировал от 24 до 83 лет и в среднем был равен $57,2 \pm 1,0$ годам. При изучении ретроспективных данных предшествующие резецирующие операции с наложением концевой сигмостомы были выполнены у 78 (53,4%), концевой трансверзостомы у 13 (8,9%) и концевой энтеростомы (илеостомы) у 14 (9,6%) больных. Наложение петлевых сигмостом без резекций кишки предпринято у 19 (13%) больных, петлевых трансверзостом у 5 (3,4%) и петлевых энтеростом (илеостом) у 17 (11,6%) пациентов (табл. 1).

Согласно анамнезу, наиболее часто – в 41 (28,1%) наблюдении – резецирующие операции выполнялись по поводу перфорации дивертикулов ободочной кишки. У 26 (17,8%) больных они осуществлены при наличии воспалительной опухоли в сочетании с болезнью Крона, у 13 (8,9%) при травмах толстой кишки. Резекция толстой кишки при раке произведена 34 (23,3%) пациентам, из них у 29 при обтурационной кишечной непроходимости и у 5 при перфорации раковой опухоли. По 4 наблюдения (5,5%) составили больные с некрозом сигмовидной кишки при нарушении мезентериального кровообращения, деструкцией кишечной стенки на фоне

гнойного панкреонекроза. При несостоятельности толстокишечных анастомозов кишечные стомы накладывались в 8 (5,5%) случаях. По 2 наблюдения (6,8%) составили пациенты с ущемлённой грыжей, псевдомембранозным колитом, ректовагинальным свищом, перфорацией тонкой кишки, некрозом тонкой кишки. В единичных случаях (4,1%) операции выполнены по поводу заворота сигмовидной кишки, перфорации её рыбной костью, мегаколона, крупного ворсинчатого полипа, гнойной tuboovarальной опухоли и перитонита.

Перед закрытием концевых колостом до операции все оставшиеся культы прямой кишки оценивались с помощью бариевой клизмы, а приводящий отдел толстой кишки исследовался с помощью колоноскопии. Средняя длина культы прямой кишки составила $24,2 \pm 1,3$ см. Как правило, петлевые стомы закрывали из локального доступа (26,7%), а при полных кишечных свищах выполнялась лапаротомия (42,6%). При достаточно длинной оставшейся культе прямой и сигмовидной кишки или при закрытии петлевых колостом толстокишечные анастомозы накладывали вручную. При низкой «короткой» культе прямой кишки использовался аппаратный степлерный шов. При ручном выполнении применяли однорядный непрерывный рассасывающийся шов нитью Пролен 4.00. При наложении аппаратного шва для создания анастомоза «конец в конец» использовался круговой степлер (CDH 33A Ethicon). В 7 (7,7%) наблюдениях при проведении реконструктивно-восстановительных операций была отмечена низкая культя прямой кишки, средняя длина которой составила $5,6 \pm 1,3$ см. Дополнительная её мобилизация была затруднена из-за значительного спаечного процесса в брюшной полости и малом тазу, наличия послеоперационных грыж, грубой рубцово-спаечной деформацией передней брюшной стенки (рис. 1а), атрофии дистальной части кишки стенок и риска повреждения мочевого пузыря. В этом случае всем пациентам после наложения колоректального анастомоза операция была завершена выведением превентивной петлевой илеостомы в правой подвздошной области (рис.1б).

Таблица 1

Распределение больных по типу кишечных стом

Table 1

Distribution of patients by the type of intestinal stoma

Вид кишечной стомы	Количество больных	%
Концевая сигмостома	78	53,4
Концевая трансверзостома	13	8,9
Концевая энтеростома (илеостома)	14	9,6
Петлевая сигмостома	19	13
Петлевая трансверзостома	5	3,4
Петлевая энтеростома (илеостома)	17	11,6
Всего	146	100

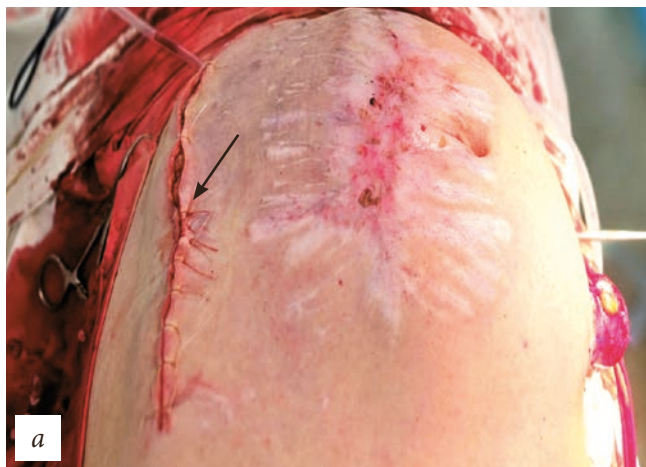


Рисунок 1. Этапы реконструкции концевой сигмостомы: а – грубый рубцово-спаечный процесс передней брюшной стенки (вид сверху) с операционным параректальным доступом слева (стрелка), б – формирование превентивной илеостомы в правой подвздошной области.

Figure 1. Stages of end sigmoid colostomy reconstruction: a – rough cicatricial-adhesive process of the anterior abdominal wall (top view) with surgical pararectal access on the left (arrow), b – formation of a preventive ileostomy in the right iliac region.

При закрытии концевых колостом свищ выделялся из кожи и передней брюшной стенки с мобилизацией его в брюшную полость. В приводящий отрезок вводился шток степлера, который герметизировался в отрезке кишки (рис. 2а) с помощью кисетного шва. В дальнейшем после адгезиолиза определялась культя прямой кишки и при введении в неё дистальной части аппарата выполнялся степлерный анастомоз с последующим проведением воздушной пробы на герметичность (рис. 2б).

По степеням Клавьен-Диндо [10] послеоперационные осложнения классифицировались как незначительные (I-II) или значительные (III-IV). Главной особенностью исследования было установление значимой связи между оперативными вмешательствами и частотой осложнений. Летальность определялась как смерть пациентов, наступившая в течение первых 30 послеоперационных дней, а осложнениями считались те события, которые приводили к увеличению пребывания в стационаре или необходимости проведения повторной операции.

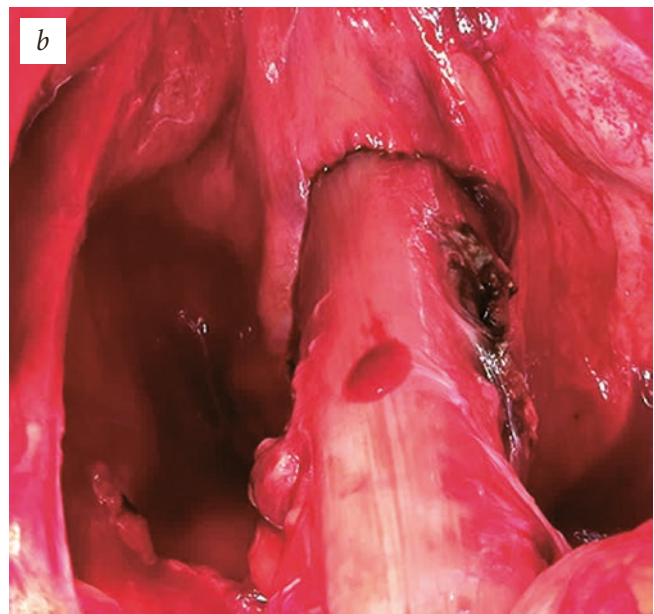
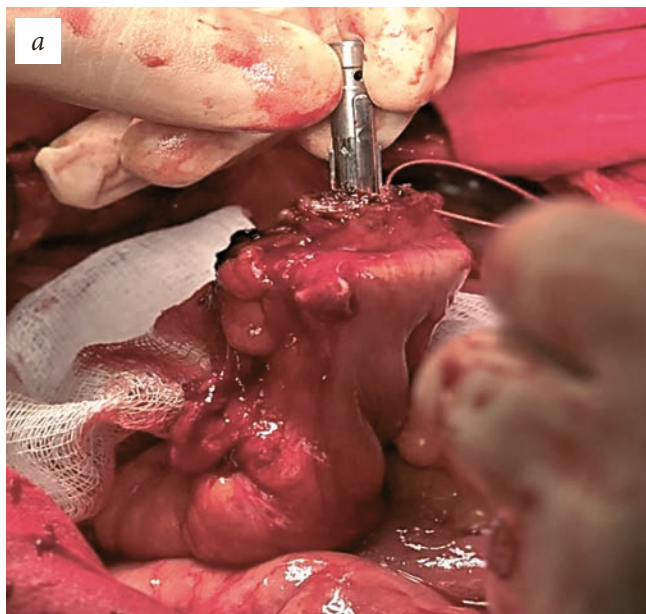


Рисунок 2. Этапы формирования аппаратного сигморектоанастомоза по типу «конец в конец»: а – после снятия сигмостомы шток аппарата введен в приводящую часть сигмовидной кишки, б – наложен аппаратный сигморектоанастомоз по типу «конец в конец» на уровне тазовой брюшины.

Figure 2. Stages of forming a mechanical end-to-end sigmoidorectal anastomosis: a – after removing the sigmoidostomy, the apparatus rod is inserted into the adductor part of the sigmoid colon, b – mechanical end-to-end sigmoidorectal anastomosis is applied at the level of the pelvic peritoneum.

Для анализа результатов исследования применяли прикладные программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с помощью пакета программ STATISTICA версии 10.0 for Windows (StatSoft, США) и прикладной программы Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). В данной работе, где сравнение групп проводилось по качественным признакам, применяли критерий χ^2 Пирсона. При оценке количественных показателей в зависимости от характера распределения признака при нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, а при отклонениях от нормального распределения применялся критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Время между первоначальной операцией и восстановлением непрерывности кишечника варьировало от 2 месяцев до 22 лет, составив в среднем $8,9 \pm 0,4$ месяцев. Группа больных с колостомами имела значительно больший интервал по времени между выведением стомы и её закрытием, чем группа энтеростомии ($7,4 \pm 1,2$ месяца против $2,8 \pm 1,9$ месяцев, $p = 0,017$).

Увеличение интервала было обусловлено преобладанием пациентов с раком ободочной кишки, которым перед реконструкцией требовалось специализированное комбинированное онкологическое лечение. Закрытие кишечной стомы было выполнено с помощью ручных швов у 79 (54,1%) пациентов, а с помощью техники аппаратного шва у 66 (45,2%) пациентов. Один пациент остался с колостомой после попытки реконструктивной операции и невозможности наложения колоректального анастомоза вследствие выраженного спаечного процесса в брюшной полости и предельно низкой культе прямой кишки. Длительность послеоперационного периода в стационаре составила $21,2 \pm 0,8$ дней, причём у больных с петлевыми стомами он был несколько ниже, и равнялся $17,4 \pm 1,2$ дням ($p = 0,214$).

У 117 (80,1%) оперированных пациентов послеоперационный период протекал гладко, тогда как у 29 (19,9%) возникли послеоперационные осложнения, среди которых у 18 после закрытия концевой сигмостомы. Среди общих осложнений, связанных с

реконструкцией, были зарегистрированы такие как несостоятельность швов анастомоза – 13, нагноение послеоперационной раны – 7 и наличие внутрибрюшной инфекции (абсцессы, перитонит, жидкостные скопления, инфильтрат) – 7, перфорация тонкой кишки – 1, ранняя послеоперационная непроходимость кишечника – 1. На основе степеней классификатора осложнений Клавьен-Диндо установлено, что значительные из них (степени III, IV и V) достоверно больше регистрировались после операций по закрытию колостом (табл. 2).

Несостоятельностью швов считали дефект в анастомозе, приводящий к перитониту, наличие фекального содержимого в тазовом дренаже и наличие абсцесса вокруг анастомоза с выходом контраста через дефект в соустье, наблюдаемым при МСКТ. Несостоятельность швов при наложении сигморектоанастомоза отмечена у 6, сигмосигмоанастомоза у 3, трансверзосигмоанастомоза у 2 и илеоасцендо (десцендо) анастомоза у 2 пациентов. Не все пациенты с несостоятельностью колоректальных анастомозов были повторно оперированы, а только те 10 из них, которые имели явления распространённого перитонита. В 3 наблюдениях с помощью аспирации удалось отграничить и сформировать трубчатый свищ в зоне дефекта соустья. При наличии несостоятельности колоректального анастомоза он разобщался или выполнялась его резекция с последующим выведением концевой сигмостомы. Дальнейшие плановые санации были направлены на купирование послеоперационного перитонита с использованием в процессе лечения технологий «открытый живот» и вакуумной аспирации. В ряде случаев наложенная в условиях перитонита сигмостома была несостоятельна вследствие натяжения, дефицита кишечной стенки или её некроза. Поэтому у 3 пациентов для отключения ободочной кишки мы были вынуждены вывести дополнительно петлевую илеостому в правой подвздошной области (рис. 3).

В 2 случаях несостоятельности тонкотонко- и тонкотолстокишечного анастомоза после закрытия энтеростомы выполняли резекцию соустья с повторным наложением илеостомы в правой подвздошной

Таблица 2

Распределение осложнений между группами больных с колостомами и энтеростомами согласно классификатору степеней Клавьен-Диндо

Table 2

Distribution of complications between groups of patients with colostomies and enterostomies according to the Clavien-Dindo classifier

Степень осложнений	Группа колостомы (n=116)	Группа энтеростомы (n=30)	p
I-II	12 (10,3%)	1 (3,3%)	0,255
III-IV	15 (13,2%)	1 (3,3%)	0,166
V	4 (3,4%)	-	0,553
Всего	31 (26,7%)	2 (6,7%)	0,024

области. Другие интраабдоминальные хирургические осложнения возникли у 9 пациентов. Повторное хирургическое лечение не потребовалось в 3 случаях и воспаление в брюшной полости удалось купировать с помощью коррекции антибактериальной терапией. Одному пациенту была успешно пунктирована и опорожнена под контролем УЗИ инфицированная поддиафрагмальная гематома. У 5 больных выполнены повторные оперативные вмешательства в связи с послеоперационным перитонитом, острой перфорацией тонкой кишки, ранней спаечной кишечной непроходимостью. Послеоперационная раневая инфекция была представлена нагноением срединного шва, сопровождалась повышением температуры и подтверждалась положительным бактериальным посевом. В процессе лечения она была успешно купирована с помощью дополнительной антибактериальной терапией и местной санацией послеоперационной раны растворами антисептиков. В исследовании мы провели анализ влияния различных показателей пациентов (возраст, пол, тип и техника операций, коморбидность) на возникновение осложнений в послеоперационном периоде у больных после закрытия колостом и энтеростом (табл. 3).

При сравнении показателей установлено, что на развитие послеоперационных осложнений не влияет возраст, тип кишечной стомы, техника анастомоза (ручная или аппаратная). Однако имеется достоверная значимость роста частоты их возникновения у лиц женского пола и при наличии сахарного диабета. Общая продолжительность пребывания в стационаре варьировала от 9 до 78 дней, составив в среднем $21,2 \pm 0,8$ день. Возникшие осложнения, несомненно, привели к более длительному пребыванию в пациентов стационаре ($p=0,036$). Всего умерло 4 больных после реконструктивных операций при реконструкции



Рисунок 3. Несостоятельность сигморектоанастомоза. Распространённый перитонит: Разбиение сигморектоанастомоза с выведением сигмостомы слева (1) и дополнительным наложением илеостомы в правой подвздошной области (2). Лапаростомы (3) (по М. Бьёрку, 2016 - 3 класс открытого живота).

Figure 3. Failure of sigmoidrectal anastomosis. Generalised peritonitis: Disconnection of sigmoidrectal anastomosis with the creation of a sigmoid colostomy on the left (1) and additional ileostomy in the right iliac region (2). Laparostomy (3) (according to M. Bjorck, 2016, class 3 open abdomen).

