

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ



УДК 616.62-003.7-089.879:616.346.5:616.617-003.7-089.878

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).10-16](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).10-16)ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ИЛЕОЦЕКАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ
ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ КОНТАКТНОЙ ЛИТОТРИПСИИ

М.Г.Аббасов, А.В.Прошин****, Н.Н.Максимюк*, С.А.Салехов*

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF PREVENTION AND CORRECTION OF FUNCTIONAL
ILEOCECAL OBSTRUCTION AFTER TRANSURETHRAL CONTACT LITHOTRIPSY

M.G.Abbasov, A.V.Proshin****, N.N.Maksimiyuk*, S.A.Salekhov*

Новгородская областная клиническая больница, mirzamed@mail.ru

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, ntm93@ya.ru

**Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева, Москва, net_proshin@mail.ru

Проведен анализ частоты илеоцекальной непроходимости кишечника у 207 мужчин после трансуретральной контактной литотрипсии при обструкции конкрементом правого мочеточника. Сравнительный анализ результатов исследования частоты развития послеоперационной дисфункции кишечника после трансуретральной контактной литотрипсии справа показал, что у больных при проведении перманентных блокад зоны оперативного вмешательства частота клинической манифестации илеоцекальной непроходимости кишечника была достоверно меньше. Кроме этого, у них также достоверно быстрее происходило восстановление дефекации, восстановление антропометрических показателей передней брюшной стенки в правой подвздошной области и нормализация содержания в крови азотсодержащих соединений. Сделан обоснованный вывод о целесообразности применения перманентных блокад зоны оперативного вмешательства, обеспечивающих уменьшение частоты развития послеоперационной функциональной илеоцекальной непроходимости кишечника после трансуретральной контактной литотрипсии.

Ключевые слова: перманентная блокада, трансуретральная контактная литотрипсия, илеоцекальная непроходимость, уретеро-энтеральный тормозной рефлекс

Для цитирования: Аббасов М.Г., Прошин А.В., Максимюк Н.Н., Салехов С.А. Патогенетическое обоснование профилактики и коррекции функциональной илеоцекальной непроходимости после трансуретральной контактной литотрипсии // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.10-16. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).10-16](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).10-16)

The authors analyzed the frequency of ileocecal intestinal obstruction in 207 men after transurethral contact lithotripsy with obstruction of the right ureter by a calculus. A comparative analysis of the results of the study of the incidence of postoperative intestinal dysfunction after transurethral contact lithotripsy on the right showed that in patients with permanent blockades of the surgical intervention area, the frequency of clinical manifestations of ileocecal intestinal obstruction was significantly lower. In addition, their recovery of defecation, restoration of anthropometric parameters of the anterior abdominal wall in the right iliac region, and normalization of nitrogen-containing compounds in the blood were significantly faster. A reasonable conclusion was made about the expediency of using permanent blockades of the surgical intervention zone, which provide a decrease in the incidence of postoperative functional ileocecal intestinal obstruction after transurethral contact lithotripsy.

Keywords: permanent blockade, transurethral contact lithotripsy, ileocecal obstruction, uretero-enteral inhibitory reflex

For citation: Abbasov M.G., Proshin A.V., Maksimiyuk N.N., Salekhov S.A. Pathogenetic justification of prevention and correction of functional ileocecal obstruction after transurethral contact lithotripsy // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P. 10-16. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).10-16](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).10-16)

Введение

В абдоминальной хирургии большое внимание уделяется функциональному состоянию кишечника в послеоперационном периоде. Это связано с тем, что на фоне операционной травмы органов брюшной полости развиваются послеоперационные дисфункции

кишечника (ПОДК). Регрессия ПОДК позволяет оценить эффективность операционного вмешательства и благоприятное течение послеоперационного периода, а нарастание их интенсивности свидетельствует о развитии интраабдоминальных осложнений [1,2]. Более того, развитие ПОДК, сопровождающееся внутрибрюшной гипертензией, может являться причиной

кардиореспираторных осложнений, которые усугубляют течение послеоперационного периода [3].

Причина ПОДК после абдоминальных операций — операционная травма, следствием которой является передача патологической импульсации из зоны непосредственного оперативного вмешательства к другим органам брюшной полости, в первую очередь к другим отделам кишечника. На этом фоне развиваются патологические тормозные рефлексy [4,5].

Так, при передаче патологической импульсации от одного отдела кишечника к другим развивается энтеро-энтеральный патологический рефлекс. Энтеро-пилорический, энтеро-илеоцекальный, энтеро-анальный тормозные рефлексy являются его вариациями. Наиболее выраженные ПОДК за счет увеличения мышечного тонуса развиваются в зоне анатомических мышечных сфинктеров пищеварительного тракта, регулирующих поступление кишечного содержимого из одного отдела в другой. Это приводит к увеличению внутрипросветного давления в проксимальных отделах пищеварительного тракта и клинической манифестации пареза кишечника [3,6].

ПОДК развиваются не только после абдоминальных операций, но и осложняют послеоперационный период хирургических вмешательств на органах забрюшинного пространства, грудной полости и кардиохирургических интервенций. Соответственно, оперативные вмешательства на органах забрюшинного пространства сопровождаются развитием различных вариантов ретроперитонеально-энтеральных тормозных рефлексy, на органах грудной полости — торакально-энтеральных тормозных рефлексy, на сердце — кардиально-энтеральных тормозных рефлексy [6,7].

Особое место в развитии ПОДК занимает нарушение пассажа из подвздошной кишки в толстую. Это связано с анатомическими и морфологическими особенностями строения илеоцекального угла кишечника и его иннервации, поскольку на фоне распространения патологической импульсации развивается рефлекторный баугиниеоспазм [6].

Применение малоинвазивных операций позволило снизить частоту и интенсивность манифестации ПОДК после абдоминальных, торакальных и кардиохирургических вмешательств [7,8].

Одним из эффективных методов коррекции ПОДК после абдоминальных и кардиохирургических оперативных вмешательств является проведение перманентных блокад забрюшинных нервных сплетений. Это позволяет прервать рефлекторную дугу патологических энтеро-энтеральных, висцеро-энтеральных и кардиально-энтеральных тормозных рефлексy и обеспечивает нормализацию моторной и эвакуаторной функции кишечника [9].

Особенности развития ПОДК после операций на органах забрюшинного пространства менее изучены. Нам встретились лишь единичные сообщения о развитии ПОДК после проведения трансуретральной контактной литотрипсии (ТУКЛ) [10].

До настоящего времени недостаточно изучено и требует уточнения влияние обструкции правого

мочеточника конкрементом и ТУКЛ на развитие илеоцекальной непроходимости кишечника (ИЦНК).

Соответственно, отсутствуют патогенетически обоснованные мероприятия по профилактике и коррекции ПОДК после ТУКЛ с учетом локализации первичного очага патологической импульсации и его взаимосвязи с иннервацией различных отделов кишечника.

Цель исследования: подтвердить целесообразность проведения у мужчин перманентных блокад зоны оперативного вмешательства (ПБЗОВ) после ТУКЛ при обструкции верхней и средней трети правого мочеточника для профилактики и коррекции ИЦНК.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились в 2 этапа.

I этап — выявление клинической значимости развития ПОДК после ТУКЛ и обоснование перспективности исследований в этом направлении и патогенетически обоснованных методов коррекции ПОДК.

II этап — сравнительный анализ частоты развития ПОДК после ТУКЛ справа у мужчин в зависимости от проведения целенаправленной коррекции нарушений моторной и эвакуаторной функций кишечника в послеоперационном периоде.

При выполнении I этапа был проведен ретроспективный анализ 163 историй болезни пациентов с диагнозом: «Мочекаменная болезнь. Почечная колика. Конкремент правого мочеточника», находившихся в 2018–2019 гг. на стационарном лечении в урологическом отделении Новгородской областной клинической больницы, с установленной локализацией конкрементов в средней трети правого мочеточника.

Возраст пациентов колебался от 32 до 57 лет (средний возраст: $46,4 \pm 3,6$ лет).

Критериями для анализа являлись данные о клинической манифестации моторно-эвакуаторной дисфункции кишечника (МЭДК) до операции и ПОДК после ТУКЛ справа в виде вздутия живота, спастических болей в животе, тошноты, рвоты, задержки стула и газов.

При выполнении II этапа проведен сравнительный анализ особенностей течения послеоперационного периода у 207 больных, находившихся в 2019–2021 гг. на стационарном лечении в урологическом отделении Новгородской областной клинической больницы с диагнозом: «Мочекаменная болезнь. Почечная колика. Конкремент правого мочеточника», с установленной локализацией конкрементов в средней трети правого мочеточника.

В зависимости от целенаправленной коррекции ПОДК после ТУКЛ больных разделили на 2 группы.

В I группу вошли 148 больных, которым коррекцию ПОДК после выполнения ТУКЛ не проводили. В послеоперационном периоде этим больным при необходимости назначали очистительные клизмы и/или медикаментозную коррекцию нарушений моторной и эвакуаторной активности кишечника.

Во II группе у 59 больных для профилактики и коррекции ПОДК в течение 5 суток проводили ПБЗОВ 0,25% раствором новокаина в объеме 100,0 мл 4 раза в сутки по разработанной нами методике [11].

Способ профилактики и лечения нарушений моторной и эвакуационной функции кишечника после трансуретральной литотрипсии заключается в том, что производят катетеризацию забрюшинного пространства справа и устанавливают катетер непосредственно в зоне обтурации средней трети мочеточника конкрементом. По катетеру вводят 4 раза в сутки по 100,0 мл 0,25% раствор новокаина. Это позволяет производить одновременную блокаду пейсмерных зон верхнего и среднего сужений мочеточника, забрюшинных сплетений восходящего отдела ободочной кишки и илеоцекального сплетения.

Учитывая, что период прямого действия новокаина составляет 3 часа, а затем наступает период последствий в течение 3 часов, кратность введения 4 раза в сутки с интервалом в 6 часов создает перманентный эффект блокады распространения патологической импульсации из первичного очага после проведения ТУКЛ.

Проведение перманентной блокады обеспечивает прерывание рефлекторной дуги как уретеро-илеоцекального тормозного рефлекса, так и уретеро-энтерального рефлекса, функционально связанного с илеоцекальным углом восходящего отдела ободочной кишки. Это создает условия для профилактики и коррекции ПОДК после ТУКЛ и нормализации функционального состояния пищеварительного тракта в послеоперационном периоде.

Возраст больных в исследуемых группах колебался от 36 до 63 лет. В I группе средний возраст пациентов составил $45,4 \pm 4,7$ лет, а во II — $44,2 \pm 5,8$ лет. При этом достоверных отличий между группами не было выявлено ($p = 0,813$).

После начала приступа почечной колики до госпитализации в I группе прошло $2,6 \pm 0,4$ суток, а во II — $2,4 \pm 0,5$ суток. Иначе говоря, время госпитализации от начала приступа до госпитализации в исследуемых группах между собой достоверно не различались ($p = 0,419$).

Количество больных, поступивших в удовлетворительном состоянии, в I группе составило 109 ($73,6 \pm 3,6\%$), а остальные 39 ($26,4 \pm 3,6\%$) были госпитализированы в состоянии средней тяжести. Во II группе в удовлетворительном состоянии было госпитализировано 42 ($71,2 \pm 5,9\%$), а в состоянии средней тяжести — 17 ($28,8 \pm 5,9\%$) пациентов. При сравнении достоверных различий в тяжести больных при госпитализации не выявлено ($p = 0,378$ и $p = 0,347$ соответственно).