Таблица 3

Влияние демографических и периоперационных данных пациентов на развитие послеоперационных осложнений

Table 3

The influence of demographic and perioperative data of patients on the development of postoperative complications

Показатели	Группа без осложнений (n=117)	Группа с осложнениями (n=29)	p
Средний возраст	57,3±1,2	56,7±2,3	0,232
Пол			
-мужчины	69 (59,0%)	11 (37,9%)	0,044
-женщины	48 (41,0%)	18 (62,1%)	0,044
Тип стомы:			
-колостома	90 (76,9%)	26 (89,7%)	0,140
-энтеростома	27 (23,1%)	3 (10,3%)	0,140
Техника анастомоза:			
-ручной	67(56,8%)	12 (41,4%)	0,127
-степлер	49 (41,9%)	17 (58,6%)	0,127
Сопутствующие заболевания:			
-Гипертоническая болезнь	61 (52,1%)	16 (55,2%)	0,838
-Сахарный диабет	5 (4,3%)	6 (20,7%)	0,006
-ИБС и ХСН	16 (13,7%)	2 (6,9%)	0,330
-ХОБЛ	6 (5,1%)	3 (10,3%)	0,305
Койко-день	18,2±0,5	33,2±2,9	0,036
Летальность	-	4 (13,8%)	0,042

колостом и энтеростом, составив общую летальность 2,7%. Основными причинами летальных случаев составил не купирующийся перитонит вследствие несостоятельности швов колоректального анастомоза. Послеоперационный период у 7 пациентов, которым после наложения колоректального анастомоза операция была завершена выведением превентивной петлевой илеостомы в правой подвздошной области протекал без осложнений. В последующем через 2,5 месяца илеостома была закрыта в плановом порядке из локального доступа.

В настоящее время реконструктивно-восстановительные операции, в том числе с использованием лапароскопических технологий, при сформированных толстокишечных свищах сопровождаются наложением первичного колоректального анастомоза с хорошими результатами [9, 12, 13]. Однако встречаются данные, показывающее значительное количество осложнений и случаев летальных исходов при закрытии концевых стом колостом [11, 20]. В нашей работе мы получили показатель послеоперационных осложнений 19,9% и общей летальности 2,7%, что соответствует многим исследованиям. По литературным данным, в основном на возникновение осложнений может оказывать влияние возраст пациента, сопутствующие заболевания и характер первичной операции, которая приводит к наложению колостомы и илеостомы. В этой связи её закрытие рекомендуется считать таким же сложным оперативным вмешательством, как и первоначальная операция [4]. Учитывая это обстоятельство, не все пациенты в дальнейшем соглашались на восстановление анальной дефекации при наличии колостомы. Пациентам моложе 70 лет, с небольшим интервалом, прошедшим после первичной операции (3 и 9 месяцев), возможно успешное выполнение реконструктивно-восстановительного лечения. Напротив, значительный возраст, сопутствующие заболевания и длительное ношение колостомы являются основными причинами отказа больных в операции или возникновения осложнений в послеоперационном периоде. Время закрытия колостомы также остаётся предметом дискуссии [6]. Некоторые считают, что ранняя реконструкция лучше, а другие рекомендуют выполнять реконструктивно-восстановительные вмешательства спустя более длительный период времени после первичной операции. Есть утверждения, что оптимальное время проведения реконструкции – момент полного разрешения воспалительного процесса в брюшной полости пациента и восстановления белково-энергетических функций организма. Однако более короткое время до закрытия кишечного свища может позволить избежать атрофии культи прямой кишки и сохранить её диаметр. Некоторые исследователи считают, что возраст значительно увеличивает частоту осложнений [7], однако в нашей работе мы это влияние не отметили. Как правило, у возрастных больных колостома накладывается по поводу осложнений рака ободочной кишки и дальнейшее специальное комбиниро-

ванное лечение приводит к ухудшению репаративных процессов, что сказывается на количестве осложнений в послеоперационном периоде [10, 16]. Пациенты молодого возраста являются обычно исходно здоровыми, выведение колостом у них связано травматическим повреждением ободочной кишки. Всё это может обуславливать благоприятное течение послеоперационного периода и сопровождаться меньшим количеством осложнений. Мы также не отметили роста количества осложнений у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований ободочной кишки. Конечно, в процессе реконструктивно-восстановительной операции при сформированных толстокишечных свищах лучше всего избегать создания новой кишечной стомы и использовать другие способы профилактики несостоятельности, однако не стоит исключать применение отводящей петлевой илеостомы или колостомы при наложении «трудного» колоректального анастомоза [14, 15, 19], что успешно было продемонстрировано в этой работе.

Заключение

Реконструктивные операции по восстановлению непрерывности кишечника у больных с колостомами и энтеростомами являются хирургическими технологиями повышенной сложности и сопровождаются 19,9% послеоперационных осложнений, наиболее частыми из которых являются несостоятельность межкишечных анастомозов и перитонит. На их возникновение не оказывают влияние возраст пациентов и техника анастомоза, однако наиболее часто они встречались у женщин, а также у людей с сахарным диабетом при закрытии концевых колостом. Использование превентивных илеостом в условиях наложения проблемного колоректального анастомоза при низкой и атрофичной культе прямой кишки, тяжёлом спаечном процессе, наличии послеоперационных грыж позволяет профилактировать послеоперационные интраабдоминальные осложнения. При возникновении несостоятельности колоректального анастомоза и развитии перитонита оптимальным вариантом лечения считаем разобщение анастомоза с выведением концевой сигмостомы, а в ряде случаев и петлевой илеостомы, закрытие которой в последующем должно быть осуществлено через 2-2,5 месяца.

Литература / References

1. Колопроктология. Клинические рекомендации под редакцией Ю.А. Шелыгина. 2-е издание исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 560 с. [Coloproctology. Clinical recommendations edited by YuA Shelygin. 2nd edition revised and supplemented. : GEOTAR-Media, 2017, 560 p. (In Russian)]
2. Багательянц ЗА, Греков ДН, Михайлянц ГС, Кулусhev BM, Равич ЛД, Лебедко MS, Козлова ЮА, Шанькин ЕГ, Путякин АА. Восстановительные операции у больных с одностольной колостомой. *Московский хирургический журнал*. 2024; (3): 25-32. [Bagatelia ZA, Grekov DN, Michailyants GS, Kulushev VM, Ravich LD, Lebedko MS, Kozlova JA, Shankin EG, Putaykin AA. Reconstructive operations in pateients with single-barrel colostomy. *Moscow Surgical Journal*. 2024; (3): 25-32. (In Russian)] DOI: 10.17238/2072-3180-2024-3-25-321

3. Томнюк НД, Ховалыг ВС, Муни́н АМ, Данилина ЕП, Кембель ВР, Адилев ММ. Восстановление непрерывности толстой кишки после операции типа Гартмана: Сложности и их решение. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021; (1): 15-18. [Tomnyuk ND, Khovalyg VS, Munin AM, Danilina EP, Kembel VR, Adilov MM. Restoration of colon continuity after Hartmann-type surgery: Difficulties and their solutions. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2021; (1): 15-18. (In Russian)]
4. Mirza KL, Wickham CJ, Noren ER, Hwang GS, Ault GT, Ortega AE, Jafari MD, Cologne KG. Outcomes of colostomytakedown following Hartmann's procedure: successful restoration of continuity comes with a high risk of morbidity. *Colorectal Disease*. 2021; 23(4): 967-974. DOI: 1111/codi.15456
5. Исокулов ТУ, Мирзаев АУ. Динамика качества жизни пациентов с колостомой до и после хирургической реабилитации. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2024; 4(19): 62-67. [Isokulov TU, Mirzaev AU. Dynamics of the quality of life of patients with colostomy before and after surgical rehabilitation. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2024; 4(19): 62-26. (In Russian)] DOI: 10.25881/20728255_2024_19_4_62
6. Popazu C, Voicu D, Firescu D, Grigore I, Toma A, Derihaci RP. Optimal Timing of Colostomy Reversal Following Hartmann's Procedure: A Retrospective Analysis of Postoperative Outcomes. *Diseases*. 2025; 13(3): 72. DOI: 10.3390/diseases13030072
7. Yalkın Ö, Altıntoprak F, Uzunoğlu MY, Yıldız YA, Kamburoğlu MB, Firat N, Çelebi F. Factors Predicting the Reversal of Hartmann's Procedure. *BioMed research international*. 2022; 2022: 7831498. DOI: 1155/2022/7831498
8. Половинкин ВВ, Иголкин АН, Прын ПС, Халафян АА. Результаты реконструктивно-восстановительных операций с формированием низких колоректальных анастомозов после обструктивных резекций прямой кишки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022; (1): 39-49. [Polovinkin VV, Igolkin AN, Pryn PS, Khalafyan AA. Results of reconstructive surgery with formation of low colorectal anastomoses after previous Hartmann's procedure. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2022; (1): 39-49. (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202201139
9. Гончаров АЛ, Чичерина МА, Аслаян АС, Муратов ИИ, Галлямов ЭА. Реконструктивно-восстановительные вмешательства после операции Гартмана у пациентов с дивертикулярной болезнью. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023; (8): 54-61. [Goncharov AL, Chicherina MA, Aslanyan AS, Muratov II, Gallyamov EA. Reversal of Hartmann's procedure in patients with diverticular disease. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2023; (8): 54-61 (In Russian)]. DOI: 10.17116/hirurgia202308154
10. Hut A, Akturk OM, Cakir M. Classification of Hartmann's procedure reversal complications according to the Clavien-Dindo System. *Annali italiani di chirurgia*. 2022; (92): 130-134.
11. Kilinc G, Ustun M, Tuncer K, Sert I. Risk Factors for the Morbidity and Mortality of Stoma Closure. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan*. 2021; 31(9): 1085-1088. DOI: 29271/jcpsp.2021.09.1085
12. Сушков ОИ, Шахматов ДГ, Москалев АИ, Шунин ЕМ. Выбор объема адгезиолизиса при реконструктивно-восстановительных операциях у больных с одноствольными колостомами (обзор литературы). *Колопроктология*. 2022; 21(3): 111-118. [Sushkov OI, Shakhmatov DG, Moskaev AI, Shunin EM. Peritoneal adhesiolysis for end colostomy takedown (review). *Koloproktologia*. 2022; 21(3): 111-118. (In Russian)] DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-3-111-118
13. Jong BK, Chern YJ, You JF. Optimizing stoma closure: A laparoscopic technique yielding the least contamination. *World journal of surgery*. 2024; 48(7): 1767-1770. DOI: 10.1002/wjs.12213
14. Diaz AJR, Bevilacqua LA, Habarth-Morales TE, Zalewski A, Metcalfe D, Costanzo C, Yeo CJ, Palazzo F. Primary anastomosis with diverting loop ileostomy vs. Hartmann's procedure for acute diverticulitis: what happens after discharge? Results of a nationwide analysis. *Surgical Endoscopy*. 2024; 38(5): 2777-2787. DOI: 1007/s00464-024-10752-8
15. Иванов ЮВ, Кешвединова АА, Смирнов АВ. Превентивные стомы при передних резекциях прямой кишки по поводу рака. *Клиническая практика*. 2022; 13(3): 56-64. [Ivanov YV, Keshvedinova AA, Smirnov AV. A Diversion Stoma after Anterior Resection for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Practice*. 2022; 13(3): 56-64. (In Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract108920
16. Degiuli M, Elmore U, De Luca R, De Nardi P, Tomatis M, Biondi A. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian society of surgical oncology colorectal cancer network collaborative group. *Colorectal Disease*. 2022; 24(3): 264-76. DOI: 1111/codi.15997
17. Cheng Z, Dong S, Bi D, Wang Y, Dai Y, Zhang X. Early Versus Late Preventive Ileostomy Closure Following Colorectal Surgery: Systematic Review and Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2021; 64(1): 128-137. DOI: 1097/dcr.0000000000001839
18. Segev L, Assaf D, Elbaz N, Schtrechman G, Westrich G, Adileh M, Nissan A, Goitein D. Outcomes of diverting loop ileostomy reversal in the elderly: a case-control study. *ANZ Journal of Surgery*. 2021; 91(6): E382-E388. DOI: 1111/ans.16871
19. Лебедько МС, Гордеев СС, Алиева ЭВ, Сиволоб МД, Мамедли 3З, Гайдаров СГ, Косырев ВЮ. Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза и методы ее профилактики: ретроспективное когортное исследование. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022; 12(2): 17-27. [Lebedko MS, Gordeev SS, Alieva EV, Sivolob MD, Mamedli ZZ, Gaidarov SG, Kosyrev VYu. Risk factors for the development of colorectal anastomotic leakage and methods of its prevention: a retrospective cohort study. *Pelvic surgery and oncology*. 2022; 12(2): 17-27. (In Russian)]. DOI: 10.17650/2686-9594-2022-12-2-17-27
20. Christou N, Rivaille T, Maulat Ch, Taibi A, Fredon F, Bouvier S, Fabre A, Derbal S, Durand-Fontanier S, Valleix D, Robert-Yap J, Muscari F, Mathonnet M. Identification of risk factors for morbidity and mortality after Hartmann's reversal surgery – a retrospective study from two French centers. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 3643. DOI: 10.1038/s41598-020-60481-w

Сведения об авторах

Жариков Андрей Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852) 689-574; e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Лубянский Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852) 689-674; e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Алиев Александр Рушдиевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852) 689-574; e-mail: aliev10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Ганова Татьяна Дмитриевна, аспирант кафедры госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д.40; тел: +7(3852) 689-574; e-mail: tanya_ganova@mail.ru

Author information

Andrey N. Zharikov, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852) 689574; e-mail: zhar67@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Vladimir G. Lubyansky, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852) 689574; e-mail: lvg51@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Alexander R. Aliev, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852) 689574; e-mail: alivar10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Tatyana D. Ganova, graduate student, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave., Barnaul, Russian Federation 656038; Phone: +7(3852) 689574; e-mail: alivar10@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Дата поступления: 17.07.2025

Дата рецензирования: 02.10.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 17 July 2025

Revision Received 02 October 2025

Accepted 07 October 2025



Лекции / Lectures

© ВОРОБЬЕВ В.А., ЩЕРБАТЫХ А.В., КАЛЯГИН А.Н.

УДК: 616:001.891.32

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-98-103

Методические рекомендации выполнения нарративных обзоров литературы в соответствии с критериями качества SANRA

В.А. Воробьев,^{1,2} А.В. Щербатых,² А.Н. Калягин²

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа 450008, Российская Федерация

²Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск 664003, Российская Федерация

Резюме. Нарративные обзоры играют важную роль в медицинской науке, обобщая разрозненные данные и формируя целостное понимание сложных проблем. Однако отсутствие строгих методологических стандартов снижает их достоверность. Настоящая статья рассматривает методику выполнения нарративных обзоров согласно критериям SANRA, что повышает научную ценность и воспроизводимость таких работ. Даны практические рекомендации по всем основным этапам: формулировка темы и целей, проведение всеобъемлющего поиска литературы, критический отбор и анализ источников, структурирование и написание текста обзора. Акцент сделан на соблюдении всех шести критериев шкалы SANRA для обеспечения прозрачности, надёжности и практической ценности нарративного обзора.

Ключевые слова: нарративный обзор, SANRA, методология, медицина, обзор литературы, доказательства, поиск источников, научный синтез.

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

Для цитирования: Воробьев ВА, Щербатых АВ, Калягин АН. Методические рекомендации выполнения нарративных обзоров литературы в соответствии с критериями качества SANRA. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):98-103. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-98-103

Methodological guidelines for narrative literature reviews in compliance with the SANRA quality criteria

V.A. Vorobev,^{1,2} A.V. Shcherbatykh,² A.N. Kalyagin²

¹Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk 664003, Russian Federation

Abstract. Narrative reviews play an important role in medical science by summarising fragmented data and providing a comprehensive understanding of complex issues. However, the lack of standardised methodology reduces their reliability. This article discusses the methodology of conducting narrative reviews in accordance with the SANRA criteria, which enhances scientific value and reproducibility of such works. Practical guidelines are provided for all key stages: defining the topic and objectives, conducting a comprehensive literature search, critical appraisal and analysis of the sources as well as structuring and writing the review. Special emphasis is placed on adherence to all six SANRA scale criteria to ensure transparency, reliability and practical relevance of the narrative review.

Key words: narrative review, SANRA, methodology, medicine, literature review, evidence, search for sources, scientific synthesis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Vorobev VA, Shcherbatykh AV, Kalyagin AN. Methodological guidelines for narrative literature reviews in compliance with the SANRA quality criteria. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):98-103. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-98-103

Введение

Нарративные обзоры литературы (они же несистематические обзоры) представляют собой обобщение и интерпретацию ранее опубликованных данных по определённой теме без строгого протокола, характерного для систематических обзоров. Большинство обзорных статей в медицине относятся именно к нарративным обзорам [2, 8]. Такие обзоры позволяют авторам гибко синтезировать разнородные исследования, предоставляя широкое и всестороннее описание темы. Нарративный подход особенно ценен при рассмотрении сложных или малоизученных вопросов, где требуется детальный контекстуальный анализ и обсуждение нюансов, а также когда данные исследований гетерогенны и трудно поддаются формальному

метаанализу [16, 18]. Кроме того, нарративные обзоры помогают избежать дублирования исследований и выявляют пробелы в знаниях, служа ориентиром для будущих исследований [3].

Подчёркивается, что написание качественного обзора – процесс одновременно и научный, и творческий [23].

Однако традиционно считается, что нарративные обзоры обладают худшим уровнем доказательности по сравнению с систематическими обзорами и метаанализами [3]. Из-за отсутствия жёсткой методологии они подвержены субъективизму и риску смещения (bias), что затрудняет воспроизводимость выводов. В иерархии доказательности их часто приравнивают к экспертному мнению (уровень 5 по классификации

Oxford CEBM), ниже рандомизированных исследований и метаанализов [5]. Действительно, распространено мнение, что систематические обзоры более надёжны, однако нарративные обзоры выполняют иные цели и во многом дополняют обзоры систематические [1, 10]. Так, T. Greenhalgh et al. утверждают, что оба типа обзоров служат разным целям и должны рассматриваться как взаимодополняющие подходы [10]. Учитывая колоссальный объём выходящих научных данных (по оценкам, ежедневно публикуется около 75 новых клинических испытаний и 11 систематических обзоров [4]), роль качественно выполненных нарративных обзоров по-прежнему остаётся важной: они способны суммировать разрозненные сведения и предоставить практикующим врачам обзор актуальных достижений. Недавно была предложена концепция «narrative reanalysis», расширяющая инструментарий доказательного синтеза для сложных наборов данных [29].

Актуальность темы

Актуальность темы настоящей статьи обусловлена необходимостью повышения качества нарративных обзоров в медицине. В последнее десятилетие предпринимаются попытки разработать критерии и инструменты для стандартизации несистематических обзоров, аналогичные имеющимся руководствам для систематических обзоров (например, PRISMA). В 2019 году была предложена шкала SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) – инструмент для оценки качества нарративных обзоров [13]. Шкала SANRA включает в себя 6 ключевых критериев качества нарративного обзора: обоснование важности темы, конкретные цели или вопросы обзора, описание методики поиска литературы, тщательная ссылка на источники по ключевым утверждениям, научная обоснованность выводов и корректное представление данных исследований [3]. Эти критерии призваны сделать нарративные обзоры более прозрачными, достоверными и полезными для читателей. Отраслевые рекомендации уже появились: например, чек-лист для анестезиологии и болевой медицины [20].

Хотя для нарративного обзора формальная оценка риска систематической ошибки каждого исследования не является обязательной, мы учитывали уровень доказательности каждого источника. Для этого при описании результатов мы явно указываем тип исследований, на которые ссылаемся: например, отмечается, является ли источник метаанализом, рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ), наблюдательным (наблюдательным) исследованием или экспертным мнением. Такой подход основан на общепринятых классификациях качества доказательств, где систематические обзоры и метаанализы занимают высшие ступени (уровень доказательности I), за ними следуют РКИ (уровень II), наблюдательные исследования (уровень III), описательные серии случаев (IV) и экспертные мнения, в том числе классические нарративные

обзоры без чёткой методики (уровень V). Указание уровня позволяет читателю сразу оценить надёжность приведённых данных. Кроме того, при анализе литературы предпочтение отдавалось наиболее надёжным источникам: систематическим обзорам, метаанализам и масштабным клиническим исследованиям последних лет, тогда как сведения из единичных наблюдений или мнений экспертов применялись главным образом для иллюстрации исторического контекста или постановки проблемы.

Нарративные обзоры обычно пишутся экспертами, обладающими глубокой компетенцией в теме [7]. Они пригодны для обобщения знаний по широким проблемам, определения состояния науки, выявления противоречий и пробелов в исследованиях, а также для формирования новых гипотез. Например, в ведущих медицинских журналах регулярно публикуются нарративные обзоры по актуальным вопросам: так, в *The Lancet* приведён обзор последствий физического наказания детей [12]. Подобные работы демонстрируют ценность нарративных обзоров для практики и научного сообщества. Однако отсутствие стандартизированных методических рамок накладывает ответственность на автора: необходимо особенно тщательно подходить к отбору и интерпретации источников чтобы минимизировать предвзятость и обеспечить достоверность выводов [7, 9]. Ниже рассматривается методология подготовки нарративного обзора, принципы структурирования текста, практические рекомендации по написанию и заключительные выводы о значении подобных обзоров. Методология представлена в контексте соответствия критериям SANRA [3].

Методология

Хотя строгие протоколы для нарративных обзоров не регламентированы, качественный обзор требует планомерного и прозрачного подхода [6]. Можно выделить несколько ключевых этапов подготовки нарративного обзора:

Формулировка темы и целей обзора: автору следует чётко определить предмет обзора и его границы. Важно сформулировать конкретные исследовательские вопросы или аспекты, на которых сосредоточится обзор [3, 18]. Необходимо обосновать актуальность темы и объяснить, почему выбран именно нарративный формат обзора (например, тема слишком широка или гетерогенна для метаанализа). Чётко определённая цель поможет задать направление для поиска литературы и структуру будущего текста.

Поиск литературы: несмотря на отсутствие унифицированных требований, поиск данных для нарративного обзора должен быть настолько всеобъемлющим и систематичным, насколько это возможно [18]. Рекомендуется использовать несколько источников: основные библиографические базы (например, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, eLibrary и др.), поисковые (Google Scholar) и специализированные системы

[7]. Целесообразно подобрать различные ключевые слова и их синонимы по теме, учитывая варианты терминологии, чтобы не пропустить важные публикации. Формулировке поисковых запросов стоит уделить особое внимание [17]. Следует просматривать списки литературы ключевых работ из числа найденных (ручной поиск по ссылкам) для выявления дополнительных источников [6]. При необходимости стоит ограничить поиск по дате, языку или типу исследований в соответствии с целями обзора (например, только последние 10 лет или только клинические исследования), явно указав эти критерии.

Хотя нарративный обзор не требует строгого описания стратегии поиска, рекомендуется кратко описать проведённый поиск в тексте обзора или приложениях: какие базы данных и слова использовались, какой временной диапазон был охвачен и сколько статей было отобрано. Такая прозрачность повышает доверие к обзору [3]. Например, Gasparyan et al. (2011) при подготовке своего нарративного обзора комбинировали поиск в MEDLINE, EMBASE, Scopus и Web of Science по ряду релевантных ключевых слов [7]. Это иллюстрирует всесторонний подход к сбору литературы даже в отсутствие формальных правил. Новые руководства по оценке обзоров подчёркивают критическую роль прозрачной стратегии поиска [25]. Алгоритм «4-S» (scoping → searching → screening → reporting) упрощает стандартизацию поиска [26].

Отбор и оценка источников: собранную литературу необходимо критически оценить и отобрать для включения в обзор наиболее релевантные и качественные работы. На этом этапе важно исключить заведомо нерелевантные или низкокачественные источники. Желательно отдавать предпочтение рецензируемым статьям из авторитетных журналов, клиническим руководствам, метаанализам и крупным исследованиям. Следует стремиться к балансу и полноте: включать разные точки зрения и результаты, даже если они противоречат гипотезе автора, чтобы обзор был объективным. Предвзятый отбор («сбор вишенки» или «cherry-picking», то есть выборочное представление фактов) существенно снижает ценность обзора [6]. При необходимости стоит проводить критическую оценку качества исследований (например, анализ дизайна включённых исследований, уровней доказательности), особенно если обзор касается клинических рекомендаций. Хотя формальный риск систематической ошибки в нарративном обзоре обычно не рассчитывается, автор должен понимать ограниченность данных источников и отражать это в тексте. Недавний анализ показал, что неполные стратегии поиска могут существенно исказить выводы обзора [27].

Анализ и синтез информации: нарративный обзор – это не просто перечисление найденных исследований, а их осмысление и объединение в связное повествование [15]. После отбора источников автор

группирует данные по подтемам, аспектам проблемы или другим логическим категориям. Например, можно структурировать материалы по хронологии (эволюция взглядов), по подвидам феномена, по методологическому подходу разных исследований или по выявленным в литературе противоречиям. Кроме того, автор выявляет общие тенденции, согласованные результаты, а также точки расхождения между исследованиями. Следует подчеркнуть, какие вопросы изучены хорошо, а какие остаются неясными или спорными. Позже из совокупности данных делаются выводы: какие практические рекомендации или научные выводы можно сформулировать из обзора литературы, где требуются дополнительные исследования. Баланс гибкости и методической строгости рассматривается как ключевой фактор успешного синтеза результатов [22].

Изложение результатов: полученный материал следует оформить в виде связного текста с логичной структурой (см. следующий раздел). На этапе написания важно соблюдать академический стиль и точность формулировок. Все заимствованные сведения необходимо снабдить ссылками на первоисточники в соответствии с требованиями ГОСТ, Vancouver или другого формата, принятого в журнале [6]. Рекомендуется использовать менеджеры библиографий или другие инструменты чтобы правильно оформить список литературы и не упустить важные ссылки. Менеджер библиографии (Zotero, Mendeley или другие) позволяет автоматически исключить дублирования и изменить стиль цитирования под конкретные требования издательства [14].

Стоит вновь отметить, что, хотя нарративный обзор не предполагает столь же строгого протокола, как систематический, автор может позаимствовать из последнего некоторые элементы систематизации для повышения качества. Например, полезно вести учёт всех найденных источников, применять принципы PRISMA для собственного контроля (фиксировать количество выявленных и отобранных статей) или использовать шкалы оценки качества обзоров. В 2019 году была предложена шкала SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) для оценки качества нарративных обзоров [3]. Согласно SANRA, высококачественный обзор должен, в частности, ясно обосновывать важность и цель обзора, описывать стратегию литературы, корректно оформлять ссылки и указывать уровень доказательности ключевых данных. Придерживаясь этих критериев при подготовке рукописи, автор повысит шансы на успешную публикацию и полезность своего обзора для читателей.

Структурирование обзора: чёткая структура – залог того, что читатель поймёт логику изложения и основные выводы обзора. Хотя нарративные обзоры гибки в организации материала, обычно их текст можно разделить на стандартные разделы: введение, основную часть (с подразделами по темам) и заключение.

ние [19]. Нередко также выделяют разделы методов и обсуждения, адаптированные под формат несистематического обзора. Рассмотрим типичную структуру:

- **Введение.** В начальном разделе формулируются предмет и цели обзора, даётся контекст проблемы. Здесь автор обосновывает актуальность темы, указывает основные вопросы, на которые пытается ответить, и поясняет, каким образом проводился поиск литературы. Даже если отдельного метода не выделено, во введении можно кратко упомянуть, каким образом собирались данные для обзора (например, «проведён целевой поиск статей за последние 5 лет по базам Medline и Scopus»). Введение должно привлечь внимание читателя к теме и обозначить рамки рассмотрения материала.

- **Основная часть.** Этот раздел обычно разбивается на подразделы по подтемам или аспектам обсуждаемой проблемы. Логическое членение зависит от характера данных: это могут быть подтемы, различные подходы к решению проблемы, группировка по патогенетическим механизмам, клиническим проявлениям и т. д. В каждом подразделе автор излагает результаты разных исследований или источников, объединённые общей идеей, и даёт им критическую оценку. Важно, чтобы подразделы плавно вытекали один из другого, создавая связное повествование, а не просто каталог статей. Желательно использование переходов и сравнений, указывающих на связь данных: например, «В ряде исследований сообщается X [12, 15], однако другие авторы отмечают противоположные результаты [16, 18], что может быть обусловлено...». Такой подход показывает, что автор не просто суммирует литературу, но и проводит синтез, выстраивая научную «историю» по теме. Кроме текста в основную часть при необходимости можно включать таблицы и рисунки (схемы, графики) для наглядного представления ключевых данных или моделей – это улучшает восприятие обзора. Некоторые журналы также требуют структурированное резюме (абстракт) к обзору, например, с выделением целей, источников данных, результатов и вывода – эту информацию автор подготавливает, исходя из основной части.

- **Обсуждение (необязательно).** В традиционных обзорах раздел обсуждения может совмещаться с основной частью либо с заключением. Однако иногда имеет смысл отдельно обсудить выявленные тенденции и проблемы: подчеркнуть значимость полученных в обзоре сведений, сравнить их с данными других обзоров (если таковые есть), указать ограничения самого обзора (например, неизбежная неполнота охвата литературы, возможная авторская субъективность в интерпретации). Обсуждение служит для того, чтобы оценить результаты обзора в более широкой научной картине и придать им дополнительный смысл.

- **Заключение.** Итоговый раздел кратко резюмирует основные выводы обзора, отвечая на вопросы,

поставленные во введении. Здесь же формулируются рекомендации или импликации: например, какие изменения в клинической практике могут быть оправданы на основании рассмотренных данных, или какие направления исследований представляются перспективными для заполнения выявленных пробелов. Заключение должно быть соразмерно обзору (обычно один-два абзаца) и давать читателю чёткое понимание того, что нового и важного данный обзор предоставил. По возможности заключение пишется таким образом, чтобы подчеркнуть ценность обзора: например, «Таким образом, проведённый нарративный обзор обобщил современные представления о X и продемонстрировал..., что позволит...».

При написании важно придерживаться логической последовательности и единого стиля изложения во всех разделах. Заголовки подразделов должны отражать их содержание и помогать в навигации по тексту. Обзорная статья – это нарратив в прямом смысле слова, то есть связный рассказ о состоянии знаний. Поэтому навыки научного письма здесь особо значимы: текст должен быть понятным, без лишней сложной терминологии (либо с её объяснением), и при этом точным в научном отношении. Авторам полезно изучить примеры хорошо структурированных обзоров в авторитетных изданиях и следовать лучшим практикам оформления [18]. Например, статья Gregory и Denniss (2018) предлагает ряд советов по написанию обзоров для начинающих авторов, акцентируя внимание на планировании структуры и избегании типичных ловушек при изложении материала [11]. При необходимости детализировать метод авторы предлагают применять гибридный формат «systematic-narrative» [24].

Практические рекомендации для авторов

Ниже перечислены практические советы, которые помогут подготовить качественный нарративный обзор в медицине:

Чётко определите цель и аудиторию обзора. Прежде чем приступить к поиску литературы, сформулируйте вопрос, на который вы хотите ответить, и то, для кого предназначен обзор (для клиницистов, исследователей, обучающихся и т. д.). Это поможет задать правильный тон и уровень детализации обзора [19].

Планируйте и документируйте поиск источников. Составьте список баз данных и ключевых слов, по которым будете искать литературу. По мере проведения поиска фиксируйте, сколько результатов получено и сколько отобрано. Такой план не только организует работу, но и пригодится при написании раздела методологии или описания поиска (для прозрачности). Используйте максимум возможностей для поиска, не ограничиваясь одним методом [17].

Стремитесь к полноте и балансу. Включайте в обзор различные типы работ: результаты оригинальных исследований, метаанализы, клинические реко-

мендации, при необходимости – данные из смежных областей. Обязательно отражайте разные точки зрения и результаты, даже противоречивые – это признак объективности. Избегайте соблазна цитировать только те источники, которые поддерживают желаемую позицию.