После госпитализации в I группе больные были прооперированы через $2,4 \pm 0,4$ суток, а во II через $2,6 \pm 0,2$ суток, т. е. практически в идентичный интервал времени ($p = 0,293$).

За время пребывания в стационаре ведение больных осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями, одобренными научно-практическим советом Минздрава РФ.

Для предоперационной подготовки кишечника проводили ортоградный лаваж кишечника макроголем-4000. Препарат принимается перорально в виде разведенного в 2 литрах воды 2 стандартных пакетов по 64 г Макроголя-4000 дробно в течение 1–1,5 часов.

Это позволяет провести полноценное очищение кишечника перед операцией.

Показанием к проведению ТУКЛ являлось наличие в просвете средней трети мочеточника конкремента, вызывающего его обструкцию, при неэффективности консервативных мероприятий.

Перед операцией за 30 мин до ее начала производят внутримышечное введение сибазона 0,1% 2 мл и промедола — 10 мг.

В качестве наркоза применяют внутривенное введение пропофола из расчета 2,5 мг/кг веса пациента. В среднем вводится 250–400 мг в зависимости от времени и 1,0 мл 0,005% фентанила.

Проведение ТУКЛ предусматривает введение в мочевой пузырь уретероскопа, визуализацию и введение в устье правого мочеточника струну-проводник. По струне уретероскоп проводится в просвет мочеточника до зоны обструкции, где визуализируется конкремент. После этого производится контактная лазерная литотрипсия с полной дефрагментацией конкремента. Затем уретероскоп проводится в чашечно-лоханочную систему почки для выявления патологических новообразований и для исключения новых конкрементов. Далее уретероскоп удаляется и производится раздельная катетеризация чашечно-лоханочной системы и мочевого пузыря [12, 13].

Через 2 часа после завершения операции разрешается пить воду, а на следующий день — прием пищи без ограничений.

Критериями для анализа особенностей течения послеоперационного периода и функционального состояния кишечника являлись клиническая манифестация ПОДК, время восстановления дефекации и отхождения газов; динамика содержания в крови маркеров эндогенной интоксикации (азотсодержащих соединений) и антропометрических показателей передней брюшной стенки (АМПБС) после ТУКЛ.

Для оценки динамики эндогенной интоксикации мы определяли количественные показатели в ней азотсодержащих соединений до и после ТУКЛ.

В состав остаточного азота входят креатинин, креатин, мочевины, мочевая кислота и азотсодержащие соединения. Соответственно, уровень азотсодержащих соединений будет соответствовать разнице между остаточным азотом и вычитаемой из него суммой креатинина, креатина, мочевины, мочевой кислоты. Увеличение удельного веса азотсодержащих соединений в составе остаточного азота при относительно стабильных показателях остальных элементов, входящих в его состав, будет свидетельствовать о развитии эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде. Учитывая минимальную травматизацию органов и тканей при проведении ТУКЛ и развитии после этого ПОДК, эндогенная интоксикация будет определяться поступлением в кровь энтеротоксинов.

Соответственно, для оценки динамики эндогенной интоксикации определяли содержание остаточного азота, азотсодержащих соединений и коэффициента $K_{acc/OA}$, отражающего удельный вес азотсодержащих соединений в составе остаточного азота.

Коэффициент $K_{\text{АСС/ОА}}$ рассчитывают по формуле:

$$K_{\text{АСС/ОА}} = \frac{\text{АСС}}{\text{ОА}},$$

где АСС — азотсодержащие соединения; ОА — остаточный азот.

После предоперационной подготовки в виде ортоградного лаважа кишечника в просвете пищеварительного тракта остается минимальное количество химуса.

В основе пареза кишечника лежит, с одной стороны, угнетение его пропульсивной способности, а с другой — неуправляемое размножение кишечной микрофлоры на фоне застоя химуса. Это сопровождается переходом с пристеночного на симбионтное пищеварение. Для симбионтного пищеварения характерно преобладание процессов брожения и гниения химуса, которое сопровождается повышенным образованием кишечных газов, их скоплением в просвете кишечника и увеличением внутрипросветного давления. Именно внутрипросветная гипертензия в различных отделах пищеварительного тракта и является причиной манифестации пареза кишечника. Увеличение внутрипросветного давления в желудке приводит к отрыжке и рвоте, что вызывает его снижение. Увеличение внутрипросветного давления в прямой и сигмовидной кишке на фоне спазма анального сфинктера приводит к клинке запора и может снижаться при проведении очистительной клизмы или ретроградного лаважа толстой кишки [3].

В отличие от пилороспазма и спазма анального сфинктера принудительное восстановление пассажа из подвздошной кишки в толстую件 невозможно. Поэтому приоритетной задачей при коррекции нарушений функции илеоцекального угла играет патогенетически обоснованное физиологическое восстановление пассажа из подвздошной кишки в толстую.

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием стандартной системы статистического анализа на основе параметрических методов вариационной статистики с применением модуля статистической обработки программ Windows Microsoft Excel. Достоверность определяли с использованием формулы и таблицы Стьюдента.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в программе исследований и до-

полнительное соглашение о неразглашении личных данных. Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации (2013), одобрено на заседании локального этического комитета Института медицинского образования НовГУ от 21.04.2019 г. (протокол №1). Этических нарушений в проведенном исследовании не выявлено, оно полностью соответствует нормам GCP/ ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов ретроспективного анализа 163 историй болезни пациентов с диагнозом «Мочекаменная болезнь. Почечная колика справа. Камень верхней трети правого мочеточника» при выполнении I этапа исследования показал, что еще при поступлении у 39 (23,9±3,3%) пациентов отмечались явления МЭДК.

Умеренное вздутие живота и чувство тяжести в мезогастральной области, увеличивающиеся по интенсивности через 45-60 минут после приема пищи, отмечалось у 24 (14,7±2,7%) пациентов; непостоянные, схваткообразные боли в мезогастральной и правой подвздошной области, без усиления императивных позывов на мочеиспускание — у 19 (11,7±2,4%); отрыжка, иногда с неприятным запахом — у 14 (8,6±2,1%); отрыжка, иногда с неприятным запахом, непостоянный метеоризм — у 18 (11,0±2,4%); задержка дефекации — у 16 (9,8±2,2%). Иногда отмечалось сочетание двух и более симптомов у одного больного, т. е. увеличивался риск угнетения перистальтики после ТУКЛ. Более выраженная симптоматика МЭДК появлялась после приема пищи, что следовало времени назначений в истории болезни.

Этим 39 (23,9±3,3%) пациентам проводилась медикаментозная коррекция, а 16 (9,8±2,2%) дополнительно назначали очистительную клизму.

Кроме того, без упоминания в истории болезни о симптоматике, характерной для МЭДК, 17 (10,4±2,3%) пациентам назначалась медикаментозная терапия (неостигмина метилсульфат, домперидон, метоклопрамида гидрохлорида моногидрат, слабительные препараты) для коррекции МЭДК. Из них 8 (4,9±1,7%) пациентам назначали очистительные клизмы.

Таким образом, у 64 (39,3±3,9%) пациентов еще до проведения ТУКЛ имели место умеренно вы-

Таблица 1
Частота клинической симптоматики нарушения моторной и эвакуаторной функций кишечника до и после ТУКЛ ($n = 163$)

Симптомы	До ТУКЛ		После ТУКЛ		p^*
	Абс	$p \pm m_p\%$	Абс	$p \pm m_p\%$	
Отрыжка	14	8,6±2,1	27	16,6±2,8	0,159
Запоры	16	9,8±2,2	63	38,7±3,8	0,021
Вздутие живота через 30–60 минут после еды	24	14,7±2,7	68	41,7±3,8	0,036
Приступообразные боли в животе	19	11,7±2,4	72	44,2±3,9	0,019
Итого МЭДК	39	23,9±3,3	89	54,6±3,9	0,026
Препараты, стимулирующие перистальтику	17	10,4±2,3	33	20,2±3,1	0,136
ВСЕГО	64	39,3±3,9	122	74,8±3,4	0,022

* p — достоверность различий показателей до и после проведения ТУКЛ

Таблица 2

Клиническая симптоматика ПОДК в исследуемых группах через 3 суток после ТУКЛ

Симптомы	I группа (n = 148)		II группа (n = 59)		p*
	Абс	p±m _p %	Абс	p±m _p %	
Отрыжка	32	21,6±3,2	3	5,1±2,8	0,044
Запоры	62	42,3±4,1	6	10,2±3,9	0,023
Вздутие живота через 30–60 минут после еды	64	43,2±4,1	5	8,5±3,5	0,020
Приступообразные боли в животе	69	46,6±4,1	4	6,8±3,1	0,017
ВСЕГО	91	61,5±4,0	9	15,3±4,6	0,011
Восстановление дефекации и отхождения газов (M±m сут)	4,3±0,4		2,4±0,2		0,031

*p — достоверность различий между группами.

раженные явления МЭДК. Вероятно, это было связано с угнетением моторной и эвакуаторной функций кишечника, развивающимся на фоне почечной колики уретеро-энтерального тормозного рефлекса.

После ТУКЛ частота клинической симптоматики, характерной для ПОДК, значительно возросла и достоверно превысила показатели до операции (табл.1). Только частота отрыжки и медикаментозная терапия МЭДК увеличились недостоверно ($p = 0,057$).

Достоверное увеличение клинической манифестации ПОДК после ТУКЛ свидетельствовало о перспективности дальнейшего исследования особенностей развития ПОДК и разработки мероприятий по их профилактике и коррекции.

При выполнении II этапа исследований мы провели сравнение клинической симптоматики и маркеров эндогенной интоксикации через 3 суток после операции и динамики АМППБС в послеоперационном периоде в зависимости от проведения ПБЗОВ (табл.2).

Сравнительный анализ клинической симптоматики ПОДК через 3 суток после ТУКЛ показал, что во II группе на фоне проведения ПБЗОВ, направленных на профилактику и коррекцию реализации патологических уретеро-энтерального и уретеро-илеоцекального рефлексов явления МЭДК развивались достоверно реже, чем в I, где целенаправленная профилактика и коррекция ПОДК и ИЦНК не проводилась.

Сравнительный анализ маркеров интоксикации до ТУКЛ показал, что в I и II группах содержание остаточного азота ($11,92 \pm 0,73$ ммоль/л и $12,56 \pm 0,61$ ммоль/л; $p = 0,152$); азотсодержащих соединений ($4,14 \pm 0,63$ ммоль/л и $4,61 \pm 0,57$ ммоль/л; $p = 0,120$); коэффициента $K_{ACC/OA}$ ($0,344 \pm 0,023$ и

$0,367 \pm 0,032$; $p = 0,172$), отражающего удельный вес азотсодержащих соединений в составе остаточного азота, достоверно не различались.

После ТУКЛ отмечалось увеличение исследуемых показателей в группах сравнения, более выраженное в I группе. Установлено, что через 3 суток после ТУКЛ в I группе, по сравнению с показателями во II, в достоверно большей степени возросло содержание остаточного азота ($18,49 \pm 0,68$ ммоль/л и $13,56 \pm 0,61$ ммоль/л; $p = 0,019$); азотсодержащих соединений ($9,88 \pm 0,73$ ммоль/л и $5,67 \pm 0,64$ ммоль/л; $p = 0,024$); коэффициента $K_{ACC/OA}$ ($0,543 \pm 0,044$ и $0,418 \pm 0,032$; $p = 0,044$), отражающего удельный вес азотсодержащих соединений в составе остаточного азота.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что при выполнении ПБЗОВ в достоверно меньшей степени в крови повышаются маркеры эндогенной интоксикации, что свидетельствует о патогенетической целесообразности их проведения.

Следующим этапом нашей работы было сравнение динамики количества больных, у которых в послеоперационном периоде отмечалось изменение АМППБС, а именно увеличение более чем на 15% расстояния между пупком и spina iliaca anterior superior dextra, т. е. в проекции на переднюю брюшную стенку илеоцекального отдела кишечника.

Установлено, что после ТУКЛ (табл.3) в течение 5 суток послеоперационного периода в I группе достоверно чаще выявлялось увеличение расстояния между пупком и spina iliaca anterior superior dextra более чем на 15%. Это свидетельствовало о том, что в I группе достоверно чаще отмечались явления ИЦНК.

Более того, у 6 ($4,1 \pm 1,6\%$) больных I группы, где профилактику и коррекцию ПОДК и ИЦНК не

Таблица 3

Сравнительный анализ частоты выявления увеличения расстояния между пупком и spina iliaca anterior superior dextra в исследуемых группах после ТУКЛ

Время после ТУКЛ	I группа (n = 148)		II группа (n = 59)		p*
	Абс	%	Абс	%	
1 сутки	36	24,3±3,5	5	8,5±3,5	0,041
2 сутки	67	45,3±4,1	12	20,3±5,2	0,034
3 сутки	96	64,9±3,9	7	11,9±4,2	0,014
4 сутки	82	55,4±4,1	3	5,1±2,8	0,013
5 сутки	63	42,6±4,1	—	—	0,012

*p — достоверность различий между группами.

проводили, даже после восстановления дефекации и отхождения газов изменения АМППБС свидетельствовали о сохранении ИЦНК.

Таким образом, полученные данные подтверждают целесообразность проведения мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию ПОДК и ИЦНК после ТУКЛ. При этом проведение ПБЗОВ патогенетически обосновано, поскольку обеспечивает быструю регрессию клинической симптоматики ПОДК и восстановление пассажа из подвздошной кишки в толстую.

Внедрение новых технологий позволило значительно снизить травматичность оперативных вмешательств, уменьшить частоту интраоперационных и послеоперационных осложнений.

ТУКЛ относится к оперативным пособиям с минимальной травматизацией расположенных рядом с мочеточником органов и тканей. Кроме мочеточника, в зоне проведения литотрипсии находящиеся за его пределами органы брюшинного пространства и брюшной полости, в том числе и кишечник, не травмируются. Иначе говоря, травматизация пищеварительного тракта и органов брюшной полости при ТУКЛ исключена [11,14,15].

В то же время зона литотрипсии в верхней, средней трети мочеточника и чашечно-лоханочная система являются очагом первичной патологической импульсации. Распространение этой патологической импульсации по проводящим путям сопровождается нарушением функционального состояния органов и систем, имеющих общие источники иннервации с первичным очагом патологической импульсации [11].

Учитывая общность иннервации пейсмекерных зон правого мочеточника, илеоцекального отдела кишечника, восходящего отдела ободочной кишки и других отделов пищеварительного тракта, был разработан способ профилактики и лечения нарушений моторной и эвакуационной функции кишечника после трансуретральной литотрипсии [11] и его модификация для расширения возможностей и повышения эффективности.

Применение ПБЗОВ после ТУКЛ справа позволило уменьшить частоту и интенсивность ПОДК, обеспечило профилактику и коррекцию ИЦНК в послеоперационном периоде.

Настоящее исследование можно считать одним из первых в своем роде, поэтому следует обратить внимание на обстоятельства, представляющие его основными недостатками. Во-первых, поскольку исследование проводилось частично ретроспективно, невозможно с абсолютной точностью определить, является ли локализация конкрементов в средней части правого мочеточника ведущей причиной осложнений. Нам представляется важным в данной работе обратить внимание именно на эту взаимосвязь, чтобы подготовить почву для дальнейших, более патогенетически обоснованных исследований, которые позволили бы разграничить и сгруппировать клинические случаи с учетом факторных комбинаций для изучаемого осложнения. Во-вторых, в настоящем исследовании не представляется возможным оценить роль стандартной фармакотерапии в комплексе про-

филактических мероприятий по отношению к ИЦНК в послеоперационном периоде. Этот недостаток указывает на необходимость дальнейших изысканий, которые позволили бы разрешить внутренние противоречия и определить место каждого из компонентов профилактики и/или коррекции в комплексном подходе. В дальнейшем при максимально возможном устранении описанных недостатков представляется целесообразным разделить анализ каждого из описанных этапов.

Вывод

Применение перманентных блокад зоны оперативного вмешательства обеспечивает уменьшение частоты развития послеоперационной функциональной илеоцекальной непроходимости кишечника после трансуретральной контактной литотрипсии.

1. Нечитайло М.Е. Сорбиклакт® как средство фармакологической коррекции послеоперационного пареза кишечника // Медицина неотложных состояний. 2019. Т.4(99). С.30-37. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.99.2019.173929>
2. Barbieux J., Hamy A., Talbot M. F. et al. Does enhanced recovery reduce postoperative ileus after colorectal surgery? // J Visc Surg. 2017. Vol.154(2). P.79-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2016.08.003>
3. Салехов С.А., Корабельников А.И., Утегалиев Т.К., Прошин А.В. Состояние васкуляризации подвздошной кишки на фоне моделирования внутрипросветной гипертензии, обусловленной транзитной ишемией миокарда // Вестник НовГУ. 2019. Т.1(113). С.19-22.
4. Venara A., Neunlist M., Slim K. et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention // Journal of Visceral Surgery. 2016. Vol.153(6). P.439-446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvisc Surg.2016.08.010>
5. Шолин И.Ю., Аветисян В.А., Эзугбая Б.С. и др. Применение инфузии лидокаина для анальгезии и профилактики пареза кишечника после обширных абдоминальных оперативных вмешательств // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2018. Т.12(2). С.107-112.
6. Вебер В.Р., Адилбеков Е.А., Салехова М.П. и др. Патогенетические особенности развития внутрипросветной гипертензии в кишечнике на фоне экспериментального кардиально-энтерального рефлекса // Вестник КРСУ. 2015. Т.15(11). С.42-44.
7. Salekhova M.P., Igimbayeva G.T., Salekhov S.A. et al. Pathogenetic substantiation of correction of functional intestinal disorders in posterior myocardial infarction // ISJ Theoretical & Applied Science. 2016. Vol.01(33). P.184-189. DOI: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2016.01.33.33>
8. Kane T.D., Tubog T.D., Schmidt J.R. The use of coffee to decrease the incidence of postoperative ileus: a systematic review and meta-analysis // J Perianesth Nurs. 2020. Vol.35(2). P.171-177.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2019.07.004>
9. Salekhov S.A., Korabelnykov A.I., Utegaliyev T.K. et al. Retroperitoneal permanent blockade after coronary artery bypass grafting for the correction funktsionalnyz bowel disorder // ISJ Theoretical & Applied Science. 2016. Vol.11(43). P.32-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2016.11.43.7>
10. Аббасов М.Г., Сулиманов Р.А. Патогенетическое обоснование роли трансуретральной литотрипсии в развитии послеоперационных нарушений функционального состояния кишечника // Вестник НовГУ. 2018. Т.5(111). С.17-19.
11. Патент на изобретение РФ №2702144. Способ профилактики и лечения нарушений моторной и эвакуационной функции кишечника после трансуретральной литотрипсии / С.А.Салехов, Р.А.Сулиманов, В.Н.Цыган и др. Заявл. 04.12.2018. Оpubл. 04.10.2019. Бюл. №28. 7 с.
12. Bagbanci S., Dadali M., Dadali Y. et al. Does a retropulsion prevention device equalize the surgical success of Ho: YAG

- laser and pneumatic lithotripters for upper ureteral stones? A prospective randomized study // *Urolithiasis*. 2017. Vol.45(5). P.473–479. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0930-5>
13. Yang C., Li S., Cui Y. Comparison of YAG laser lithotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy in treatment of ureteral calculi: a meta-analysis // *Urol Int*. 2017. Vol.98(4). P.373–381. DOI: <https://doi.org/10.1159/000452610>
 14. Zhang J.J., Rutherford J., Solomon M. et al. Numerical response surfaces of volume of ablation and retropulsion amplitude by settings of Ho: YAG laser lithotripter // *J Healthc Eng*. 2018. Vol.2018. Article ID: 8261801. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8261801>
 15. Becker B., Gross A. J., Netsch C. Ho: YAG laser lithotripsy: recent innovations // *Curr Opin Urol*. 2019. Vol.29 (2). P.103–107. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000573>
- References**
1. Nechitailo M. Ye. Sorbilact® kak sredstvo farmakologicheskoy korrektsii posleoperatsionnogo pareza kishechnika [Sorbilact® as a means of pharmacological correction of postoperative intestinal paresis]. *Medicina neotlognyx sostoyaniy — Emergency Medicine*, 2019, vol. 4(99), pp. 30–37. doi: 10.22141/2224-0586.4.99.2019.173929
 2. Barbieux J., Hamy A., Talbot M. F., Casa C., Mucci S., Lermite E., Venara A. Does enhanced recovery reduce postoperative ileus after colorectal surgery? *Journal of Visceral Surgery*, 2017, vol. 154(2), pp. 79–85. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2016.08.003
 3. Salekhov S. A., Korabelnikov A. I., Utegaliyev T. K., Proshin A. V. Sostoyaniye vaskulyarizatsii podvzdosh-noy kishki na fone modelirovaniya vnutripisvetnoy gipertenzii, obuslovlennoy tranzitnoy ishemiyey miokarda [The state of vascularization of the ileum against the background of modeling of intraluminal hypertension caused by transient myocardial ischemia]. *Vestnik NovSU*, 2019, vol. 1(113), pp. 19–22.
 4. Venara A., Neunlist M., Slim K., Barbieux J., Colas P.A., Hamy A., Meurette G. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *Journal of Visceral Surgery*, 2016, vol. 153(6), pp. 439–446. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2016.08.010
 5. Sholin I. Yu., Avetisyan V. A., Ezugbaya B. S., Zhikharev V. A., Koryachkin V. A., Felker E. Yu. Pri-meneniye infuzii lidokaina dlya analgezii i profi-laktiki pareza kishechnika posle obshirnykh abdomi-nal'nykh operativnykh vmeshatel'stv [The use of lidocaine infusion for analgesia and prevention of intestinal paresis after extensive abdominal surgery]. *Regionarnaya anesthesiya i lechenie ostroi boli — Regional Anesthesia and Treatment of Acute Pain*, 2018, vol. 12(2), pp. 107–112. doi: 10.18821/1993-6508-2018-12-2-107-112
 6. Weber V. R., Adilbekov E. A., Salekhova M. P., Utegaliyev T. K. Pa-togeneticheskiye osobennosti razvitiya vnutripisvetnoy gipertenzii v kishechnike na fone eksperimental'nogo kardial'no-enteral'nogo refleksa [Pathogenetic features of the development of intraluminal hypertension in the intestine against the background of an experimental cardiac-enteral reflex]. *Vestnik KRSU*, 2015, vol. 15(11), pp. 42–44.
 7. Salekhova M.P., Igimbayeva G.T., Salekhov S.A., Utegaliyev T.K., Kenzhebaev A.M. Pathogenetic substantiation of correction of functional intestinal disorders in posterior myocardial infarction. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 2016, vol. 01(33), pp. 184–189. doi: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2016.01.33.33>
 8. Kane T.D., Tubog T.D., Schmidt J.R. The Use of Coffee to Decrease the Incidence of Postoperative Ileus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Perianesth Nurs.*, 2020, vol. 35 (2), pp. 171–177.e1. doi: 10.1016/j.jopan.2019.07.004
 9. Salekhov S.A., Korabelnykov A.I., Utegaliyev T.K., Nurmukhambetova B.R., Salekhova M.P. Retroperitoneal permanent blockade after coronary artery bypass grafting for the correction funktsionalnyx bowel disorder. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 2016, vol. 11(43), pp. 32–36. doi: <http://dx.doi.org/10.15863/TAS.2016.11.43.7>
 10. Abbasov M.G., Sulimanov R.A. Patogeneticheskoye obosnovaniye roli transuretral'noy litotripsii v razvitiy posleoperatsionnykh narusheniy funktsio-nal'nogo sostoyaniya kishechnika [Pathogenetic substantiation of the role of transurethral lithotripsy in the development of postoperative disorders of the functional state of the intestine]. *Vestnik NovSU*, 2018, vol. 5(111), pp. 17–19.
 11. Salekhov S. A., Sulimanov R. A., Tsygan V. N., Korabelnikov A. I., Dergunov A. V., Abbasov M. G., Proshin A. V., Gaidukov S. N., Suleymanov R. R., Korabelnikova I. A., Akmeshev M. M. Sposob pro-filaktiki i lecheniya narusheniy motornoy i evakua-tsiionnoy funktsii kishechnika posle transuretral'-noy litotripsii [Method for the prevention and treatment of disorders of motor and evacuation function of the intestine after transurethral lithotripsy]. Patent RF, no. 2702144, 2019.
 12. Bagbanci S., Dadali M., Dadali Y., Emir L., Gorgulu O., Karabulut A. Does a retropulsion prevention device equalize the surgical success of Ho: YAG laser and pneumatic lithotripters for upper ureteral stones? A prospective randomized study. *Urolithiasis*, 2017, vol. 45(5), pp. 473–479. doi: 10.1007/s00240-016-0930-5
 13. Yang C., Li S., Cui Y. Comparison of YAG Laser Lithotripsy and Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Treatment of Ureteral Calculi: A Meta-Analysis. *Urol Int.*, 2017, vol. 98(4), pp. 373–381. doi: 10.1159/000452610
 14. Zhang J. J., Rutherford J., Solomon M., Cheng B., Xuan J.R., Gong J., Yu H., Xia MLD, Yang X., Hasenberg T., Curran S. Numerical Response Surfaces of Volume of Ablation and Retropulsion Amplitude by Settings of Ho: YAG Laser Lithotripter. *J Healthc Eng.*, 2018, vol. 2018, art. 8261801. doi: 10.1155/2018/8261801
 15. Becker B., Gross A. J., Netsch C. Ho: YAG laser lithotripsy: recent innovations. *Curr Opin Urol.*, 2019, vol. 29(2), pp. 103–107. doi: 10.1097/MOU.0000000000000573