Проводите критический анализ данных. Каждое утверждение в обзоре должно опираться на доказательства из литературы. Проверяйте методическое качество ключевых исследований: например, рандомизация в клинических испытаниях, размер выборки, статистическая значимость результатов. Если данные противоречивы, укажите возможные причины расхождений (различия дизайна исследований, популяций, критериев исхода и т. д.). Ваш обзор должен не просто компилировать факты, а анализировать их значимость и достоверность.

Организируйте материал логично. При написании основной части придерживайтесь намеченной структуры. Каждый подраздел начинайте с краткого введения в подтему, а завершайте мини-выводом, связывающим информацию в единое целое. Переходы между разделами должны быть плавными, что обеспечит целостность повествования. Если объём материала велик, можно включить таблицы, обобщающие основные данные исследований (например, характеристики исследований, основные результаты) – это облегчит читателю восприятие обзора.

Следуйте стилю научного изложения и оформления ссылок. Пишите ясно, избегайте излишне длинных предложений. Помните, что обзор читают ради обобщённых сведений о теме: старайтесь излагать информацию по существу, без отклонений. Все утверждения подкрепляйте ссылками на источники. Оформляйте цитирования согласно ГОСТ, Vancouver или согласно требованиям конкретного журнала. В список литературы включайте полные библиографические сведения каждого источника. Желательно использовать последние издания руководств по стилю написания научных работ или рекомендации целевого журнала для правильного оформления. Используйте менеджеры библиографии.

Проверьте обзор перед подачей. Отложите готовый текст на несколько дней, затем перечитайте свежим взглядом или попросите коллегу оценить. Сверьтесь с целью: отвечает ли обзор на поставленные вопросы? Соответствует ли логика изложения заявленной структуре? Также полезно сопоставить работу с критериями качества (например, упомянутой шкалой SANRA [3] или чек-листами для обзоров [18], чтобы убедиться, что не упущены важные компоненты (обоснование значимости, описание поиска, полнота ссылок и пр.). Учтите замечания рецензентов (если обзор отправляется в журнал) и будьте готовы доработать рукопись. Для проверки полноты поиска предложен метод «relative recall»,

позволяющий количественно оценить чувствительность запросов [28].

Придерживаясь этих рекомендаций, автор повысит научную ценность своего нарративного обзора и сделает его более убедительным для читателей и рецензентов. Качественно выполненный традиционный обзор может послужить основой для разработки клинических протоколов, образовательных материалов и постановки новых научных гипотез, поэтому усилия, вложенные в методически грамотное написание, вполне оправданы.

Заключение

Нарративные обзоры занимают важное место в медицинской науке и образовании, дополняя результаты отдельных исследований и систематических обзоров. Их ценность заключается в способности обобщить большой массив разрозненных данных, представить целостную картину по сложной проблеме и дать интерпретацию с позиций эксперта. В отличие от строгих систематических обзоров, нарративные обзоры гибче и позволяют рассмотреть более широкий круг вопросов, однако это же делает их уязвимыми к субъективизму. Поэтому при подготовке такого обзора автору необходимо соблюдать научную добросовестность, прозрачность и критичность на каждом этапе – от поиска литературы до формулирования выводов. Современные работы подчёркивают, что при соблюдении чётких алгоритмов нарративные обзоры сохраняют высокую степень полезности для клиницистов и педагогов [21].

Следуя описанной методологии и практическим рекомендациям структурирования и написания, можно значительно повысить качество нарративного обзора. Хорошо написанный обзор не только информирует читателя о текущем состоянии проблемы, но и выявляет пробелы в знаниях, предлагая направления для будущих исследований. Нарративные обзоры остаются востребованными в престижных журналах и продолжают влиять на развитие медицины. Их успех во многом определяется грамотным подходом автора. В итоге нарративный обзор, созданный с учётом методических рекомендаций, представляет собой ценный синтез доказательств и идей, способный направить дальнейшую научную мысль и улучшить практику здравоохранения.

Ключевые моменты:

- 1) Нарративный обзор обеспечивает всесторонний анализ разнородных данных и выявляет пробелы в знаниях.
- 2) Применение SANRA повышает прозрачность, объективность и воспроизводимость обзора.
- 3) Методологические рекомендации включают систематизированный поиск, строгий отбор источников и оценку уровня доказательности.
- 4) Статья демонстрирует интеграцию современных подходов для повышения качества научного синтеза в медицине.

Литература / References

1. Белобородов ВА, Воробьев ВА, Семинский ИЖ, Калыгин АН. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA. Система Менеджмента Качества: Опыт И Перспективы. 2023;(12):5–9. [Beloborodov VA, Vorobev VA, Seminsky IZh, Kalyagin AN. Procedure for conducting a systematic review and meta-analysis following the PRISMA protocol. *System of Quality Management: Experience and Prospects*. 2023;(12):5–9. (In Russian)]
2. Tulandi T, Suarathana E. Narrative Reviews, Systematic Reviews, and Scoping Reviews. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021;43(12):1355–1356. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.08.002
3. Harvey R, Williams TM, Hernandez-Morgan M, Fischer MA, Neelankavil J. Peer Review Guidance for Evaluating the Narrative Review: Lessons Applied From the Systematic Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2022;36(3):735–738. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.11.020
4. Brignardello-Petersen R, Santesso N, Guyatt GH. Systematic reviews of the literature: an introduction to current methods. *American Journal of Epidemiology*. 2025;194(2):536–542. DOI: 10.1093/aje/kwae232
5. Chaney MA. So you want to write a narrative review article? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2021;35(10):3045–3049. DOI: 10.1053/j.jvca.2021.06.017
6. Basheer A. The Art and Science of Writing Narrative Reviews. *International Journal of Advanced Medical and Health Research*. 2022;9(2):124–126. DOI: 10.4103/ijamr.ijamr_234_22
7. Kelley GA, D'Souza RS. Narrative reviews in anesthesia and pain medicine: guidelines for producers, reviewers and consumers. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2024;rapm-2024-105661. DOI: 10.1136/rapm-2024-105661
8. Turnbull D, Chugh R, Luck J. Systematic-narrative hybrid literature review: A strategy for integrating a concise methodology into a manuscript. *Social Sciences and Humanities Open*. 2023;7:100381. DOI: 10.1016/j.ssaho.2022.100381
9. Agarwal S, Charlesworth M, Elrakhaw M. How to write a narrative review. *Anaesthesia*. 2023;78(9):1162–1166. DOI: 10.1111/anae.16016
10. Greenhalgh T, Thorne S, Malterud K. Time to challenge the spurious hierarchy of systematic over narrative reviews? *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(6):e12931. DOI: 10.1111/eci.12931
11. Gregory AT, Denniss AR. An Introduction to Writing Narrative and Systematic Reviews – Tasks, Tips and Traps for Aspiring Authors. *Heart, Lung and Circulation*. 2018;27(7):893–898. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.03.027
12. Heilmann A, Mehay A, Watt RG, Kelly Y, Durrant JE, van Turnhout J, Gershoff ET. Physical punishment and child outcomes: a narrative review of prospective studies. *Lancet*. 2021;398(10297):355–364. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00582-1
13. Kumar K. SANRA: Tool for Assessing Narrative Review Articles. Cognibrain [Internet resource]. URL: <https://www.cognibrain.com/sanra-tool-for-assessing-narrative-review-articles/> (accessed: 21.02.2025)
14. Meade M, DiCiurcio W, Radack T, Michael M, Woods B. Reference Managers. *Clinical Spine Surgery*. 2024;37(2):77–78. DOI: 10.1097/BSD.0000000000001532
15. Orlofsky V. Research Guides: Literature Reviews: What Are You Writing? Types of Review. Stevens Institute of Technology Library [Internet resource]. URL: <https://library.stevens.edu/c.php?g=233395&p=8719193> (accessed: 21.02.2025)
16. Hall S, Leeder E. Narrative reanalysis: A methodological framework for a new brand of reviews. *Research Synthesis Methods*. 2024;15(6):1017–1030. DOI: 10.1002/jrsm.1751
17. Skinner K. Literature search in systematic reviews: How much is good enough? *Journal of Clinical Epidemiology*. 2023;(151):147–155.
18. Sukhera J. Narrative Reviews: Flexible, Rigorous, and Practical. *Journal of Graduate Medical Education*. 2022;14(4):414–417. DOI: 10.4300/JGME-D-22-00480.1
19. Sukhera J. Narrative Reviews in Medical Education: Key Steps for Researchers. *Journal of Graduate Medical Education*. 2022;14(4):418–419. DOI: 10.4300/JGME-D-22-00481.1
20. Kelley GA, D'Souza RS. Narrative reviews in anesthesia and pain medicine: guidelines for producers, reviewers and consumers. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2024;rapm-2024-105661. DOI: 10.1136/rapm-2024-105661
21. Sukhera J. Narrative Reviews in Medical Education: Key Steps for Researchers. *Journal of Graduate Medical Education*. 2022;14(4):418–419. DOI: 10.4300/JGME-D-22-00481.1
22. Gregory AT, Denniss AR. Narrative Reviews: Flexible, Rigorous, and Practical. *Journal of Graduate Medical Education*. 2022;14(4):414–417.
23. Basheer A. The Art and Science of Writing Narrative Reviews. *International Journal of Advanced Medical and Health Research*. 2022;9(2):124–126. DOI: 10.4103/ijamr.ijamr_234_22
24. Turnbull D, Chugh R, Luck J. Systematic-narrative hybrid literature review: A strategy for integrating a concise methodology into a manuscript. *Social Sciences and Humanities Open*. 2023;(7):100381. DOI: 10.1016/j.ssaho.2022.100381
25. Shaheen N, Shaheen A, Ramadan A, Hefnawy MT, Ramadan A, Ibrahim IA, Hassanein ME, Ashour ME, Flouty O. Appraising systematic reviews: a comprehensive guide to ensuring validity and reliability. *Frontiers in Research Metrics and Analytics*. 2023;(8):1268045. DOI: 10.3389/frma.2023.1268045
26. Reddy P, et al. How to search for literature in systematic reviews and meta-analyses. *Technological Forecasting and Social Change*. 2024;202:122105
27. Skinner K. Literature search in systematic reviews: How much is good enough? *Journal of Clinical Epidemiology*. 2023;(151):147–155.
28. Parsons C, Higgins JPT. A practical guide to evaluating sensitivity of literature search strings using relative recall. *Research Synthesis Methods*. 2025;16(1):e2024001.
29. Hall S, Leeder E. Narrative reanalysis: A methodological framework for a new brand of reviews. *Research Synthesis Methods*. 2024;15(6):1017–1030. DOI: 10.1002/jrsm.1751

Сведения об авторах

Воробьев Владимир Анатольевич, д. м. н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; доцент кафедры урологии и онкологии, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел.: +79500543210; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Щербатых Андрей Викторович, д. м. н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и урологии, Иркутский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: irkutskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Калыгин Алексей Николаевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Иркутский государственный медицинский университет; Российская Федерация 664003; адрес: г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: +79643521678; e-mail: akalagin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Author information

Vladimir A. Vorobev, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasny Vosstaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Associate Professor of the Department of Urology and Oncology, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenin str., Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +79500543210; e-mail: denecer@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

Andrey V. Shcherbatykh, Dr. Med. Sci., Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasny Vosstaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; e-mail: irkutskii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

Alexey N. Kalyagin, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Irkutsk State Medical University; Address: 1, Krasny Vosstaniya str., Irkutsk, Russian Federation 664003; Phone: +79643521678; e-mail: akalagin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Дата поступления: 11.04.2025

Дата рецензирования: 26.08.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 11 April 2025

Revision Received 26 August 2025

Accepted 07 October 2025



Случаи из практики / Cases from practice

© КРАСНОВА Л. И., ДУБИНОВСКАЯ Е. В., ГУСЕВ Е. А., РОМАШОВА Т. В.

УДК 616-039.42

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-104-108

Клинический случай гастроэнтерита у ребенка с орфанным заболеванием синдромом Cutis laxa, связанным с геном ATP6V0A2

Л. И. Краснова¹, Е. В. Дубиновская², Е. А. Гусев¹, Т. В. Ромашова¹

¹Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза 440026, Российская Федерация

²Детская инфекционная больница №3, Санкт-Петербург 199106, Российская Федерация

Резюме. Цель статьи заключается в демонстрации клинического случая острого гастроэнтерита неуточнённой этиологии у ребёнка с редкой формой мультисистемных расстройств – синдромом Cutis laxa. Представлена информация о патологическом процессе, обусловленном деструкцией эластических волокон соединительной ткани, диагностированном у пациента детского возраста в периоде раннего детства. Помимо врождённой формы генерализованного эластолиза у ребёнка имеется дисплазия левого тазобедренного сустава, аномалия хордального аппарата в виде дополнительной хорды левого желудочка, установлена задержка психоречевого развития. Материалом исследования послужила информация из истории болезни (анамнез больного ребёнка, результаты обследования и лечения). Показано, что врождённые нарушения соединительной ткани являются основой полиорганных патологий у детей. Пациенты с Cutis laxa имеют частые поражения внутренних систем. Сложность ведения такого пациента со стандартной острой кишечной инфекцией отягощается орфанным заболеванием. Однако практикующим редкие генетические случаи врачам при выборе тактики ведения пациентов с cutis laxa важно применять терапию, адекватную возрасту и отягощённому состоянию пациента.

Ключевые слова: педиатрия, дети, синдром Cutis laxa, соединительная ткань, ARCL2A, гастроэнтерит.

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

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

Для цитирования: Краснова ЛИ, Дубиновская ЕВ, Гусев ЕА, Ромашова ТВ. Клинический случай гастроэнтерита у ребенка с орфанным заболеванием – синдромом Cutis laxa, связанным с геном ATP6V0A2. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):104-108. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-104-108

A clinical case of gastroenteritis in a child with orphan disease – Cutis laxa syndrome associated with the ATP6V0A2 gene

L. I. Krasnova¹, E.V. Dubinovskaya², E.A. Gusev¹, T.V. Romashova¹

¹Penza State University, Medical Institute, Penza 440026, Russian Federation

²Children's Infectious Diseases Hospital № 3», St. Petersburg 660123, Russian Federation

Abstract. The purpose of the article is to demonstrate a clinical case of acute gastroenteritis of unspecified aetiology in a child with a rare form of multisystem disorders – Cutis laxa syndrome. Information is provided on the pathological process caused by the destruction of elastic fibres of connective tissue, diagnosed in a child in early childhood. In addition to the congenital form of generalised elastolysis, the child has dysplasia of the left hip joint, an anomaly of the chordal apparatus in the form of an additional chord of the left ventricle and delayed speech development. The research material was information from the medical history (anamnesis of a sick child, the results of examination and treatment). It has been shown that congenital disorders of connective tissue are the basis of multiple organ pathologies in children. Patients with cutis laxa have frequent lesions of the internal systems. The difficulty of managing such a patient with a standard acute intestinal infection is aggravated by orphan disease. However, it is important for doctors who practice rare genetic cases to use therapy appropriate for the age of the patient and the burdened condition when choosing tactics for managing patients with cutis laxa.

Key words: paediatrics, children, Cutis laxa syndrome, connective tissue, ARCL2A, gastroenteritis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Krasnova LI, Dubinovskaya EV, Gusev EA, Romashova TV. A clinical case of gastroenteritis in a child with orphan disease – Cutis laxa syndrome associated with the ATP6V0A2 gene. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):104-108. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-104-108

Введение

Синдром Cutis laxa (CL) – генерализованный эластолиз, дерматомегалия, редчайшая группа заболеваний соединительной ткани. Распространённость всех наследственных форм синдрома CL встречается приблизительно у 1:2 млн. детского населения [1]. Особенность патологического процесса при CL это неэластичность кожи ребёнка, её обвисание, образование рыхлых избыточных кожных складок [2]. В здоровом состоянии со-

единительная ткань обеспечивает поддержку кожи, суставов, мышц, внутренних органов, формирует каркас и оберегает организм. В случае CL, поражению подвержены эластичные волокна соединительной ткани на лице и теле, уязвимы суставы, кровеносные сосуды, сердце, лёгкие, кишечник, желудок, что сопровождается значительными системными изменениями внутренних органов пациентов [3]. Симптомы и признаки патологии у детей могут дифференцироваться по степени тяжести

в зависимости от адресности поражения [4]. Заболевание может иметь наследственный характер – при наличии семейного анамнеза или кровного родства – либо приобретённый характер [5]. Формы наследственного эластолиза варьируют в зависимости от типа наследования (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, сцепленный с X-хромосомой).