ИТОГИ ИЗУЧЕНИЯ НЕРВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПОД ВЛИЯНИЕМ НАДВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭТАНОЛОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**Е.И.Случанко, Н.В.Цветкова, М.С.Бегун****RESULTS OF STUDYING THE NEURO-REFLEX REGULATION OF THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE SMALL INTESTINE UNDER THE INFLUENCE OF OVER-VENOUS LASER BLOOD IRRADIATION IN COMPLEX TREATMENT OF THE EXPERIMENTAL ETHANOL INTOXICATION****Ye.I.Sluchanko, N.V.Tsvetkova, M.S.Begun***Псковский государственный университет, evgenija-sluchanko@rambler.ru*

Цель данной работы — изучить особенности нервно-рефлекторной регуляции морфофункционального состояния тонкой кишки под влиянием надвенозного лазерного облучения крови в комплексном лечении экспериментальной этаноловой интоксикации. Работа посвящена фундаментальным медико-биологическим исследованиям, позволяющим понять значение лазерной стимуляции в комплексном лечении этаноловой интоксикации. Экспериментальное патогенетически обоснованное применение лазерной стимуляции инициирует активацию адаптационных процессов в нейромедиаторных структурах и способствует повышению активности ферментов аэробного цикла в мышечной оболочке тонкой кишки. Полученные в ходе экспериментальных исследований результаты, согласно целостности патогенетической концепции этаноловой интоксикации, позволяют дифференцированно подходить к применению надвенозного лазерного облучения крови в комплексном лечении этой патологии. Значимость рассматриваемой патологии определяет актуальность и необходимость проведения экспериментальных и клинических исследований.

Ключевые слова: *нервно-рефлекторная регуляция, надвенозное лазерное облучение крови, этаноловая интоксикация*

Для цитирования: Случанко Е.И., Цветкова Н.В., Бегун М.С. Итоги изучения нервно-рефлекторной регуляции морфофункционального состояния тонкой кишки под влиянием надвенозного лазерного облучения крови в комплексном лечении экспериментальной этаноловой интоксикации // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С. 17-20. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).17-20](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).17-20)

The aim of this work is to study the features of neuro-reflex regulation of the morphofunctional state of the small intestine under the influence of over-venous laser blood irradiation in a complex treatment of experimental ethanol intoxication. The work is devoted to fundamental medical and biological research which allows us to understand the significance of laser stimulation in the complex treatment of ethanol intoxication. Experimental pathogenetically substantiated use of laser stimulation initiates the activation of adaptive processes in neurotransmitter structures and increases the activity of aerobic cycle enzymes in the muscular membrane of the small intestine. The results obtained in the course of the experimental studies, according to the integrity of the pathogenetic concept of ethanol intoxication, allow a differentiated approach to the use of over-venous laser irradiation of blood in the complex treatment of this pathology. The significance of the pathology under consideration determines the relevance and necessity of conducting experimental and clinical studies.

Keywords: *neuro-reflex regulation, transvenous laser irradiation of blood, ethanol intoxication*

For citation: Sluchanko Ye.I., Tsvetkova N.V., Begun M.S. Results of studying the neuroreflex regulation of the morphofunctional state of the small intestine under the influence of over-venous laser blood irradiation in complex treatment of the experimental ethanol intoxication // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.17-20. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).17-20](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).17-20)

Актуальность

Алкоголизм в Российской Федерации — одна из важнейших медико-социальных проблем. Широкая распространенность этаноловой интоксикации (ЭИ) определяет её медико-социальную значимость как важнейшего фактора высокой инвалидизации и смертности в мире [1-7]. Масштаб рассматриваемой патологии определяет актуальность и необходимость проведения исследований, предмет которых — разра-

ботка инновационных методов патогенетического воздействия в комплексном лечении ЭИ. В настоящее время наиболее перспективным направлением в комплексном лечении ЭИ является применение инновационных лазерных технологий.

Цель работы — изучить влияние надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК) на функциональную активность нейромедиаторных систем и ферментов энергетического метаболизма тонкой кишки в комплексном лечении ЭИ.

Материалы и методы

Модель ЭИ у крыс линии Вистар (90) создавали по методике К.В.Шельгина и соавт. [8] введением ежедневно интрагастрально 40% р-ра этанола из расчета 4г/кг/сут массы в течение 5 сут. В качестве экспериментальных животных были выбраны половозрелые крысы обоего пола массой тела 220-250 г.

Распределение экспериментального материала по сериям опытов и срокам наблюдений представлено в таблице.

Основные характеристики экспериментального материала ($n = 90$)

Серия	Характер опытов	Сроки наблюдений (сут)			Кол-во животных
		1	2	3	
	Контроль				10
I	Этаноловая интоксикация	7	7	6	20
II	Этаноловая интоксикация + лечение	10	10	10	30
III	Этаноловая интоксикация + лечение + НЛОК	10	10	10	30

Во второй серии экспериментов изучался характер изменений показателей активности нейромедиаторных процессов и ферментов энергетического метаболизма тонкой кишки у животных с ЭИ ($n = 30$) под влиянием традиционных методов лечения. Сразу после постановки модели ЭИ и в течение 5 сут животным II серии опытов проводили адекватную компенсацию обменных, водно-электролитных, гемодинамических нарушений, включающих в себя достаточную инфузионно-детоксикационную терапию (водно-электролитные растворы, гемодез из расчета 7 г/кг в течение суток внутривенно через хвостовую вену).

С целью биоэнергетической активации в комплексном лечении ЭИ проводили курс НЛОК с помощью гелий-неонового лазера ЛГ-79-1 с длиной волны 633 нм при мощности на выходе световода 2мВт, экспозицией 20 мин на область проекции бедренной вены и наружной яремной вены. Для выявления адренергических волокон применяли метод инкубации с глиоксиловой кислотой [9] в модификации Е.И.Случанко [10], холинергических волокон — метод Карновского—Рутс [11]. Плотность адрен- и холинергических сплетений определяли методом Р.А.Стропуса [12]. Гистоэнзиматический профиль тонкой кишки оценивали с помощью комплекса гистохимических методов исследования. Определяли активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГЛ-6-ФДГ) по Гомори, восстановленной формы никотинамиддинуклеотида (НАД-Н) — по Пирсу, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в мышечных элементах тонкой кишки животных определяли методом L.Rubenstein. Активность катехоламинов в адренергических и ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в холинергических нервных сплетениях и ферментов энергетического метаболизма тонкой кишки оценивали цитофлюориметрическим методом на микроскопе ЛЮМАМ И-2 с фотометрической насадкой ФМЭЛ-1А. Весь полученный цифровой материал был подвергнут статистической компьютерной обработке с использованием программ Statgraph.

Результаты исследования

ЭИ приводит к развитию прогрессирующей функциональной парасимпатической денервации межмышечного нервного сплетения тонкой кишки. В адренергических нервных сплетениях мышечной оболочки тонкой кишки происходили изменения, функционально проявляющиеся повышением в них интенсивности флюоресценции катехоламинов и увеличением показателей плотности сплетений названных волокон. Установлено, что НЛОК способствует более раннему проявлению компенсаторно-восстановительных процессов в адрен- и холинергических нервных структурах межмышечного сплетения тонкой кишки (рис.1,2). Ярко выраженная акти-

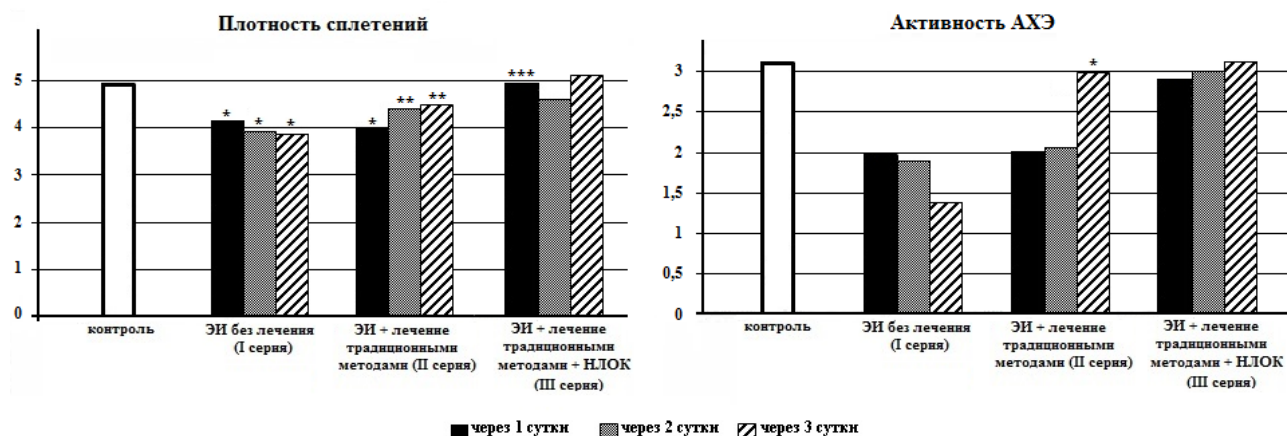


Рис.1. Влияние НЛОК на динамику показателей холинергической оболочки тонкой кишки у животных с этаноловой интоксикацией. * достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$); ** достоверны по отношению к показателям животных первой серии ($p < 0,05$); *** достоверны по отношению к показателям животных второй серии ($p < 0,05$)