Синдром Cutis laxa, связанный с геном ATP6V0A2 (12q24), известен как аутосомно-рецессивный cutis laxa 2A-го типа (ARCL2A), обусловлен генетическими дефектами, вызывающими отклонения в кодировании структурных белков внеклеточного матрикса [6]. Нарушения метаболизма белка эластина приводят к его фрагментации [7]. Ген TP6V0A2 кодирует α-2-субъединицу комплекса V-АТФазы, потеря которой нарушает регуляцию pH и ионный гомеостаз в цистернах и везикулах аппарата Гольджи с изменением везикулярного транспорта, что может приводить к нарушению посттрансляционной модификации из-за неправильного расположения и сбоя в работе ферментов гликозилирования. Мутация в гене TP6V0A2 способна привести к нарушению секреции и повышению внутриклеточного накопления тропоэластина в аппарате Гольджи и в клеточных агрегатах со снижением внеклеточного отложения зрелого эластина [8].

Характерным признаком синдрома со стороны кожи является генерализованная морщинистость кожного покрова, в особенности в области шеи, подмышечных впадинах, паху. В области лица отмечается обвисшая кожа на щеках, выраженные носогубные складки, выступающий корень носа и нисходящие глазные веки, создающие преждевременно возрастной вид пациента-ребенка. Важными признаками заболевания соединительной ткани являются наличие паховых грыж, дивертикулов желудочно-кишечного тракта, слабость суставов (гипермобилизация), врожденные вывихи бедра, задержка роста и развития.

Острый гастроэнтерит у пациентов детского возраста это воспалительный процесс со стороны желудка и тонкого кишечника, развивающийся под влиянием инфекционно-токсического фактора и сопровождающийся лихорадкой, рвотой и частым жидким стулом [9]. При выборе врачебной тактики терапии острого гастроэнтерита у детей следует иметь ввиду сопутствующие заболевания ребёнка, в данном клиническом случае, наличие синдрома Cutis laxa. Аномальные свойства эластичных волокон в дерме могут иметь системный характер и отрицательно влиять на состояние желудочно-кишечного тракта.

Цель исследования. Демонстрация клинического случая острого гастроэнтерита неуточнённой этиологии у ребёнка с синдромом Cutis laxa.

Материал и методы

Изучена история болезни пациента М, мужского пола, в возрасте 3 лет 10 месяцев, госпитализированного в Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская инфекционная

больница №3» в инфекционно-боксированное отделение №1. Ребёнок находился под круглосуточным наблюдением в течение четырёх койко-дней с 02.05.2024г. по 06.05.2024г. Больной ребёнок поступил в экстренном порядке с наличием картины острого гастроэнтерита (МКБ: A09.9) средней тяжести, с присущими осложнениями: токсикоз 1 степени, эксикоз 2 степени. Из анамнеза жизни было установлено наличие у пациента детского возраста редкой аутосомно-рецессивной формы генетического заболевания Cutis laxa 2A-го типа (ARCL2A -МКБ: Q82.8.) с характерным комплексом клинических признаков. Для верификации диагноза острого гастроэнтерита ребёнку были проведены следующие лабораторно-инструментальные исследования: общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, РНГА (реакция нейтрализации гемагглютинирующих антител), общий клинический анализ мочи, общий клинический анализ кала и соскоб на яйца глистов, микробиологическое исследование кала (культуральное), иммуноферментный анализ кала, мазок из зева и носа для определения РНК/ДНК вирусов, электрокардиография сердца.

Результаты и обсуждение

Изучили клинический случай острого гастроэнтерита неуточнённой этиологии у ребёнка 3 лет 10 месяцев, протекающий на фоне редкого генетического заболевания - синдрома Cutis laxa. Пациент М. 02.05.2024г. поступил в Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская инфекционная больница №3» в инфекционно-боксированное отделение №1 с жалобами на боли в животе, рвоту, понос, повышение температуры тела до 38°C. Со слов родителей, ребёнок был болен в течение суток с 01.05.2024 г., когда появились повышение температуры тела до 38°C, интенсивные боли в области живота, замечена трёхразовая рвота содержимым пищи и водной консистенцией, наличие жидкого стула (4-5 раз за сутки) зелёного цвета без патологических примесей. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, доставившая ребёнка в стационар. При поступлении в приёмное отделение осуществлён осмотр ребёнка врачом хирургом детской городской больницы №1 для исключения хирургической патологии. Заболевание родители связывали с употреблением фастфуда в местах общественного питания за сутки до развития заболевания (30.04.2024 г.). Из анамнеза жизни установлено, что пациент М. родился от четвёртой беременности в кровнородственном браке, от третьих родов, доношенный, на 39 неделе беременности, путём естественных родов. Масса при рождении составляла 2900 грамм. Получал грудное вскармливание до 2,5 мес. На первом году жизни отмечалось отставание нервно-психического и физического развития. С раннего детства находился на диспансерном наблюдении у специалиста-генетика по поводу установленного синдрома Cutis laxa, ассоциированного с ATP6V0A2.

Данные объективного осмотра при госпитализации показали: t – 36,4°C; ЧСС – 116 уд/мин; АД – 99/65

мм рт.ст.; ЧД – 20 в мин; сатурация – 97%; вес 14 кг. Телосложение ребёнка правильное. Внешний вид пациента детского возраста определялся высоким лбом, монголоидным разрезом глаз с опущением глазных век, обвисанием щёк, уши располагались низко, имелась микрогнатия. Видимые слизистые оболочки были чистые, суховатые, язык влажный, был обложен белым налётом. В зеве обнаруживалась гиперемия, без налёта. Периферические лимфоузлы не были увеличены. Отмечалась выраженная гипермобильность суставов верхних и нижних конечностей. Отёки и цианоз обнаружены не были. Кожа при осмотре выглядела морщинистой, с повышенной складчатостью, на животе имела повышенную растяжимость кожного покрова. Цвет кожных покровов был бледный, без инфекционной сыпи. Отмечалось диффузное снижение мышечного тонуса, слабость мышц передней брюшной стенки, диастаз прямых мышц живота, при пальпации мышцы мягкие, обнаружена очаговая липодистрофия на коже ягодич, диффузное снижение толщины подкожно-жировой клетчатки (рис. 1, 2).

Носовое дыхание затруднено. В лёгких выслушивалось жёсткое дыхание, хрипов не было. Перкуторно определялся лёгочный звук. Тоны сердца были ясные, ритмичные. Границы сердца не изменены. Живот при пальпации был мягкий, безболезненный, доступный глубокой пальпации. Увеличения печени и селезёнки не было, перитонеальные симптомы отсутствовали. Стула на момент осмотра не было, диурез был снижен (со слов матери). На момент поступления у пациента отмечалась рвота до 5 раз, жидкий стул до 5 раз, температура тела до 38°C, аппетит был резко снижен, воду ребёнок употреблял мало.

План обследования пациента был определён по стандарту, утверждённому приказом Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012г. №1265н. Проведено лабораторно-инструментальное обследование, включавшее общий клинический анализ крови, биохимический

анализ крови, общий клинический анализ мочи, копрограмму, мазок из зева и носа для выявления острого респираторного возбудителя, электрокардиографию. Лабораторно при поступлении в общем клиническом анализе крови от 02.05.2024г. отклонений от возрастной нормы не выявлено. Исследование абсорбции антигена *salmonella*, *shigella* на поверхности эритроцитов, реакция непрямой гемагглютинации от 02.05.2024г. и соскоб на энтерибиоз были отрицательные. Биохимический анализ крови от 03.05.2024г. выявил наличие повышения G-реактивного белка – 48,7 миллиграмм/литр; щелочной фосфатазы – 210 Ед/л. РНГА для обнаружения антител к микробам дизентерийной и тифо-паратифозной группы 03.05.2024 г. была отрицательная. Общий клинический анализ мочи от 03.05.2024г. показал нарушение прозрачности и наличие кетоновых тел. Результаты копрограммы от 02.05.2024г. отрицательные. Анализ кала на кампилобактериоз, посев кала на дизгруппу, на условнопатогенную флору 02.05.2024г., ИФА кала на ротавирус и норовирус 06.05.2024г. был отрицателен. Анализ мазка из зева и носа от 03.05.2024г. наличие РНК/ДНК вирусов гриппа и ОРВИ и SARS-CoV-2 не обнаружил. Электрокардиография сердца от 03.05.2024г. выявила эктопический правопредсердный ритм, электрическая ось сердца отклонена вправо, электрическая позиция полувертикальная. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Состояние реполяризации не нарушено.

На основании жалоб (интенсивные боли в области живота); *anamnesis morbi* (острое начало, повышение температуры тела до 38°C, рвота, жидкий стул); *anamnesis vitae* (сопутствующий синдром cutis laxa, ассоциированный с патогенным вариантом с.1560_1561 ins TGCAAAGG (p.ILe521fs) в гене ATP6V0A2 в гомозиготном состоянии тип ПА (OMIM 219200), наличие дисплазии левого тазобедренного сустава, ЗППР, дополнительной хорды левого желудочка). Учитывая данные объективного осмотра (t – 38,4°C; ЧСС – 116 уд/мин; АД – 99/65 мм рт.ст.; ЧД – 20 в мин; сатура-



Рисунок 1. Пациент 3 лет 10 мес. с острым гастроэнтеритом, протекающим на фоне синдрома Cutis laxa (голова и лицо).

Figure 1. A patient aged 3 years 10 months with acute gastroenteritis against the background of cutis laxa syndrome (head and face).



Рисунок 2. Пациент 3 лет 10 мес. с острым гастроэнтеритом, протекающим на фоне синдрома Cutis laxa (плечо, кисть).

Figure 2. A patient aged 3 years 10 months with acute gastroenteritis against the background of cutis laxa syndrome (shoulder and hand).

ция – 97%; вес 14 кг., диффузное снижение мышечно-го тонуса и толщины подкожно-жировой клетчатки), лабораторные данные (ОАК, биохимический анализ крови, ОАМ, копрограмму, мазок из зева и носа, анализ кала), инструментальных данных (ЭКГ), принимаемая во внимание выраженность диспептического и интестинального синдромов, интоксикации и проявлений обезвоживания был выставлен окончательный диагноз: основной – A09.9 Острый гастроэнтерит неуточнённой этиологии, средней степени тяжести. Токсикоз 1 степени с эксикозом 2 степени.

С момента поступления в инфекционно-боксированное отделение №1 02.05.2024г. ребёнку осуществлялась немедикаментозная и медикаментозная терапия. Немедикаментозные методы включали постельный режим, детский стол №16, способствующий защите желудочно-кишечного тракта от химического и механического раздражения. Дробное частое питьё в малых объёмах (не более 10 мл за один раз) через каждые 10 мин. Учитывая повышенные риски, обусловленные наличием синдрома Cutis laxa, этиотропная терапия включала внутримышечное введение Ceftriaxoni по 900 мг 1 раз в сутки. Подобная мера направлена для предотвращения развития бактериальных осложнений, вызванная, предположительно, вирусным агентом (исходя из отрицательных посевов и ПЦР). В связи с риском при посещении общественных мест питания и развития резистентных штаммов микроорганизмов был назначен антибиотик третьего поколения. Патогенетическая терапия включала регидратацию и дезинтоксикацию: per os смектит диоктаэдрический по 1 пакету 2 раза в сутки, дробно, для адсорбирующего и антидиарейного эффекта. Инфузионная терапия проводилась глюкозо-солевыми растворами с учётом физиологической потребности и патологических потерь пациента детского возраста. В рамках симптоматической терапии при повышении температуры до 38,0°C применялся Ibuprofeni 130 мг per os, для достижения жаропонижающего и противовоспалительного эффекта. При повышении температуры выше 39,0°C внутримышечно применяли раствор Papaverini hydrochloridi 2% 0,3 мл, раствор Chloropyramini 2% 0,3 мл, с целью спазмолитического и антигистаминного действия. Очистительная клизма проводилась при отсутствии стула в течение 2 суток. При болях в животе применяли Papaverini по 0,02 мл в сутки внутримышечно.

После проведённой терапии в течение четырёх суток с 02.05.2024г. по 06.05.2024г. пациент М. был выписан по инициативе родителей с клиническим улучшением домой. Состояние пациента на момент выписки стало лёгкой степени тяжести, ребёнок не лихорадил, жалоб не предъявлял, аппетит несколько улучшился, тошноты и рвоты, боли в животе и жидкого стула не наблюдалось. После выписки из стационара родителям было рекомендовано наблюдение за состоянием ребёнка в поликлинике по месту жительства с помощью педиатра. В домашних условиях было рекомендовано продолжить

соблюдать лечебное питание (с механическим и химическим щажением) в течение 14 дней. Рекомендовано продолжать медикаментозное лечение с применением следующих лекарственных препаратов: Kreon-10000 Ед по 1/2 капсулы 3 раза в день во время еды 14 дней с целью улучшения процесса пищеварения; Bac-Set Baby по 1 пакету 2 раза в день 14 дней для нормализации биоценоза кишечника; Chophytol по 1 мл 3 раза в день 1 месяц для улучшения функции желчевыделения и снижения нагрузки на ЖКТ. Рекомендовано провести клинический анализ крови, биохимическое исследование крови, общий клинический анализ мочи, копрограмму, ЭКГ, ультразвуковое исследование брюшной полости через 14 дней. Также необходимо осуществить диспансерное наблюдение изученного пациента в периоде реконвалесценции острого гастроэнтерита неясной этиологии педиатром в течение 1 месяца.

Обсуждение

В рассматриваемом клиническом случае представлен пациент в возрасте 3 лет 10 месяцев с диагнозом «острый гастроэнтерит неуточнённой этиологии, среднетяжелой формой, развившийся на фоне синдрома Cutis laxa, ассоциированного с ATR6V0A2 типа». Особенность аутосомно-рецессивного заболевания заключается в потенциально возможных системных изменениях внутренних органов за счёт смещения баланса соединительной ткани, что в свою очередь может спровоцировать нарушения работы дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, мочеполовой и других систем организма ребёнка и привести к утяжелению течения острых заболеваний и возникновению осложнений [1].

Обезвоживание является основным и опасным синдромом воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте ребёнка. Важнейший этап лечения таких детей представлен адекватной регидратацией. Потенциальными негативными осложнениями могут быть желудочно-кишечное кровотечение и развитие острой почечной недостаточности. В описанном случае течение острого инфекционного процесса у ребёнка, при имеющейся клинической картине, имело стандартную картину развития острой кишечной инфекции (ОКИ). Следует понимать, что ведение подобных пациентов осложняется их основным орфанным заболеванием в связи с комплексными нарушениями метаболических путей.

В исследованном клиническом случае главными терапевтическими инструментами были восполнение необходимого уровня жидкости в организме ребёнка и строгая диета. Предусмотрена симптоматическая лечебная тактика на случай повышения температуры тела, появления боли в животе, отсутствия стула. Решающую роль в лечении острого гастроэнтерита неясной этиологии может играть вопрос назначения антибактериальных препаратов [10]. Пациенту детского возраста с отягощённым преморбидным фоном целесообразно введение цефалоспоринов II-IV поколений

с учётом характера возможной присоединившейся бактериальной микрофлоры.

В случае гастроэнтеритов, сопровождаемых нарушениями переваривания, применяют ферменты. Энтеросорбенты, в данном случае смектит диоктаэдрический, предотвращают генерализацию процесса, фиксируя возбудителей кишечных инфекций и их токсины на своей поверхности. Оптимальными для детей считают «белые» сорбенты, они безопасны и не требуют большого количества на приём. Используемые пробиотики нормализуют кишечную микрофлору и способствуют повышению естественного иммунитета.

Выводы

1. Аутосомно-рецессивная форма Cutis laxa у пациентов обусловлена генерализованным эластолизом, при котором возможно возникновение коморбидных состояний с вовлечением в патологический процесс нескольких систем и органов одновременно, что диктует необходимость комплексного подхода к терапии острого гастроэнтерита, учитывая генетический профиль пациента детского возраста.

2. Пациенты с Cutis laxa из-за системного нарушения эластических волокон и метаболического процесса имеют частые поражения внутренних органов. Эффективные меры профилактики заболевания не разработаны ввиду разнообразия этиологических факторов. Сложность ведения такого пациента со стандартной ОКИ отягощается орфанным заболеванием.

3. Преморбидный фон является решающим фактором этиотропной терапии при назначении антибактериальных препаратов II-IV поколений с учётом характера возможной присоединившейся бактериальной микрофлоры. Практикующим редкие генетические случаи врачам при выборе тактики ведения пациентов с cutis laxa важно применять терапию, адекватную возрасту пациента и его отягощённому состоянию.

4. Исследование клинко-лабораторных проявлений острых гастроэнтеритов у детей с редким орфанным заболеванием Cutis laxa – важная задача в педиатрической практике для предложения правильной траектории лечения и своевременной профилактики возможных осложнений.

5. В русскоязычной литературе крайне мало представлены описания клинических случаев этой патологии, что повышает значимость приведённых результатов наблюдения.

Литература / References

1. Loeys B, De Paere A, Urban Z. EFEMP2-Related Cutis Laxa. 2011 May 12 [Updated 2023 Jun 15]. In: Adam M.P, Feldman J., Mirzaa G.M, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK54467/>
2. Beyens A, Pottier L, Sips P, Callewaert B. Clinical and Molecular Delineation of Cutis Laxa Syndromes: Paradigms for Homeostasis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;(1348):273-309. DOI: 10.1007/978-3-030-80614-9_13
3. Семьякина АН, Николаева ЕА, Забродина АР, Дживанширян ГВ, Боченков СВ. Клинические проявления и дифференциальная диагностика редкой формы наследственной дисплазии соединительной

ткани – синдрома вялой кожи (cutis laxa). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2023;102(6):181-187. [Semyachkina AN, Nikolaeva EA, Zaborodina AR, Dzhivanshryan GV, Bochenkov SV. Clinical manifestations and differential diagnosis of a rare form of hereditary connective tissue dysplasia, Cutis laxa syndrome. *Pediatrics* n.a. G.N. Speransky. 2023;102(6):181-187. (In Russian)] DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-181-187

4. Окунева ЕГ, Козина АА, Барышникова НВ, Красненко АЮ, Цуканов КЮ, Климчук ОИ, Суркова ЕИ, Ильинский ВВ. Новая мутация гена эластина со сдвигом рамки считывания в российской семье с провисающей кожей: клинический случай. *ВМС Дерматология*. 2019;19(1):4. [Okuneva EG, Kozina AA, Baryshnikova NV, Krasnenko AY, Tsukanov KY, Klimchuk OI, Surkova EI, Ilinsky VV. A novel elastin gene frameshift mutation in a Russian family with cutis laxa: a case report. *BMC Dermatol*. 2019;19(1):4. (In Russian)] DOI: 10.1186/s12895-019-0084-6

5. Волнухин ВА, Бобров МА, Кочетков МА, Демченкова ЕВ. Средне-дермальный эластолиз — редкое заболевание кожи с поражением эластической ткани. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(3):304-311. [Volnukhin VA, Bobrov MA, Kochetkov MA, Demchenkova EV. Mid-dermal elastolysis — a rare skin disease with involvement of elastic tissue. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venerology*. 2022;21(3):304-311. (In Russian)] DOI: 10.17116/klinderma20221031304

6. Beyens A, Boel A, Symoens S, Callewaert B. Cutis laxa: A comprehensive overview of clinical characteristics and pathophysiology. *Clinical Genetics*. 2021;99(1):53-66. DOI: 10.1111/cge.13865

7. Karacan I, Diz Kuçukaya Ru, Karakuş FN, Solakoglu S, Tolun A, Hancı VS, Turanlı ET. A Novel ATP6V0A2 Mutation Causing Recessive Cutis Laxa with Unusual Manifestations of Bleeding Diathesis and Defective Wound Healing. *Turkish journal of haematology*. 2019;36(1):29-36. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0325

8. Kun Y, Mengdong S, Cong F, Ran H. Congenital Cutis Laxa: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in surgery*. 2022;(9):814897. DOI: 10.3389/fsurg.2022.814897

9. Novak I, Bass LM. Gastrointestinal Bleeding in Children: Current Management. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2023;33(2):401-421. DOI: 10.1016/j.giec.2022.11.003

10. Иванов АА. Современные подходы к лечению острого гастроэнтерита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(5):445-449. [Ivanov AA. Contemporary Approaches to the Treatment of Acute Gastroenteritis in Children. *Pediatric pharmacology*. 2020;17(5):445-449. (In Russian.)] DOI: 10.15690/pf.v17i5.2182

Сведения об авторах

Краснова Людмила Ивановна, к.м.н., доцент, Пензенский государственный университет, Медицинский институт; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40; тел.: +7(903)3241645; e-mail: lik72@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2444-2746>

Дубиновская Елена Владимировна, зав. инфекционно-боксированным отделением №1, врач-инфекционист, Детская инфекционная больница № 3; адрес: Российская Федерация, 199106, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 77/17; тел.: +7(987)5151587; e-mail: D.e.v.1991@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4634-1306>

Гусев Евгений Андреевич, студент, Пензенский государственный университет, Медицинский институт; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40; тел.: +7(963)0988850; e-mail: gusev.cz@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0432-8568>

Ромашова Татьяна Владимировна, студентка, Пензенский государственный университет, Медицинский институт; адрес: Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40; тел.: +7(925)8515919; e-mail: 6764552@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1948-3607>

Author information

Lyudmila I. Krasnova, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Penza State University, Medical Institute; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(903)3241645; e-mail: lik72@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2444-2746>

Elena V. Dubinovskaya, Head of the infectious and boxed department No. 1, infectious diseases specialist of St. Petersburg State Medical Institution «Children's Infectious Diseases Hospital № 3»; Address: 77/17 Bolshoy Ave., Saint Petersburg, Russian Federation 199106; Phone: +7(987)5151587; e-mail: D.e.v.1991@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-4634-1306>

Evgeny A. Gusev, student, Penza State University, Medical Institute; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(963)0988850; e-mail: gusev.cz@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-0432-8568>

Tatiana V. Romashova, student, Penza State University, Medical Institute; Address: 40 Krasnaya str., Penza, Russian Federation 440026; Phone: +7(925)8515919; e-mail: 6764552@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-1948-3607>

Дата поступления: 19.05.2025

Дата рецензирования: 02.10.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 19 May 2025

Revision Received 02 October 2025

Accepted 07 October 2025

© КАРГИНА А. О., БОГОМОЛОВА И. К., БАБКИН А. А., ХАМИНА Н. А.

УДК: 616.8-056.76

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-109-112

Абсцесс легкого у ребёнка с ганглиозидозом GM2 (болезнь Тея-Сакса), тип 1, инфантильная форма: клинический случай

А. О. Каргина, И. К. Богомолова, А. А. Бабкин, Н. А. Хамина

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Резюме. Ганглиозидоз GM2 – редкое генетическое заболевание, проявляющееся прогрессирующими неврологическими расстройствами у детей, которые имели нормальные показатели развития в первом полугодии жизни. Впервые представлено описание клинического случая развития абсцесса лёгких у ребёнка с болезнью Тея-Сакса во время плановой госпитализации. Важную роль играет мультидисциплинарный подход к обследованию и лечению паллиативных пациентов. Несмотря на тяжёлое нейродегенеративное расстройство, грамотно подобранная тактика ведения пациентки привела к благоприятному исходу: купированию синдрома интоксикации и дыхательных нарушений.

Ключевые слова: болезнь Тея-Сакса, абсцесс лёгких, антибактериальная терапия, бронхоскопия, нейродегенеративное заболевание, ганглиозидоз.

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

Для цитирования: Каргина АО, Богомолова ИК, Бабкин АА, Хамина НА. Абсцесс легкого у ребенка с ганглиозидозом GM2 (болезнь Тея-Сакса), тип 1, инфантильная форма: клинический случай. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):109-112. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-109-112

Lung abscess in a child with GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs disease), type 1, infantile form: a clinical case

A. O. Kargina, I. K. Bogomolova, A. A. Babkin, N. A. Hamina

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

Abstract. GM2 gangliosidosis is a rare genetic disease characterised by progressive neurological disorders in children who had normal developmental parameters in the first half-year of life. The article presents the first description of a clinical case of lung abscess development in a child with Tay-Sachs disease during a planned hospitalisation. A multidisciplinary approach to examination and treatment of palliative patients plays an important role. Despite the severe neurodegenerative disorder, the competently selected tactics of patient management led to a favourable outcome: relief of intoxication syndrome and respiratory disorders.

Key words: Tay-Sachs disease, lung abscess, antibacterial therapy, bronchoscopy, neurodegenerative disease, gangliosidosis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kargina AO, Bogomolova IK, Babkin AA, Hamina NA. Lung abscess in a child with GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs disease), type 1, infantile form: a clinical case. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):109-112. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-109-112

Болезнь Тея-Сакса – аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим нарушением неврологических функций у детей, которые при рождении и в возрасте до 4-6 месяцев жизни имели нормальные показатели нервно-психического развития. Причина – мутация в гене HEXA, отвечающего за выработку гексозаминидазы. При дефиците этого фермента происходит накопление ганглиозидов GM2 до токсичных уровней, что приводит к прогрессирующей нейродегенерации, пролиферации микроглии и накоплению сложных липидов в нейронах.

Накопление ганглиозида наблюдается во всех тканях, но преимущественно в центральной и автономной нервной системе и сетчатке [1].

Проведён поиск частоты осложнений в лёгких у пациентов с болезнью Тея-Сакса в базах данных eLibrary, PubMed, за последние 5 лет это первое описание данного состояния.

Клинический пример

О пациенте

Девочка 4 лет, поступила в отделение неврологии с жалобами на ежедневные приступы тонико-клонических судорог, невозможность самостоятельно ходить, сидеть, ограничение движений в конечностях, плохую прибавку в весе, поперхивания при кормлении.

Анамнез заболевания

В первом полугодии жизни ребёнок развивался по возрасту, голову удерживал, но не сидел. В возрасте 7 месяцев родители отметили регресс в развитии: девочка перестала удерживать голову, стала меньше шевелиться, в последующем, двигательные нарушения прогрессировали, что послужило основанием для обращения к неврологу. При проведении МРТ выявлена височная ангиома в левой лобной доле, в возрасте 11 месяцев консультирована врачом-генетиком ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы. Рекомендована госпитализация в отделение неврологии ГУЗ «КДКБ» для дообследования и лечения. За время пребывания в стационаре (госпитализация в возрасте 1 год 2 месяца) проведена нейрометаболическая терапия (Кортексин, Пиридоксин), курс массажа, физиотерапия, состояние без динамики. Выписана под наблюдение участковой службы. Рекомендована плановая госпитализация через 6 месяцев в отделение неврологии. Выполнено полное экзомное секвенирование и выявлена мутация в гене HEXA 15 хромосомы, консультирована генетиком Медико-генетического центра «Геномед», в возрасте 1 года 7 месяцев выставлен диагноз ганглиозидоз GM2, болезнь Тея-Сакса. При офтальмоскопии у таких детей нередко выявляется вишнево-красное пятно – скопление ганглиозидов GM2 в ганглиозных клетках

сетчатки, что является косвенным диагностическим признаком болезни Тея-Сакса [2]. Необходимо подчеркнуть отсутствие при офтальмоскопии патогномичного синдрома «вишнёвой косточки», дегенерацию жёлтого пятна в нашем случае. Однако рядом авторов [3,4,5] сообщается, что изменения на глазном дне могут диагностироваться и при других лизосомных болезнях.

Рекомендовано симптоматическое лечение. В 1 год 8 месяцев госпитализирована в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» г. Улан-Удэ, в отделение неврологии для дообследования и лечения, проведены: видео-ЭЭГ-мониторинг – регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов О-М-волна в левой теменно-затылочной, задневисочной областях; ЭхоКГ – полости сердца не расширены, ФВ 78%, расчётное СДЛА в норме. Ребёнку выставлен окончательный диагноз: прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, GM2 типа ганглиозидоз, инфантильная форма. Вторичная лейкодистрофия. Врождённая аномалия развития: аномалия Денди-Уокера, КТ-признаки лейкоареоза. Спастический тетрапарез с выраженными нарушениями функций конечностей. Псевдобульбарный синдром. Эпилепсия структурная, фокальная, полиморфные частые судорожные приступы, фармакорезистентные. Выраженная задержка нервно-психического развития. Фиброз лёгких, вероятно аспирационного генеза. Белково-энергетическая недостаточность тяжёлой степени. Девочке присвоен статус паллиативного пациента. В последующем ребёнок обследовался и лечился в плановом порядке в отделении неврологии раз в полгода. В настоящее время принимает вальпроевую кислоту 150 мг 2 раза в день, сироп леветирацетам по 1 мл 2 раза в день. На фоне лечения положительная динамика отсутствует, отмечается учащение судорожных приступов. В последние месяцы мать отмечает плохую прибавку в весе. Поступила на плановое обследование и лечение.

Анамнез жизни

Девочка от 2-й беременности, 2-х родов. Течение беременности и родов без особенностей. Роды на сроке 38 недель через естественные родовые пути. При рождении масса тела ребёнка 2760 г, длина тела – 50 см, оценка по шкале APGAR – 9/10 баллов. Неонатальный скрининг проведён в срок, патологии не выявлено. Находилась на грудном вскармливании до 6 мес. Витамин Д получала с 1 месяца жизни. Вакцинирована по возрасту. Перенесённые заболевания — ОРВИ, бронхит. Аллергоанамнез не отягощён.

Семейный анамнез

Национальность родителей девочки – буряты. Первая беременность завершилась в срок рождением здорового ребёнка. Наследственность по генетическим обменным заболеваниям не отягощена.

Физикальная диагностика

При поступлении девочки в отделение неврологии наблюдалось состояние средней степени тяжести за счёт грубой неврологической симптоматики, судорожного синдрома в виде множественных ежедневных тонико-клонических судорог, вздрагиваний, сопровождающихся жевательными и глотательными движениями, провоцируемых манипуляциями, движениями. Кожные покровы смуглые, чистые. Подкожно-жировая клетчат-

ка развита слабо, распределена равномерно. Рост 81 см (-5,38<SD), вес 7800 г (-5,21<SD): белково-энергетическая недостаточность тяжёлой степени. Лимфатические узлы не пальпируются. В ротоглотке без воспалительных изменений, слизистая оболочка розового цвета. Носовое дыхание затруднено из-за установленного назогастрального зонда в левом носовом ходу.

Грудная клетка цилиндрической формы. При перкуссии лёгких выслушивается ясный лёгочный звук. При аускультации дыхание пуэрильное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 23/мин, пульсоксиметрия 98%. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 100 уд/мин. Живот втянут, мягкий, доступен пальпации во всех отделах. Печень +1,5 см из-под края рёберной дуги, край эластичный. Селезёнка не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, достаточное. Моча соломенно-желтого цвета.

Уровень сознания по шкале Коновалова: ребёнок условно в сознании, -3 балла по шкале RASS: умеренная седация.