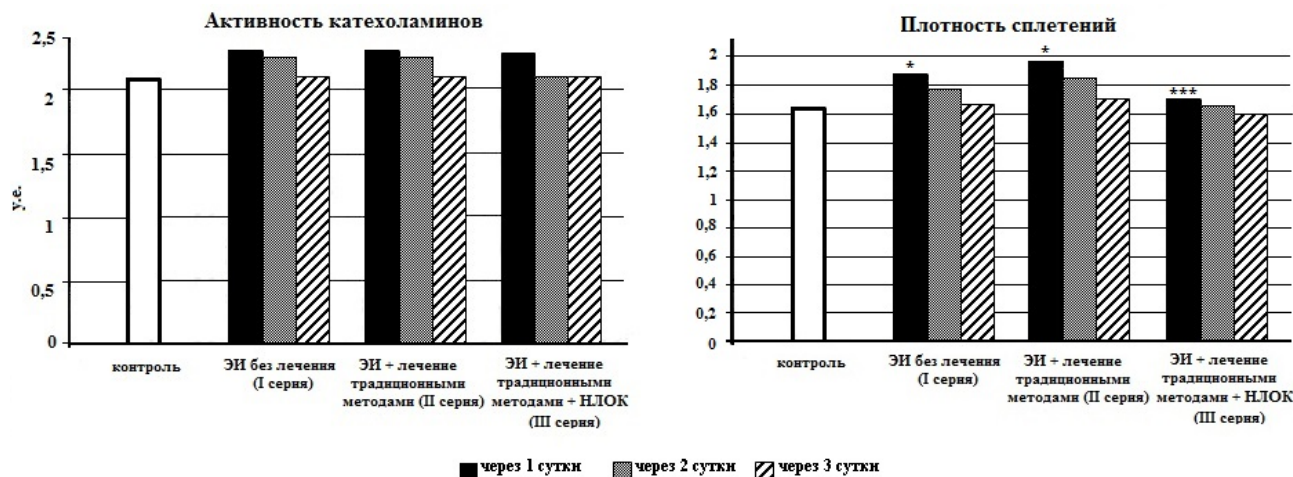


Рис.2. Влияние НЛОК на динамику показателей адренергической нейромедиации в мышечной оболочке тонкой кишки у животных с этаноловой интоксикацией. * достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$); *** достоверны по отношению к показателям животных второй серии ($p < 0,05$)

вазия холинергической нейромедиации в межмышечном нервном сплетении тонкой кишки животных под влиянием НЛОК проявлялась в показателях активности АХЭ и плотности холинергических сплетений мышечной оболочки названного отдела кишечника уже на 3 сутки после лечения.

Анализ полученных данных свидетельствует о быстро наступающих сдвигах энергетического метаболизма в ткани тонкой кишки животных с ЭИ. Это проявляется в резком уменьшении активности ведущих ферментов аэробного и анаэробного дыхания в мышечной оболочке тонкой кишки этих животных по сравнению с исходными контрольными показателями, полученными у неалкоголизованных крыс (рис.3).

Применение НЛОК у животных в комплексном лечении ЭИ приводит к активизации внутриклеточных окислительно-восстановительных про-

цессов в ткани тонкой кишки, что является показателем «энергетического благополучия» этого органа (рис.4). Такое усиление активности ферментов аэробного цикла в мышечной оболочке тонкой кишки животных III серии опытов, вероятно, может свидетельствовать о дополнительном включении в процессы компенсации и адаптации энергетического обмена механизма тканевого окисления под влиянием НЛОК.

Заключение

Таким образом, применение НЛОК в комплексном лечении ЭИ способствует более раннему проявлению адаптационных процессов в адрен- и холинергических нервных структурах тонкой кишки животных и повышению активности ферментов аэробного цикла в мышечной оболочке названного отдела кишечника.

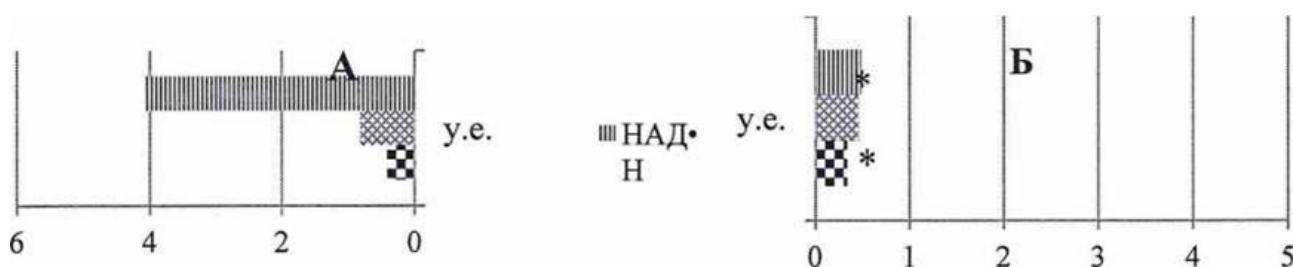


Рис.3. Активность ферментов в мышечной оболочке тонкой кишки у крыс I серии опытов. А — контроль; Б — у животных I серии опытов через 3 суток после эксперимента. * достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05$).

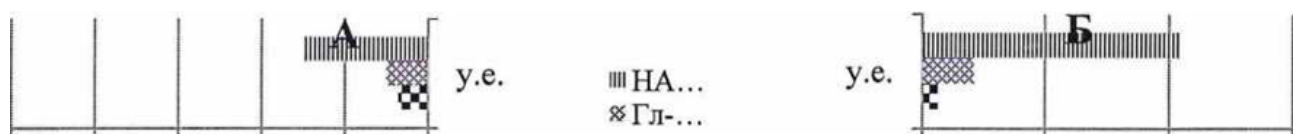


Рис.4. Активность ферментов в мышечной оболочке тонкой кишки у животных II и III серии опытов. А — у животных II серии опытов через 3 суток после эксперимента; Б — у животных III серии опытов через 3 суток после эксперимента. ** достоверны по отношению к показателям животных первой серии ($p < 0,05$) *** достоверны по отношению к показателям животных второй серии ($p < 0,05$)

1. Гофман А.Г., Меликсетян А.С. Ремиссии у больных алкоголизмом // Душевное здоровье населения на границе Европы и Азии: Мат. VI Междунар. науч. конф. Оренбург: Типография «Южный Урал», 2016. С.191.
2. Gatiatulina E.R., Popova E.V., Nikonorov A.A. et al. Evaluation of tissue metal and trace element content in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease using ICP-DRC-MS // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2017. Vol.39. P.91-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.08.007>
3. Меликсетян А.С. Причины рецидивов при алкоголизме // Актуальные проблемы психиатрии и психотерапии: Мат. науч. конф. Тула, 13-15 октября 2016 г. Тула: Изд-во ТулГУ, 2016. С.2.
4. Немцов А.В., Шелыгин К.В. Самоубийства и потребление алкоголя в России в 1959-2014 годах // Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее. Сб. мат. VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии Уфа, 18-20 мая 2016 г. М., 2016. С.232.
5. Rangaswamy M., Porjesz B., Chorlian D.B. et al. Beta power in the EEG of alcoholics // Biol. Psychiatry. 2002. Vol.52(8). P.831-842. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01362-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01362-8)
6. O'Shea R.S., Dasarthy S., McCullough A.J. et al. Alcoholic liver disease. AASLD Practice guidelines // Hepatology. 2010. Vol.51. №1. P.307-328. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23258>
7. Le Berre A.P., Rauchs G., La Joie R. et al. Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism // Psychiatry Res. 2013. Vol. 30(3). P.202-209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.009>
8. Шелыгин К.В., Кирпич И.А., Леонтьев В.Е., Соловьев А.Г. Использование животных в токсикологическом эксперименте: методические рекомендации / Под ред. П.И.Сидорова. Архангельск: Изд-во Северного гос. мед. ун-та, 2002. 19 с.
9. Швалев В.Н. Возрастные изменения регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы и значение синтазы оксида азота в норме и при патологии // Кардиология. 2007. Т.47. №5. С.67-72.
10. Случанко Е.И. Влияние надвечного лазерного облучения крови на компенсаторные механизмы тонкой кишки в условиях экспериментальной этаноловой интоксикации. Псков: ПсковГУ, 2017. 116 с.
11. Karnovsky M., Roots L. A «direct-coloring» thiocholin technique for cholinesterases // The journal of histochemistry and cytochemistry. 1964. Vol.12. №3. P.219-221. DOI: <https://doi.org/10.1016/10.1177/12.3.219>
12. Стропус Р.А., Тамашкаускас К.А., Якубаускайте Б.Б. Применение точечного метода для количественного изучения нервных структур // Общие закономерности морфогенеза и регенерации: тезисы докл. 2-й науч. конф. Каунас, 2-3 ноября 1976 г. Каунас, 1976. С.68.
- of Europe and Asia”]. Orenburg, Yuzhnyy Ural Publ., 2016, p. 191.
2. Gatiatulina E.R., Popova E.V., Nikonorov A.A., et al. Evaluation of tissue metal and trace element content in a rat model of non-alcoholic fatty liver disease using ICP-DRC-MS. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 2017, vol. 39, pp. 91–99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2016.08.007>
3. Meliksetyan A.C. Prichiny recidivov pri alkogolizme [Causes of relapses in alcoholism]. Aktuap"nye problemy psikiatrii i psihoterapii: materialy nauchnoj konferencii [Proc. Scien. Conf.: Actual problems of psychiatry and psychotherapy]. Tula, TulGU Publ., 2016, p. 2.
4. Nemtsov A.V., Shelygin K.V. Samoubijstva i potreblenie alkogolya v Rossii v 1959-2014 godah [Suicide and alcohol consumption in Russia in 1959-2014]. Materialy VI Nacional'nogo kongressa po social'noj psikiatrii i narkologii [Collection of materials of the VI National Congress on Social Psychiatry and Narcology: Public mental health: present and future], Ufa, 2016; M., 2016. p. 232.
5. Rangaswamy M., Porjesz B., Chorlian D. B., et al. Rangaswamy M. Beta power in the EEG of alcoholics. Biol. Psychiatry, 2002, vol. 52, pp. 831–842. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01362-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01362-8)
6. O'Shea R. S., Dasarthy S., McCullough A. J., et al. Alcoholic liver disease. AASLD Practice guidelines. Hepatology, 2010, vol. 51, no. 1, pp. 307–328. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23258>
7. Le Berre A. P., Rauchs G., La Joie R., et al. Readiness to change and brain damage in patients with chronic alcoholism. Psychiatry Res., 2013, vol. 30(3), pp. 202–209. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.03.009>
8. Shelygin K.V., Kirpich I.A., Leontiev V.E., Soloviev A.G. Ispol'zovanie zhivotnyh v toksikologicheskom eksperimente: metodicheskie rekomendacii [The use of animals in a toxicological experiment: guidelines]. Ed. P.I.Sidorov. Arkhangel'sk, Northern State Medical University Publ., 2002, 19 p.
9. Shvalev V. N. Vozrastnye izmeneniya regul'yatornyh mekhanizmov serdechno-sosudistoj sistemy i znachenie sintazy oksida azota v norme i pri patologii [Age-related changes in the regulatory mechanisms of the cardiovascular system and the significance of nitric oxide synthase in normal and pathological conditions]. Kardiologiya — Cardiology, 2007, vol. 47, no.5, pp.67-72.
10. Sluchanko E. I. Vliyanie nadvennogo lazernogo oblucheniya krovi na kompensatornye mekhanizmy tonkoj kishki v usloviyah eksperimental'noj etanolovoj intoksikacii [Influence of supravenuous laser blood irradiation on the compensatory mechanisms of the small intestine under conditions of experimental ethanol intoxication]. Pskov, Pskovskij State University, 2017, 116 p.
11. Karnovsky M. A., Roots L. A. “Direct-coloring” thiocholin technique for cholinesterases. The journal of histochemistry and cytochemistry, 1964, vol. 12, no. 3, pp. 219–221. doi: <https://doi.org/10.1016/10.1177/12.3.219>
12. Stropus P. A., Tamaskauskas K. A., Yakubauskaite B. B. Primenenie tochechnogo metoda dlya kolichestvennogo izucheniya nervnyh struktur [Application of the point method for the quantitative study of nervous structures]. Obshchie zakonomernosti morfogeneza i regeneracii: tezisy dokl. 2-oj nauch. konf. [Abstr. 2nd Scien. Conf.: General patterns of morphogenesis and regeneration]. Kaunas, 1976, p. 68.