Череп гидроцефальной формы, окружность головы 52см, VI коридор – 75-й центиль. При тракции за руки голову не подтягивает. Зрачки S=D, нистагма, косоглазия нет. Движения глазных яблок в полном объёме. Носогубные складки S=D. Девиация языка отсутствует. Рефлекторно-двигательная сфера: не сидит, не стоит, не ходит, не переворачивается, выраженные контрактуры конечностей. Тонус мышц резко снижен. Мышечная сила снижена в конечностях до 2 баллов. Сухожильные рефлексы с рук S=D, оживлены. Сухожильные рефлексы с ног S=D, высокие. Менингеальные знаки не определяются. Симптом Бабинского положительный с двух сторон. Тазовых нарушений нет. Назначено лечение: постельный режим, зондовое питание + смесь Клинутрен по 100 мл 3 раза в сутки (расчёт питания производился по методу Крика (ккал/сут) = (Уровень основного обмена × Фактор мышечного тонуса × Фактор активности) + Фактор роста = (699 × 0,9 × 1,15) + 500 = 1223 ккал/сут). Раствор Дексаметазона 1 мг в/м, Вальпроевая кислота по 1,5 мл 3 раза в сутки, таб. Ацетазоламид 0,25 по 1/4 таб. 1 раз в сутки, таб. калия и магния аспарагинат 0,25 по 1/4 таб. 3 раза в сутки.

Клинический диагноз

Прогессирующее нейродегенеративное заболевание, GM2 типа ганглиозидоз, инфантильная форма. Вторичная лейкодистрофия. ВАР: аномалия Денди-Уокера, КТ-признаки лейкоареоза. Спастический тетрапарез с выраженными нарушениями функций конечностей. Псевдобульбарный синдром. Эпилепсия структурная, фокальная, полиморфные частые судорожные приступы, фармакорезистентные. Выраженная задержка нервно-психического развития. Идиопатический фиброз лёгких. Белково-энергетическая недостаточность тяжёлой степени.

Динамика и исходы

В течение недели нахождения в отделении состояние было средним по степени тяжести, стабильным. Однако через восемь дней с момента госпитализации мать пожаловалась на частый влажный кашель, повышение температуры тела до 37,5°C. При аускультации в лёгких выслушивается жёсткое дыхание, разнокалиберные

влажные хрипы по всем лёгочным полям, при осмотре отходит большое количество вязкой мокроты. Ранее отмечается выраженная одышка, снижение SpO₂ до 90%. Данные отклонения в состоянии ребёнка зафиксированы на фоне регулярного проведения постурального дренажа. В общем анализе крови: нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $19,3 \times 10^9$) со сдвигом формулы влево за счёт сегментоядерных нейтрофилов – 72%, ускорение СОЭ до 56 мм/ч. Учитывая субфебрильную температуру тела и значительный лейкоцитоз в общеклиническом анализе крови, а также тяжёлые обменно-трофические нарушения, большая вероятность наличия у ребёнка иммуносупрессии. Для исключения острой патологии лёгких выполнены КТ и рентгенография органов грудной клетки: абсцесс верхней доли правого лёгкого. Фиброзные изменения лёгких. Учитывая тяжесть состояния ребёнка и необходимость проведения санационной бронхоскопии, консилиумом врачей принято решение о переводе ребёнка в отделение анестезиологии и реанимации. В динамике состояние ребёнка ухудшилось, появилась выраженная одышка с участием вспомогательной мускулатуры, втяжение межрёберных промежутков, отставание левой половины грудной клетки при дыхании. Аускультативно дыхание слева диффузно ослаблено, справа выслушиваются разнокалиберные хрипы по всем лёгочным полям. SpO₂ без кислородной поддержки – 82-83%, с инсuffляцией кислорода через лицевую маску потоком 3-5 л/мин – 96-97%. Тоны сердца приглушены, гемодинамически стабильна. В этот же день выполнена санационная бронхоскопия: в просвете верхнедолевых бронхов с обеих сторон определяется слизисто-гнойная мокрота, проведена аспирационная санация, проходимость бронхов восстановлена. Мокрота взята на бактериологический посев и общий анализ (выявлена *Acinetobacter baumannii* 10⁶, чувствительность к меропенему, ципрофлоксацину, амикацину).

После бронхоскопии состояние тяжёлое, обусловлено синдромом дыхательной недостаточности, обменно-трофическими нарушениями, неврологическим статусом, синдромом интоксикации. Проводится инвазивная ИВЛ, кардио-респираторный мониторинг, антибактериальная терапия согласно СКАТ 3Б (согласовано с клиническим фармакологом), цефепим+сульбактам 50мг/кг (400мг) 2 раза в сутки 7 дней, инфузионная терапия 10% Декстрозы 200 мл, обезболивание раствором Кеторолака 3% 0,5мг/кг (0,1мл), дезинтоксикационная терапия раствором меглюмина натрия сукцината 1,5% 10 мл/кг, ингаляционная терапия раствором будесонида 0,025% - 250 мг 2 раза в сутки, р-р ипратропия бромид + фенотерол по 8 капель 3 раза в сутки через небулайзер. Аускультативно дыхание в лёгких проводится по всем полям, проводные хрипы. Сатурация 99%. Тоны сердца приглушены, гемодинамика стабильна. На вторые сутки нахождения в отделении реанимации ребёнок экстубирован, на самостоятельном дыхании, без кислородной поддержки, сатурация 99%. За время нахождения в отделении реанимации наблюдалось состояние с положительной динамикой, уменьшение воспалительных изменений в общем анализе крови (27.01.25:

лейкоциты $8,8 \times 10^9$, СОЭ 25 мм/ч). По данным КТ ОГК от 27.01.25: признаки абсцесса верхней доли правого лёгкого. 28.01.25 ребёнок переводится в отделение пульмонологии для дальнейшего лечения и обследования. Состояние расценивается как средней степени тяжести, ребёнок периодически десатурировал с восстановлением сатурации до нормальных значений после санации. В динамике выполнена КТ ОГК от 06.02.25: фиброзные изменения лёгочных полей, воспалительных изменений не выявлено. 07.02.25 девочка выписана из стационара под наблюдение участковой паллиативной службы.

Прогноз заболевания

Неблагоприятный.

Обсуждение

Абсцесс лёгких в педиатрической практике является крайне редкой патологией [6].

Абсцессы лёгких могут быть вызваны различными патогенными инфекциями, среди которых наиболее распространены стрептококк, золотистый стафилококк и анаэробы (*Streptococcus pseudopneumoniae*) [6, 7].

В исследовании L. Wu et al., в детской больнице при Чжэнчжоуском университете описан случай абсцесса лёгкого у пациента с хромосомной аномалией: помимо антибактериальной терапии применяли иммуноглобулин для внутривенного введения. Однако данная терапия не привела к успеху и на 23 сутки была проведена лобэктомия с помощью торакоскопии [8].

А.Н. Казаковым с соавт. описан случай множественных абсцессов лёгкого у ребёнка первого года жизни без коморбидной патологии, где проведено как консервативное, так и оперативное лечение [9].

Для пациентов с ганглиозидозом GM2 на фоне прогрессирования неврологической симптоматики характерна дисфагия как один из факторов риска, способствующих аспирации во время кормления [3]. Необходим ранний перевод на энтеральное питание, в нашем случае у пациента был установлен назогастральный зонд. Установка гастростомы у пациентов с ганглиозидозом крайне опасна в связи с миелорелаксирующим действием анестезии.

При болезни Тея-Сакса одним из факторов, способствующих подавлению нормальной оксигенации, является приём противосудорожных препаратов, приводящих к чрезмерной седации пациентов [1]. С целью эвакуации мокроты ребёнку регулярно проводится постуральный дренаж.

Дети с ганглиозидозом наиболее уязвимы к развитию инфекционных заболеваний [3].

Заключение

Уникальность данного клинического случая заключается в сочетании редкого нейродегенеративного заболевания с тяжёлым инфекционным лёгочным процессом. Несмотря на прогрессирующую и неизлечимую природу болезни Тея-Сакса у ребёнка наблюдалось улучшение состояния при лечении противоэпилептическими средствами, антибиотиками и поддерживающей терапией. Помимо этого, выявление случая болезни Тея-Сакса у ребёнка бурятской национальности довольно редкое. Так, в 2024 году в Забайкальском крае описан первый

подобный случай выявления инфантильного ганглиозидоза у ребёнка, родители которого – буряты [10].

Описывая этот случай, мы стремимся улучшить понимание клинической картины болезни Тея-Сакса и представление о возможном развитии сопутствующих тяжёлых патологий, требующих мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении.

Информированное согласие

Законным представителем ребёнка подписано информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая в медицинском журнале (дата подписания: 01.03.2025).

Литература / References

1. Lui F, Ramani PK, Parayil Sankaran B. Tay-Sachs Disease. *Stat Pearls Publishing*. 2025; 6(1): 81-86. DOI:10.1036/1097-8542.679470
2. Xiao C, Toro C, Tift C. GM2 Activator Deficiency. *GeneReviews. University of Washington, Seattle*. 2022; 7(2): 56-59. DOI: 10.1201/b13565-110
3. Adams C, Green S. Late-onset hexosaminidase A and hexosaminidase B deficiency: family study and review. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1986; 28(2):236-243. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1986.tb03860.x
4. Park JH, Ko JM, Kim MS, Kim MJ, Seong MW, Yoo T, Lim BC, Chae JH. Novel HEXA variants in Korean children with Tay-Sachs disease with regression of neurodevelopment from infancy. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2021; 9(6):1677-1678. DOI:10.1002/mgg3.1677
5. Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Translational Science of Rare Diseases*. 2017; 2(1-2):1-71. DOI: 10.3233/TRD-160005
6. Ma R, Wang YM, Guan H, Zhang L, Zhang W, Chen LC. Pulmonary abscess caused by *Streptococcus pseudopneumoniae* in a child: A case report and review of literature. *World Journal of Radiology*. 2024;16(8): 362-370. DOI: 10.4329/wjr.v16.i8.362
7. Fernando DT, Bhatt R, Saiganesh A, Schultz A, Gera P. Lung abscess: 14 years of experience in a tertiary paediatric hospital. *ANZ Journal of Surgery*. 2022; (92):1850-1855. DOI: 10.4329/wjr.v16.i8.362
8. Wu L, Huang H, Shen Y. Pulmonary Abscess Caused by Co-infections of *Mycoplasma pneumoniae* and *Parvimonas mirca* in a 5-Year-old Child. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024; 43(9): 333-334. DOI: 10.1097/INF.00000000000004386
9. Казаков АН, Румянцева ГН, Юсуфов АА. Клиническое наблюдение комбинированного лечения множественных абсцессов легкого у ребенка грудного возраста. *Современные проблемы науки*

и образования. 2023; (2):110-111. [Kazakov AN, Rumyantseva GN, Yusufov AA. Clinical observation of combined treatment of multiple lung abscesses in an infant. *Modern problems of science and education*. 2023; (2):110-111. (In Russian)] DOI 10.17513/spno.32500

10. Бабкин АА, Щербак ВА, Леонтьева ЕВ, Кирий ЛА. Ганглиозидоз GM2 (болезнь Тея - Сакса), тип I, инфантильная форма: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2024; 23(4): 247-251. [Babkin AA, Shcherbak VA, Leont'eva EV, Kiriy LA. GM2 gangliosidosis (Tay-Sachs disease), type I, infantile form: a clinical case. *Issues of Modern Pediatrics*. 2024; 23(4): 247-251. (In Russian)] DOI 10.15690/vsp.v23i4.2770

Сведения об авторах

Каргина Анастасия Олеговна, ординатор кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672000, Чита, ул. Горького, 39-А; тел.: +7(924)4715753; e-mail: nasya123sv@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3566-5816>

Богомолова Ирина Кимовна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672000, Чита, ул. Горького, 39-А; тел.: +7(3022)354324; e-mail: bogomolova_ik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4668-6071>

Бабкин Артём Александрович, к. м. н., ассистент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672000, Чита, ул. Горького, 39-А; тел.: +7(3022)354324; e-mail: aa-babkin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8046-9882>

Хамина Наталья Александровна, к. м. н., ассистент кафедры педиатрии факультета дополнительного профессионального образования, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация 672000, Чита, ул. Горького, 39-А; тел.: +7(914)1202871; e-mail: natkakhamina54@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-4884-1497>

Author information

Anastasiya O. Kargina, resident of the Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy; Address: 39-A, Gorky St., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(924)4715753; e-mail: nasya123sv@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3566-5816>

Irina K. Bogomolova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Medical and Dental Faculties, Chita State Medical Academy; Address: 39-A, Gorky St., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: bogomolova_ik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4668-6071>

Artem A. Babkin, Cand. Med. Sci., Assistant of Pediatric Department of Postgraduate training, Chita State Medical Academy; Address: 39-A, Gorky St., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: aa-babkin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8046-9882>

Natal'ya A. Khamina, Cand. Med. Sci., Assistant, Department of Pediatrics, Faculty of Continuing Professional Education, Chita State Medical Academy; Address: 39-A, Gorky St., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(914)1202871; e-mail: natkakhamina54@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-4884-1497>

Дата поступления: 11.06.2025

Дата рецензирования: 02.10.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 11 June 2025

Revision Received 02 October 2025

Accepted 07 October 2025

© ЗИГАНШИН А. М., ГИНИЯТУЛЛИНА А. Н.

УДК 618

DOI: 10.20333/25000136-2025-5-113-116

Клинический случай преодоления множественных неудач вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки с аденомиозом и трубным бесплодием

А. М. Зиганшин¹, А. Н. Гиниятуллина²¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа 450008, Российская Федерация²Медицинский центр Семья, Уфа 450054, Российская Федерация

Резюме. Ведение пациенток с сочетанными факторами бесплодия представляет собой сложную клиническую задачу из-за сниженной эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В статье представлен клинический случай наступления беременности у 32-летней пациентки с сочетанием трубной формы бесплодия и аденомиоза, имеющей множественные неудачи в программах ВРТ: 4 переноса в свежих циклах экстракорпорального оплодотворения и 4 переноса размороженных эмбрионов (РЭ). Применение комплексного подхода к подготовке эндометрия, включая индивидуальный подбор протокола гормональной терапии, позволило добиться успешной имплантации при пятом переносе РЭ, что привело к наступлению клинической беременности и родоразрешению в сроке 40 недель.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, сочетанное бесплодие, аденомиоз, трубное бесплодие, неудачи имплантации, рецептивность эндометрия.

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

Для цитирования: Зиганшин АМ, Гиниятуллина АН. Клинический случай преодоления множественных неудач вспомогательных репродуктивных технологий у пациентки с аденомиозом и трубным бесплодием. *Сибирское медицинское обозрение*. 2025;(5):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-113-116

A clinical case of overcoming multiple assisted reproductive technology failures in a patient with adenomyosis and tubal factor infertility

A. M. Ziganshin¹, A. N. Giniyatullina²¹Bashkir State Medical University, Ufa 450008, Russian Federation²Medical Center Sem'ya, Ufa 450054, Russian Federation

Abstract. The management of patients with multiple infertility factors presents a complex clinical challenge due to the reduced effectiveness of assisted reproductive technology (ART) programmes. The article presents a clinical case of pregnancy in a 32-year-old patient with a combination of tubal factor infertility and adenomyosis who had experienced multiple failures in assisted reproductive technology (ART) programmes: four fresh *in-vitro* fertilisation embryo transfers and four frozen embryo transfers (FET). A comprehensive approach to endometrial preparation, including the individualised selection of the hormonal therapy protocol, made it possible to achieve successful implantation during the fifth FET, which resulted in a clinical pregnancy and full-term delivery at 40 weeks.

Key words: assisted reproductive technology, multifactorial infertility, adenomyosis, tubal factor infertility, implantation failure, endometrial receptivity.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ziganshin AM, Giniyatullina AN. A clinical case of overcoming multiple assisted reproductive technology failures in a patient with adenomyosis and tubal factor infertility. *Siberian Medical Review*. 2025;(5):113-116. DOI: 10.20333/25000136-2025-5-113-116

Введение

На сегодняшний день бесплодие представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем во всём мире. Согласно отчёту Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2023г., около 17,5% взрослого населения мира сталкиваются с нарушением репродуктивной функции [1].

Среди причин женского бесплодия ведущее место занимает трубный фактор, доля которого, по данным различных источников, составляет от 35% до 68% [2]. Одной из частых сопутствующих патологий у женщин с бесплодием является эндометриоз. Распространённость этого заболевания среди женщин с бесплодием составляет 35-50%, у 25-50% из них диагностируют эндометриоз тела матки (аденомиоз) [3, 4]. Аденомиоз может рассматриваться как самостоятельная причина беспло-

дия, а также как один из патогенетических факторов, способствующих формированию трубного бесплодия. Анатомические особенности полости матки при аденомиозе могут приводить к нарушению маточно-трубного транспорта, затрудняя продвижение сперматозоидов.

Бесплодие, ассоциированное с аденомиозом, обусловлено, в том числе, нарушением процессов имплантации. Формирование провоспалительной среды в матке влияет на гормональный гомеостаз и вызывает ангиогенные изменения. В результате аномальной экспрессии ключевых молекулярных маркёров, таких как интегрин $\beta 3$, остеопонтин и НОХА-10, нарушаются межклеточные взаимодействия в системе «эндометрий-эмбрион», а сниженная клеточная реакция на прогестерон и нарушение активации рецептора прогестерона (PGR) препятствуют имплантации [5].

Установлено, что помимо снижения фертильности, аденомиоз негативно влияет на течение и исходы беременностей. Согласно последнему метаанализу 2022г., выполненному M. Cozzolino et al., у женщин с аденомиозом отмечается статистически значимо более низкая частота родов (ОШ: 0,59; 95% ДИ: 0,37-0,92), клинической беременности (ОШ: 0,66; 95% ДИ: 0,48-0,90) и продолжающейся беременности (ОШ: 0,43; 95% ДИ: 0,21-0,88) по сравнению с женщинами без признаков аденомиоза [6].

Сочетание непроходимости маточных труб и аденомиоза у женщин, страдающих бесплодием, создаёт непростую клиническую ситуацию, требующую индивидуализированного и комплексного подхода в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для достижения оптимальных результатов.

Клинический случай

Пациентка А., 26 лет, обратилась в медицинский центр «Семья» в 2021г. с жалобами на бесплодие в браке на протяжении 4 лет.

Из анамнеза: брак 1-ый, настоящий, детей нет; супруг С., 31 год. По поводу бесплодия пара уже обследовалась в другой клинике ВРТ с 2019г. При гистероскопии, выполненной по поводу полипа эндометрия, была выявлена непроходимость маточных труб. Учитывая трубный фактор, проведена программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в ходе которой беременность не наступила. Далее – перенос размороженного эмбриона (РЭ) на циклической гормональной терапии (ЦГТ) с поддержкой микронизированным прогестероном (МП), также без эффекта (табл. 1).

На момент обращения в клинику (2021г.): гормональный профиль: АМГ – 2,52 нг/мл, ФСГ – 6,46 МЕ/л, ПРЛ – 440 мМЕ/л, ТТГ – 1,77 мкМЕ/мл; ИМТ – 22,52; заключение ультразвукового исследования на 8-ой день цик-

ла: эхо-картина аденомиоза; спермограмма супруга: V – 4 мл, концентрация – 47 млн/мл, подвижность категорий а+б – 35%, морфология по Крюгеру – 4%.

Клинический диагноз:

Осн.: Бесплодие первичное трубного генеза (N97.1).

Соп.: Аденомиоз (N80.0).

Проведена программа ЭКО с оплодотворением методом интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ). Данный метод выбран с учётом результатов оплодотворения в предыдущей программе ВРТ. Наступила биохимическая беременность. В последующем проведено два переноса РЭ в естественном цикле (ЕЦ) с поддержкой МП, беременность не наступила (табл. 2).

В 2022 г. пара была консультирована генетиком, сданы кариотипы: 46XX, 46XY – нормальный женский и мужской кариотипы. Проведена диагностическая гистероскопия, биопсия эндометрия (гистология – эндометриальный микрополип). Рекомендована программа ЭКО+ИКСИ. В свежей программе беременность не наступила.

Перенос РЭ проведён с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), на фоне ЦГТ. В качестве поддержки до переноса был назначен МП в дозе 600 мг/сут. Уровень прогестерона в сыворотке крови за сутки до переноса составил 5,81 нг/мл, в связи с чем со дня переноса назначен подкожный (п/к) прогестерон в дозе 25 мг/сут. Исход: биохимическая беременность (табл. 3).

В 2023г. принято решение о проведении программы ЭКО с преимплантационным тестированием эмбрионов (ПГТ). В программе ЭКО-ИКСИ получено четыре эмбриона, далее направленные на ПГТ, по результатам которого три эмбриона обозначены, как годные к переносу (эуплоидные). Беременность наступила в результате переноса РЭ и закончилась родами (табл. 4).

Таблица 1

Протоколы ВРТ за 2019-2020гг

Table 1

ART protocols for 2019-2020

№ протокола/ дата	Возраст	Протокол/ Поддержка	Кол-во ОКК	Оплодотворение	Получены эмбрионы на 5-е сутки	Перенос эмбриона (ЕТ)/криоконсервировано	Исход
1. 2019 г.	24 года	Короткий (антагонисты)/МП	8	ЭКО	2	Перенесен 1 эмбрион (В1 3ВВ)/ 1 заморожен	Беременность не наступила
2. 2020 г.	25 лет	Криоперенос на ЦГТ/ эстрогены, МП				Перенесен 1 эмбрион (В1 3СВ)	Беременность не наступила

Таблица 2

Протоколы ВРТ за 2021г.

Table 2

ART protocols for 2021

№ протокола/ дата	Возраст	Протокол/ поддержка	Кол-во ОКК	Оплодотворение	Получены эмбрионы на 5-е сутки	ЕТ/ криоконсервировано	Исход
3. 2021 г.	26 лет	Короткий (антагонисты)/МП	11	ИКСИ	4	Перенесен 1 эмбрион (В1 3АА)/ 3 заморожены	Биохимическая беременность
4. 2021 г.	26 лет	Криоперенос в ЕЦ/МП				Перенесен 1 эмбрион (В1 3АВ)	Беременность не наступила
5. 2021 г.	26 лет	Криоперенос в ЕЦ/МП				Перенесено 2 эмбриона (В1 3ВВ, В1 2ВС)	Беременность не наступила

Таблица 3

Протоколы ВРТ за 2022г.

Table 3

ART protocols for 2022

№ протокола/ дата	Возраст	Протокол/ поддержка	Кол- во ОКК	Оплодотворение	Получены эмбрионы на 5-е сутки	ЕТ/ криоконсервировано	Исход
6. 2022 г.	27 лет	Короткий (антагонисты)/ МП	16	ИКСИ	4	Перенесен 1 эмбрион (BI 5AB)/ 3 заморожены	Беременность не наступила
7. 2022 г.	28 лет	Криоперенос на ЦГТ с агонистами ГнРГ/ п/к прогестерон				Перенесено 2 эмбрио- на (BI 3AB, BI 2BC)	Биохимическая беременность

Таблица 4

Протоколы ВРТ за 2023г.

Table 4

ART protocols for 2023

№ протокола/ дата	Возраст	Протокол/ поддержка	Кол-во ОКК	Оплодотво- рение	Получены эмбрионы на 5-е сутки	ЕТ/ криоконсервировано	Исход
8. 2023 г.	28 лет	Длинный	16	ИКСИ	5	Получено 4 эмбриона, после биопсии трофобла- сты заморожены	3 эмбриона по результатам ПГТ годны к переносу.
9. 2023 г.	28 лет	Криоперенос на ЦГТ с агони- стами ГнРГ/ п/к прогестерон				Перенесен 1 эмбрион после ПГТ (BI 3BB)	Беременность, роды

Данные последнего (успешного) протокола

Пациентке был проведен криоперенос на фоне ЦГТ с предварительной подготовкой эндометрия агонистами ГнРГ. На 16 день менструального цикла после ультразвукового исследования (УЗИ) однократно введен бусерелин-депо в дозе 3,75 мг.

Со 2-го дня нового менструального цикла (ДМЦ) начата подготовка эндометрия эстрадиола валератом в дозе 4 мг/сут перорально. Через 10 суток проведено контрольное УЗИ: толщина эндометрия составила 12 мм. Пациентке назначена п/к инъекция прогестерона в дозе 25 мг/сут, приём эстрадиола продолжен. Уровень прогестерона в сыворотке крови перед переносом составил 30,50 нг/мл. На 6 сутки от начала приёма прогестерона выполнен перенос одного РЭ после ПГТ на фоне продолжающейся ЦГТ.

На 11 день после переноса уровень хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови составил 217 мМЕ/мл. С 9 дня после переноса пациентка отметила появление кровянистых выделений. В связи с этим в схему поддержки был добавлен МП в дозе 400 мг/сут вагинально.

По данным трансвагинального УЗИ, на 23 день после переноса визуализировано плодное яйцо. С учётом продолжающихся выделений принято решение об увеличении дозы п/к прогестерона до 50 мг/сут (off-label). МП отменён. На фоне коррекции терапии выделения прекратились, беременность прогрессировала. С 8 недели гестации эстрадиола валерат был отменён, доза п/к прогестерона снижена до 25 мг/сут. С 12 недели пациентка переведена на МП в дозе 600 мг/сут вагинально.

На сроке 40,2 недель родоразрешена путём кесарева сечения, родился мальчик 4190 г, 55 см, 8/9 баллов по Апгар. Послеродовый период протекал без осложнений.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует трудность ведения пациентки с сочетанием двух независимых факторов бесплодия. Несмотря на благоприятные исходные репродуктивные данные – возраст и овариальный резерв – многократные неудачи подчёркивают значимость комплексного подхода к проблеме. Проведение ПГТ исключило эмбриональный фактор: доля анеуплоидных эмбрионов не превысила 25%, что соответствует популяционной норме для данного возраста [7]. Это позволило предположить, что ключевым фактором неудач является нарушение процессов имплантации, вероятно обусловленное патологическими изменениями эндометрия при аденомиозе.

Оптимальный подход к подготовке эндометрия при нарушениях имплантации, связанных с эндометриозом, остаётся предметом обсуждения. Существуют данные о положительном антипролиферативном воздействии агонистов ГнРГ на миометрий через центральное подавление секреции гонадотропинов и индукцию апоптоза в аденомиотических клетках.

В циклах переноса свежего эмбриона у пациенток с аденомиозом применение протоколов с агонистами ГнРГ способствует снижению частоты прерываний беременности и увеличению числа живорождений [8]. В опубликованном в 2022г. РКИ Xia с соавт. продемонстрировали, что применение агониста ГнРГ в протоколах криопереноса на фоне ЦГТ повышает частоту живорождений у женщин с множественными неудачными имплантация-

ми эмбриона (45,5% против 38,7% женщин в группе крио-переноса на ЦГТ без агонистов ГнРГ, $p=0,0449$) [9].

Изменение рецептивности эндометрия и резистентность к прогестерону при аденомиозе играет важнейшую роль в успехах программ ВРТ, как в свежих, так и в криопротоколах. Доказано, что уровень сывороточного прогестерона в день переноса эмбриона может существенно влиять на исход лечения. В своём исследовании в 2021г. Labarta et al. показали, что концентрация прогестерона в сыворотке крови ниже 9-10 нг/мл ассоциируется с пониженными показателями наступления и сохранения беременности у пациентов в циклах переноса РЭ на ЦГТ [10]. Индивидуальный подход к выбору препаратов поддержки в циклах переноса РЭ может обеспечить лучшие исходы программ, а также снизить частоту потерь беременностей.

Заключение

Таким образом, данный случай подчёркивает значимость гибкости подхода и выбора индивидуальной тактики, направленных на улучшение репродуктивных исходов у пациенток со сложным, мультифакторным генезом бесплодия.

Литература / References

1. Cox C, Thoma M, Tchangelova N, Mburu G, Bornstein M, Johnson C, Kiarie J. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Open*. 12;2022(4):hoac051. DOI: 10.1093/hropen/hoac051
2. Сухих ГТ, Назаренко ТА. Бесплодный брак: современные подходы к диагностике и лечению: руководство - 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 784 с. [Sukhikh GT, Nazarenko TA. Infertility in Marriage: Current Diagnostic and Therapeutic Strategies. 2nd Edition, Revised and Extended. M.: GEOTAR-Media, 2010. 784 p. (In Russian)]
3. Адамян ЛВ, Кузнецова МВ, Пивазян ЛГ, Давыдова ЮД, Трофимов ДЮ. Генетические аспекты эндометриоза и аденомиоза: современный взгляд на проблему. *Проблемы репродукции*. 2023;29(4-2):14-22. [Adamyan LV, Kuznetsova MV, Pivazyan LG, Davydova YuD, Trofimov DYU. Genetic aspects of endometriosis and adenomyosis: a modern view on the problem. *Problemy reproduksii*. 2023;29(4-2):14-22. (In Russian)] DOI:10.17116/repro20232904214
4. Оразов МР, Михалева ЛМ, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Баринова ЭК, Арютин ДГ, Царегородцева МВ, Бесман ИВ, Ибрагимова ВЮ. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения у женщин, страдающих аденомиоз-ассоциированным бесплодием. *Гинекология*. 2023;25(3):368-371. [Orazov MR, Mikhaleva LM, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Barinova AK, Aryutin DG, Tsaregorodtseva MV, Besman IV, Ibragimova VYu. Risk factors for in vitro

fertilization failures in women with adenomyosis-associated infertility. *Gynecology*. 2023;25(3):368-371. (In Russian)] DOI:10.26442/20795696.2023.3.202379

5. MacLean J, Hayashi K. Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders. *Cells*. 2022;11(4):647. DOI:10.3390/cells11040647

6. Cozzolino M, Tartaglia S, Pellegrini L, Troiano G, Rizzo G, Petraglia F. The Effect of Uterine Adenomyosis on IVF Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reproductive Science*. 2022;29(11):3177-3193. DOI:10.1007/s43032-021-00818-6

7. Munné S, Chen S, Colls P, Garrisi J, Zheng X, Cekleniak N, Lenzi M, Hughes P, Fischer J, Garrisi M, Tomkin G, Cohen J. Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reproductive BioMedicine Online*. 2007;14(5):628-34. DOI:10.1016/s1472-6483(10)61057-7

8. Moawad G, Youssef Y, Fruscalzo A, Khedhri S, Faysal H, Pirtea P, Guani B, Vallée A, Ayoubi J, Feki A. Effects of pretreatment strategies on fertility outcomes in patients with adenomyosis. *Frontiers in reproductive health*. 2024;(6):1484202. DOI:10.3389/frph.2024.1484202

9. Xia L, Tian L, Zhang S, Huang J, Wu Q. Hormonal Replacement Treatment for Frozen-Thawed Embryo Transfer With or Without GnRH Agonist Pretreatment: A Retrospective Cohort Study Stratified by Times of Embryo Implantation Failures. *Frontiers in endocrinology. (Lausanne)*. 2022;(13):803471. DOI:10.3389/fendo.2022.803471

10. Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, Bellver J, Cruz F, Marzal A, Celada P, Olmo I, Alamá P, Remohi J, Bosch E. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Human Reproduction*. 2021;36(3):683-692. DOI:10.1093/humrep/deaa322

Сведения об авторах

Зиганшин Айдар Миндиярович, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, Башкирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3; тел.: +79033101606; e-mail: Zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Гиниятуллина Альфия Наилевна, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, Медицинский центр Семья; адрес: Российская Федерация, 450054, г. Уфа, ул. Проспект Октября, д. 73, корп. 1; тел.: +7960392311; e-mail: kayumova_alfiya92@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9734-1416>

Author information

Aydar M. Ziganshin, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Bashkir State Medical University; Address: 3, Lenina Str., Ufa, Russian Federation 450008; Phone: +79033101606; e-mail: Zigaidar@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5474-1080>

Alfiya N. Giniyatullina, obstetrician-gynecologist, reproductive specialist, Medical Center Sem'ya; Address: 1 building, 73, Prospekt Oktyabrya Str., Ufa, Russian Federation 450054; Phone: +7960392311; e-mail: kayumova_alfiya92@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-9734-1416>

Дата поступления: 01.07.2025

Дата рецензирования: 24.09.2025

Принято к публикации: 07.10.2025

Received 01 July 2025

Revision Received 24 September 2025

Accepted 07 October 2025