References

1. Gofman A.G., Meliksetyan A.S. Remissii u bol'nyh alkogolizmom [Remissions in patients with alcoholism]. Dushevnoe zdorov'e naseleniya na granice Evropy i Azii: materialy VI mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii [Proc. 6th Int. Scien. Conf. “Mental health of the population on the border

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ



УДК 616.314.17-008.1-092.9

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).21-25](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).21-25)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПАРОДОНТЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

А.Е.Брусенцова*, Ю.Д.Ляшев*, Н.В.Цыган****, М.А.Затолокина*, Е.В.Антопольская*, А.В.Солин****

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PERIODONTIUM OF RATS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND CHRONIC PAIN SYNDROME

A.E.Brusentsova*, Yu.D.Lyashev*, N.V.Tsygan****, M.A.Zatolokina*, E.V.Antopolskaya*, A.V.Solin****

*Курский государственный медицинский университет, brusentsovaanna81@yandex.ru**Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, 77tn77@gmail.com

***Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

****Белгородский государственный национальный исследовательский университет, medps@yandex.ru

Несмотря на достигнутые в профилактике и лечении успехи, пародонтит по-прежнему остается одной из основных проблем современной стоматологии. В последние годы значительно вырос интерес исследователей к изучению механизмов развития хронических болевых синдромов и их влияния на течение различных форм патологии, в том числе пародонтита, учитывая его высокую распространенность в обществе. Хронический болевой синдром моделировали двусторонней перевязкой седалищных нервов, а экспериментальный пародонтит — по методу, предложенному А.И.Воложиным и С.И.Виноградовой (1990). Животных выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки после моделирования экспериментального пародонтита. Показано, что моделирование пародонтита сопровождается развитием отека всех слоев пародонта, наличием воспалительных инфильтратов, дистрофическими изменениями клеток эпителия, склерозированием сосудов, постепенным развитием новообразованной соединительной ткани на протяжении 7-21 суток эксперимента. Установлены следующие особенности развития экспериментального пародонтита у крыс с предварительно сформированным хроническим болевым синдромом по сравнению с группой с экспериментальным пародонтитом: более выражены отек и дистрофические изменения клеток, достоверно выше относительный объем воспалительных инфильтратов, ниже — относительный объем новообразованной соединительной ткани. Результаты исследования позволяют сделать вывод об усилении инфильтративных процессов и торможении регенерации в пародонте у животных с экспериментальным пародонтитом и хроническим болевым синдромом.

Ключевые слова: пародонтит, хронический болевой синдром, дистрофия клеток, инфильтрат, регенерация

Для цитирования: Брусенцова А.Е., Ляшев Ю.Д., Цыган Н.В., Затолокина М.А., Антопольская Е.В., Солин А.В. Морфологические изменения в пародонте крыс с экспериментальным пародонтитом и хроническим болевым синдромом // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.21-25. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).21-25](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).21-25)

Despite the achieved success in the prevention and treatment of periodontitis, it remains one of the main problems of modern dentistry. The interest of researchers in the study of the mechanisms of chronic pain syndromes development and their influence on the course of various forms of pathology has grown significantly in recent years. It is of interest to study the effect of chronic pain on the periodontitis development due to its high prevalence in society. Chronic pain syndrome was modeled by bilateral ligation of the sciatic nerves, and experimental periodontitis — according to the method proposed by Volozhin A.I. and Vinogradova S.I. (1990). The animals were removed from the experiment on the 7th, 14th, and 21st days after modeling experimental periodontitis. It has been shown that the modeling of periodontitis is accompanied by the development of edema of all layers of the periodontium, the presence of inflammatory infiltrates, dystrophic changes in epithelial cells, vascular sclerosis, gradual development of newly formed connective tissue over 7-21 days of the experiment. The following peculiarities of the experimental periodontitis development in rats with preliminary formed chronic pain syndrome were established compared to the experimental periodontitis group: edema, dystrophic changes in cells were more pronounced, the relative volume of inflammatory infiltrates was significantly higher, and the relative volume of newly formed connective tissue was lower. The results of the study allow us to conclude that there is an increase in infiltrative processes and inhibition of regeneration in the periodontium in animals with experimental periodontitis and chronic pain syndrome.

Keywords: periodontitis, chronic pain syndrome, cell dystrophy, infiltrate, regeneration

For citation: Brusentsova A.E., Lyashev Yu.D., Tsygan N.V., Zatolokina M.A., Antopolskaya E.V., Solin A.V. Morphological changes in the periodontium of rats with experimental periodontitis and chronic pain syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.21-25. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).21-25](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).21-25)

Введение

Хроническая боль по-прежнему остается значимой медико-социальной проблемой, и ее распространенность среди населения составляет 30-50% [1]. Интенсивная хроническая боль значительно ухудшает качество жизни пациентов, вызывает нарушения психического и физического здоровья человека [2,3]. При хроническом болевом синдроме (ХБС) нарушаются регуляторно-адаптивные способности организма в целом, а также различных органов и систем, что подтверждается результатами исследования пациентов с периодонтитом [4]. Не вызывает сомнения значительное влияние ХБС на течение острых и хронических заболеваний, однако выяснение особенностей их развития при наличии хронической боли требует специального исследования.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в профилактике и лечении, хронический пародонтит и в настоящее время остается одним из наиболее распространенных заболеваний оро-фасциальной области, ухудшающим качество жизни пациентов [5,6], частота которого в возрастной группе 40-50 лет достигает 50% [7]. В медицинской практике у лиц средней и старшей возрастной групп часто наблюдается сочетание ХБС различной этиологии и хронического пародонтита. В этой связи изучение особенностей развития пародонтита на фоне ХБС будет способствовать как более глубокому пониманию патогенетических механизмов пародонтита, так и разработке патогенетически обоснованного лечения пациентов с такой патологией.

Цель работы — изучение особенностей морфологических изменений тканей при экспериментальном пародонтите на фоне ХБС.

Методика исследования

Работа выполнена на 116 крысах-самцах Вистар ($n = 116$) массой 180-220 г. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях при свободном доступе к пище и воде. Эксперименты выполнены с соблюдением положений Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС по охране животных, используемых в научных целях, и правил надлежащей лабораторной практики (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.). Проведение исследования одобрено региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (Протокол заседания секции доклинических исследований РЭК №2 от 19.10.2020 г.).

Экспериментальные животные были разделены на 6 групп:

- 1) интактные животные ($n = 8$);
- 2) крысы с ХБС ($n = 18$, по 6 на каждый срок эксперимента);
- 3) ложнооперированные крысы ($n = 18$, по 6 на каждый срок эксперимента),
- 4) крысы с экспериментальным пародонтитом (ЭП) ($n = 24$, по 8 на каждый срок эксперимента),
- 5) ложнооперированные животные с ЭП ($n = 24$, по 8 на каждый срок эксперимента),
- 6) крысы с ХБС и ЭП ($n = 24$, по 8 на каждый срок эксперимента).

В асептических условиях под хлоралгидратным наркозом (доза 400 мг/кг внутривенно) экспериментальным животным моделировали ХБС путем двусторонней перевязки седалищных нервов на уровне средней части бедра [8]. Через 2 недели операционная рана заживала, и животных использовали в дальнейших экспериментах. Ложнооперированным животным выполняли аналогичную операцию без перевязки седалищных нервов. Ложнооперированных крыс и животных с ХБС выводили из эксперимента через 5, 6 и 7 нед после проведения операции. Выбор указанных сроков обусловлен протоколом эксперимента по изучению течения ЭП у крыс с ХБС.

ЭП моделировали по методу, предложенному А.И. Воложиным и С.И. Виноградовой [9]. Под наркозом накладывали нить из шовного материала в виде восьмерки на резцы нижней челюсти с последующим погружением лигатуры в зубодесневой желобок и ее фиксацией дополнительными узлами. Нить оставляли на 14 дней, а затем удаляли. Крыс выводили из эксперимента на 7, 14 и 21-е сутки после снятия нити перидозировкой хлоралгидратного наркоза.

Ложнооперированным крысам и животным с ХБС моделировали ЭП через 2 недели после выполнения соответствующей операции, т. е. схема эксперимента была следующей: моделирование ХБС или ложная операция, далее, спустя 2 недели — моделирование ЭП (в течение 2 недель), а затем, через 7, 14 или 21 день после окончания формирования ЭП — выведение животных из эксперимента (общая продолжительность эксперимента — 5, 6 или 7 недель после моделирования ХБС или ложной операции).

После выведения животных из эксперимента необходимый для исследования биоматериал (фрагмент нижней челюсти) фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике и изготавливали срезы толщиной 7-8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван-Гизона. Световую микроскопию проводили на микроскопе Nikon Eclipse Ni с использованием программного обеспечения NIS Elements AR. Рассчитывали следующие относительные показатели в процентах: плотность сосудов в сосочковом слое десны, площадь инфилтратов, площадь новообразованной волокнистой соединительной ткани (ткань без признаков деградации).

При статистической обработке полученных результатов нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка, а гомогенность дисперсий — по критерию Левена. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна—Уитни. Применение непараметрической статистики было связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Материал представлен как медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q2) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Структурная организация пародонта у ложнооперированных животных и животных с ХБС была не нарушена и не имела достоверных морфологических отличий от группы интактных животных.

На 7-21 сутки после окончания моделирования ЭП установлены следующие изменения тканей пародонта: отек всех слоев пародонта, дистрофические изменения клеток эпителия, преимущественно гидропическая дистрофия, отмечается акантоз эпителия. Определяются многочисленные инфильтраты, состоящие преимущественно из нейтрофилов (рис.1), медиана площади которых составляет от 47% (7 сутки) до 29% (21 сутки) (см. табл.). Сосудистые изменения проявляются уменьшением площади сосудистого русла по сравнению с интактной группой (6,5%). В субэпителиальных слоях на протяжении эксперимента развивается волокнистая соединительная ткань, которая составляет от 24% на 7 сутки до 55,5% на 21 сутки. Сосуды надкостницы склерозированы.

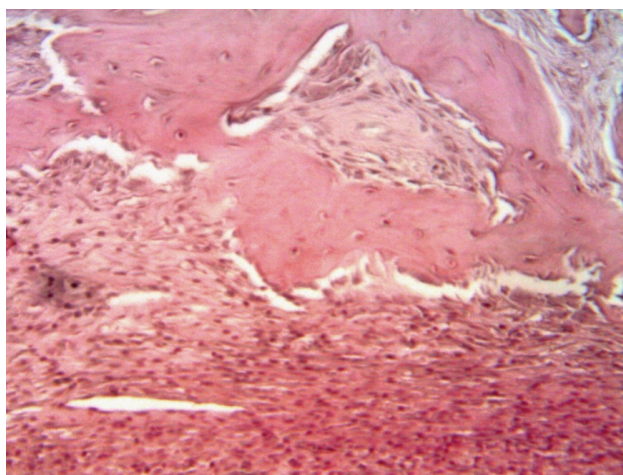


Рис.1. Пародонт крысы с экспериментальным пародонти-
том. 14 сутки. Периодонтальная соединительная ткань
инфильтрирована лейкоцитами, выражены признаки ин-
терстициального отека. $\times 400$. Окраска гематоксилин+ зо-
ин

У ложнооперированных крыс с ЭП гистологи-
ческие изменения в пародонте не отличались от ана-
логичных нарушений у животных с ЭП на всем про-
тяжении эксперимента.

У крыс с ЭП и ХБС на 7-21 сутки после снятия
нити установлено, что изменения тканей более выра-
жены по сравнению с животными с ЭП: отек всех сло-
ев пародонта, дистрофические изменения клеток эпи-
телиа, преимущественно гидропическая дистрофия,
иногда встречаются клетки с баллонной дистрофией,
отмечается акантоз эпителия. Однако на 7 сутки отно-
сительные площади, занимаемые воспалительными
инфильтратами, волокнистой соединительной тканью,
не отличаются статистически достоверно от аналогич-
ных показателей в группе ЭП и ХБС. На 14-21 сутки
эксперимента у животных с ЭП и ХБС площадь, зани-
маемая скоплениями нейтрофилов, как в эпителии, так
и в субэпителиальных слоях больше на 21,9-27,6% ($p < 0,05$) по сравнению с группой ЭП (рис.2). Волокнистая
соединительная ткань заполняет менее половины пло-
щади среза ($p < 0,05$ по сравнению с группой ЭП).

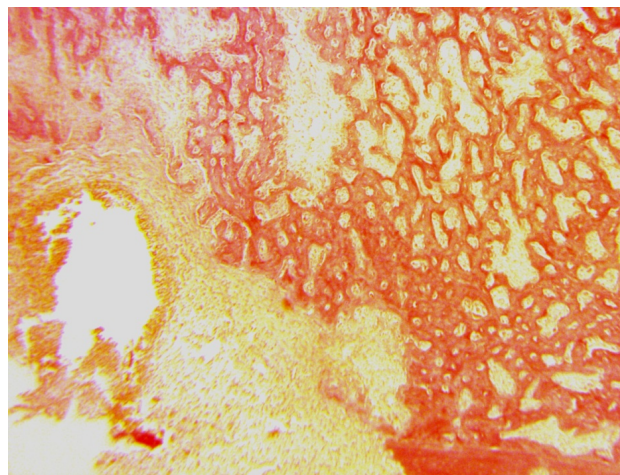


Рис.2. Пародонт крысы из группы ЭП и ХБС. Обширные ло-
кальные инфильтраты клеток воспалительного ряда, распо-
ложенные в периодонтальной щели. В соединительной ткани
пародонта наблюдаются хорошо выраженные признаки ин-
терстициального отека. $\times 400$. Окраска по методу Ван Гизона

Морфологические показатели у крыс с ЭП, ложнооперированных крыс с ЭП,
крыс с ЭП на фоне хронического болевого синдрома

Группа \ Показатель	Срок эксперимента	Относительная площадь сосудов в сосочковом слое десны, %	Относительная площадь инфильтратов в десне, %	Относительная площадь волокнистой соединительной ткани в десне, %
Экспериментальный пародонтит	7 сутки	6,5[5,5; 7,0]	47,0[44,0; 51,5]	24,0[22,5; 27,5]
	14 сутки	6,0[5,5; 7,0]	36,5[30,5; 40,5]	39,0[33,5; 46,5]
	21 сутки	6,0[5,0; 7,0]	29,0[24,0; 31,0]	55,5[52,0; 61,0]
Экспериментальный пародонтит у ложнооперированных крыс	7 сутки	6,0[5,0; 7,0]	47,5[42,5; 50,5]	24,0[22,0; 26,0]
	14 сутки	6,0[6,0; 7,0]	32,5[30,0; 38,5]	40,0[38,5; 42,0]
	21 сутки	6,0[5,5; 7,0]	33,5[28,5; 37,0]	59,5[57,5; 61,5]
Экспериментальный пародонтит у крыс с ХБС	7 сутки	5,5[5,0; 6,5]	50,5[47,0; 55,5]	27,0[25,5; 32,0]
	14 сутки	5,0[4,0; 5,0]	44,5[41,0; 48,0]*	31,5[29,5; 34,5]*
	21 сутки	7,0[6,0; 8,0]	37,0[35,5; 39,5]*	43,0[40,0; 45,5]*

Примечание: $p < 0,05$ по сравнению с группой экспериментальный пародонтит

Полученные результаты показывают, что развитие ЭП на фоне предварительно сформированного ХБС имеет следующие особенности: увеличение относительной площади инфильтратов, уменьшение относительной площади новообразованной волокнистой соединительной ткани на 14 и 21 сутки эксперимента по сравнению с группой ЭП. Также в группе ЭП и ХБС более выражены дистрофические изменения эпителия и отек эпителия и субэпителиальных тканей.

В работе не установлено нарушений структуры ткани пародонта у крыс с ХБС. Это объясняется, по нашему мнению, развитием адаптивных процессов в организме при хронической боли. В частности, показано, что при стрессе, в том числе и болевом, наблюдается синтез нейроактивных стероидов, метаболиты которых способны снижать повреждающее действие глюкокортикоидов [10].

Полученные в работе результаты подтверждают данные литературы о характере морфологических изменений в пародонте при ЭП [7,11]. Морфологические особенности развития пародонтита у животных с предварительно сформированным ХБС обусловлены нарушением продукции биологически активных веществ под влиянием хронической боли. Ранее установлено увеличение секреции инсулиноподобных (IGF-1 и IGF-2) и эпидермального (EGF) факторов роста и нарушение продукции фибробластического фактора роста, ангиогенных факторов и вазоактивных веществ в коже у мышей с ХБС [8,12]. Данные изменения могут оказывать негативное влияние на регенеративные процессы при пародонтите. При исследовании содержания эндотелиальных факторов роста сосудов в коже у мышей с ХБС показано усиление продукции VEGF-A и VEGF-C, рецептора VEGFR-1, но снижение VEGFR-3 рецептора, а также изменение продукции биогенных аминов и снижение содержания эндотелина-1, что означает нарушение микроциркуляции в коже при ХБС [8]. Кроме того, дисбаланс эндотелиальных факторов роста сосудов может приводить к формированию незрелых капилляров, имеющих повышенную проницаемость, что вызывает развитие выраженного отека. Усиление образования инфильтратов у крыс с ЭП и ХБС может быть связано с повышением секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО_{альфа}) и металлопротеаз глиальных клетками при нейропатической боли, что показано ранее [13], а также нарушениями прооксидантно-антиоксидантного баланса [14].

Выводы

1. Формирование ХБС не вызывает развития морфологических изменений в ткани пародонта на 5, 6 и 7 неделях эксперимента.

2. У крыс с экспериментальным пародонтитом развиваются следующие изменения в ткани пародонта: отек всех слоев пародонта, наличие воспалительных инфильтратов, дистрофические изменения клеток эпителия, склерозирование сосудов, постепенное развитие волокнистой соединительной ткани на протяжении 7-21 суток эксперимента.

3. У животных с ЭП и ХБС отмечается усиление отека и образования воспалительных инфильтратов,

а также торможение регенерации в пародонте по сравнению с группой ЭП.

1. Fayaz A., Croft P., Langford R.M. et al. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies // *British Medical Journal*. 2016. Vol.20. №6(6). Article ID: e010364. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010364>
2. Парфенов В.А., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018. Т.10. №2. С.4-11. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-4-11>
3. Kuhner R., Flor H. Structural plasticity and reorganization in chronic pain // *Nature Reviews Neuroscience*. 2017. Vol.18. №1. P.20-30. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.162>
4. Алуханян Л.О., Абушевич В.Г., Полищук С.В. и др. Влияние болевого синдрома при периодонтите на адаптивные возможности организма человека // *Российский журнал боли*. 2021. Т.19. №4. С.5-9. DOI: <https://doi.org/10.17116/pain2021190415>
5. Нагорнев С.Н., Рябцун О.И., Фролов В.К. и др. Качество жизни пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при курсовом применении озона в сочетании с транскраниальной магнитотерапией // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2018. №4. С.13-19. DOI: <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-4/02>
6. Иорданишвили А.К., Бельских О.А., Музыкин М.И. и др. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у взрослых при хронической болезни почек // *Пародонтология*. 2015. Т.20. №4(77). С.40-44.
7. Леонтьев В.К., Фаустов Л.А., Галенко-Ярошевский П.А. и др. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболитическими корректорами. Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. 403 с.
8. Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей // *Российский журнал боли*. 2018. №4(58). С.46-54. DOI: <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.027>
9. Леонтьев В.К., Целуйко К.В., Задорожний А.В. и др. Влияние сочетания наносеребра и новой инъекционной формы рексоды на состояние тканей пародонта при экспериментальном пародонтите у крыс // *Стоматология для всех*. 2020. №2(91). С.12-16. DOI: [https://doi.org/10.35556/ldr-2020-2\(91\)12-16](https://doi.org/10.35556/ldr-2020-2(91)12-16)
10. Marklund N., Peltonen M., Nilsson T.K., Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke // *Journal of Internal Medicine*. 2004. Vol.256. №1. P.15-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01334.x>
11. Кутепов И.В., Ляшев Ю.Д., Дергунов А.В. и др. Влияние синтетических аналогов индолицина на морфологические изменения при остром пародонтите // *Вестник НовГУ*. 2019. Т.113. №1. С.10-13. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1\(113\).10-13](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2019.1(113).10-13)
12. Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М. и др. Влияние хронической боли на динамику некоторых ростовых факторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей с меланомой B16/F10 // *Российский журнал боли*. 2017. №3-4 (54). С.37-44.
13. Ru-Rong J., Temugin B., Maiken N. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? // *Pain*. 2013. Vol.154. P.S10-S28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.022>
14. Локтионов А.Л., Коноплия А.И., Лунев М.А., Караулов А.В. Иммуные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // *Иммунология*. 2015. Т.36. №5. С.319-328.

References

1. Fayaz A., Croft P., Langford R.M., Donaldson L.J., Jones G.T. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *British Medi-*

- cal Journal, 2016, vol. 20, no. 6(6), art. e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364
2. Parfenov V.A., Yahno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Davydov O.C., Golovacheva V.A., Isaikin A.I., Evzikov G.Y., Karateev A.E., Habirov F.A., Shirokov V.A. Ost-aya nespetsificheskaya (skeletno-myshechnaya) poyasnich-naya bol'. Rekomendatsii Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu boli (ROIB) [Acute nonspecific (skeletal-muscular) lumbar pain. Recommendations of Russian society for pain study (RSPS)]. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika — Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
 3. Kuhner R., Flor H. Structural plasticity and reorganization in chronic pain. Nature Reviews Neuroscience, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 20–30. doi: 10.1038/nrn.2016.162
 4. Alukhanyan L.O., Abushkevich V.G., Polishchuk S.V., Serobyay A.O., Zabolotskikh N.V. Vliyaniye bolevoogo sindroma pri periodontite na adaptivnyye vozmozhnosti organizma cheloveka [Influence of pain syndrome following periodontitis on the human body adaptive capacity]. Rossiyskiy zhurnal boli — Russian Journal of Pain, 2021, vol. 19, no. 4, pp. 5–9. doi: 10.17116/pain2021190415
 5. Nagornev S.N., Ryabtsun O.I., Frolkov V.K., Budnyak M.A., Gurevich K.G., Puzyreva G.A. Ka-chestvo zhizni patsiyentov s khronicheskim generalizo-vannym parodontitom pri kursovom primenenii ozona v sochetanii s transkraniyal'noy magnitoterapiyey [Quality of the life of patients with chronic generalized periodontitis in course administration of ozone in the combination with magnetotherapy]. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorovie" — Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health", 2018, no. 4, pp. 13–19. doi: 10.21626/vestnik/2018-4/02
 6. Iordanishvili A.K., Bel'skih O.A., Muzykin M.I., Chernysch V.F., Tischkov D.S. Zabolevaniya parodonta i slizistoy obolochki po-losti rta u vzroslykh pri khronicheskoy bolezni pochek [Diseases of periodontium and mucosal layer of throat cavity in adults in chronic disease of kidneys]. Parodontologiya — Periodontology, 2015, vol. 20, no. 4(77), pp. 40–44.
 7. Leontyev V.K., Faustov L.A., Galenko-Yaroshevsky P.A., Popkov V.L. Khronicheskiy generalizovanny parodon-tit: klinicheskaya i eksperimental'naya farmakoterapiya metabolicheskimi korrektorami [Chronic generalized periodontitis: clinical and experimental pharmacotherapy by metabolic correctors]. Krasnodar, Prosvesheniye-Yug Publ., 2012. 403 p.
 8. Kotieva I.M., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Kozlova L.S., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D. Vliyaniye khronicheskoy boli na nekotoryye metaboli-cheskiye protsessy v kozhe samok myshey [Influence of chronic pain on some metabolic processes in the skin of female mice]. Rossiyskiy zhurnal boli — Russian Journal of Pain, 2018, no. 4(58), pp. 46–54. doi: 10.25731/RASP.2018.04.027
 9. Leontyev V.K., Tseluyko K.V., Zadorozhny A.V., Popkov V.L., Galenko-Yaroshevsky P.A. Vliyaniye sochetaniya nanoserebra i novoy in"yeksion-noy formy reksoda na sostoyaniye tkaney parodonta pri eksperimental'nom parodontite u kryss [The effect of combining nanosilver and new injection form of rexod on the periodontal tissue state in experimental periodontitis in rats]. Stomatologiya dlya vseh — Dentistry for All, 2020, no. 2, pp. 12–16. doi: 10.35556/idr-2020-2(91)12-16
 10. Marklund N., Peltonen M., Nilsson T.K., Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. Journal of Internal Medicine, 2004, vol. 256, no. 1, pp. 15–21. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01334.x
 11. Kutepov I.V., Lyashev Yu.D., Artyushova E.B., Liashev A.Yu. Vli-yaniye sinteticheskikh analogov indolitsidina na mor-fologicheskiye izmeneniya pri ostrom parodontite [Influence of synthetic analogues of indolicidin on morphological changes in acute periodontitis]. Vestnik NovGU, 2019, vol. 113, no. 1, pp. 10–13. doi: 10.34680/2076-8052.2019.1(113).10-13
 12. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kotieva I.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Bandovkina V.A., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A. Vliya-niye khronicheskoy boli na dinamiku nekotorykh rostovykh faktorov v intaktnoy i patologicheskoy izmenen-noy kozhe samok myshey s melanomoy V16/F10 [Effect of chronic pain on dynamics of some growth factors in intact and pathologically changed skin of female mice with B16 melanoma]. Rossiyskiy zhurnal boli — Russian Journal of Pain, 2017, no. 3–4(54), pp.37–44.
 13. Ru-Rong J., Temugin B., Maiken N. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? Pain, 2013, vol. 154, pp. 10–28. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.022
 14. Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunyov M.A., Karaulov A.V. Immunnye i oksidantnyye narusheniya v patogene-ze vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta [Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontium diseases] Immunologiya — Immunology. 2015, vol. 36, no. 5, pp. 319–328.

**ПОЛОВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ НОВЫМ ВИРУСОМ SARS-COV-2****А.Б.Ершевская, А.П.Новикова****GENDER AND AGE ASPECTS OF CORONAVIRUS INFECTION
CAUSED BY THE NEW SARS-COV-2 VIRUS****A.B.Ershevskaya, A.P.Novikova***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, aleksandra71@yandex.ru*

Рассматриваются вопросы половозрастных аспектов новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Анализируется частота бессимптомного течения и частота развития осложнений заболевания среди разных возрастных групп. Описаны известные факторы развития и тяжести течения болезни у пациентов разного пола. Рассматривается статистическая структура распределения поражения дыхательных путей при новой коронавирусной инфекции, а также распределение имеющихся у пациентов клинических симптомов по половому и возрастному признаку. Проведен анализ амбулаторных карт 100 пациентов с диагнозом коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Изучена структура поражения дыхательных путей у этих пациентов в зависимости от описанных клинических проявлений, дается патогенетическое обоснование клинической картины острого поражения верхних и нижних дыхательных путей вирусом SARS-CoV-2. Установлено, что ведущими симптомами COVID-19 у детей являлись лихорадка, катаральные симптомы, а также гастроинтестинальные проявления.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, пневмония, острое поражение дыхательных путей

Для цитирования: Ершевская А.Б., Новикова А.П. Половозрастные аспекты коронавирусной инфекции, вызванной новым вирусом SARS-CoV-2 // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.26-29. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).26-29](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).26-29)

The article discusses the pathogenesis of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in relation with sex and age aspects. The frequency of asymptomatic course and the frequency of complications of the disease are analyzed. The known factors of the development and severity of the course of the disease in patients of different sexes are described. The statistical structure of the distribution of respiratory tract lesions in a new coronavirus infection is considered, as well as the distribution of clinical symptoms present in patients by age and sex. The analysis of outpatient records of 100 patients diagnosed with coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus was carried out. The structure of respiratory tract lesions in these patients was studied depending on the described clinical manifestations. The pathogenetic substantiation of the clinical picture of acute upper and lower respiratory tract lesions with SARS-CoV-2 virus is given. It was found that the leading symptoms of COVID-19 in children were fever, catarrhal symptoms, and gastrointestinal manifestations.

Keywords: SARS-CoV-2, pneumonia, acute respiratory disease

For citation: Ershevskaya A.B., Novikova A.P. Gender and age aspects of coronavirus infection caused by the new SARS-CoV-2 virus // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.26-29. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).26-29](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).26-29)

Введение

Очередная волна заболеваемости, вызванной новым вирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV), поставила перед практическим здравоохранением новые задачи по внедрению методик быстрой диагностики заболевания, оказанию медицинской помощи больным, реабилитации, динамическому наблюдению пациентов, уже перенесших инфекцию, необходимости первичной и вторичной профилактики. В январе 2022 г. подобные вопросы остро встали перед педиатрической службой, особенно амбулаторным звеном, по причине не активного распространения инфекции среди пациентов детского возраста.

По данным литературы, в детском возрасте осложнения коронавирусной инфекции встречаются гораздо реже, чем у взрослых пациентов, чаще регистрируются бессимптомные и легкие формы COVID-

19. Тяжелые формы болезни характерны преимущественно для детей с различной сопутствующей патологией [1]. У детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 преобладают неспецифичные симптомы, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Клиническая картина может быть стертой или отсутствовать, что приводит к позднему обращению за медицинской помощью и высокой степени распространению инфекции в детском коллективе или среди других контактных лиц [1,2]. В некоторых случаях манифестация заболевания проявляется абдоминальным синдромом, в патологический процесс может вовлекаться желудочно-кишечный тракт [1]. Наиболее частыми симптомами у детей являются лихорадка, непродуктивный кашель, наличие признаков интоксикации (миалгии, тошнота, слабость). У некоторых отмечаются боль в горле, заложенность носа, боли в животе, диарея, рвота, «ковидные» пальцы.

Патогномоничный для COVID-19 у взрослых симптом гипосмии/аносмии и/или дисгевзии характерен и для детского возраста, однако его достоверное выявление возможно лишь у пациентов подросткового возраста [3].

У взрослых пациентов наряду с бессимптомным течением инфекции возможны и проявления клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции легкой степени, но у части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами, тромбоэмболиями, поражается нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы, возможно развитие сепсиса и септического шока. Распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции у взрослых является вирусное диффузное альвеолярное повреждение легких с микроангиопатией [4].

Показатель летальности взрослого населения во всем мире составляет от 1 до 10% и 17% среди госпитализированных пациентов [5]. Различия в показателе обусловлены этнической принадлежностью, половыми различиями, функциональностью систем здравоохранения и вариантами вирусов [6]. С возрастом риск смерти повышается как для мужчин, так и для женщин, при этом в любом возрасте старше 30 лет риск смерти у мужчин значительно выше, чем у женщин [7]. Летальные исходы в педиатрической практике чрезвычайно редки [3].

Цель работы: провести сравнительный анализ структуры поражения дыхательных путей у пациентов детского возраста с ОРВИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и взрослых пациентов.

Материалы и методы

Нами были изучены данные литературных источников, освещающих патогенез ОРВИ, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у взрослых и детей. Проведен анализ медицинской документации 100 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении в одной из поликлиник Новгородской области. I группу составили взрослые пациенты — 25 мужчин, средний возраст $44,8 \pm 14,3$ лет, и 25 женщин, средний возраст $44,6 \pm 12,5$ лет ($p > 0,05$); II группу — дети, из них 28 мальчиков, средний возраст $11,25 \pm 1,60$ лет, и 22 девочки, средний возраст $11,48 \pm 1,58$ лет ($p > 0,05$). Средний показатель первичного обращения за медицинской помощью составил $2,64 \pm 0,6$ дней от момента появления жалоб в группе мужчин и $2,84 \pm 0,7$ дней — в группе женщин ($p > 0,05$); в группе детей — $1,79 \pm 0,92$ дня ($p > 0,05$). Все пациенты находились на амбулаторном лечении, средняя продолжительность заболевания составила $20,26 \pm 2,46$ дней в группе взрослых пациентов и $13,26 \pm 2,12$ ($p \leq 0,05$) — в группе детей. Исходом заболевания во всех случаях было выздоровление.

Всем пациентам проводилась этиологическая диагностика COVID-19 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот: полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изотермальной амплификации (LAMP), исследуемый биоматериал получен из носоглотки и ротоглотки. Клинический диагноз уста-

новлен на основании жалоб, данных анамнеза жизни, данных объективного осмотра и лабораторной диагностики. Лечение проводилось с учетом временных методических рекомендаций министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10 (08.02.2021 г).

Согласно классификации COVID-19, в I группе 84% амбулаторных больных имели легкое течение инфекции, 16% больных (все мужчины) — среднетяжелое течение. Среди мужчин в этой группе сопутствующую хроническую патологию (сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь, хронический холецистит) имели 5 человек (20%), среди женщин — 4 человека (16%). Во II группе средняя степень тяжести инфекции отмечалась у 18% детей, 82% имели легкое течение. Два ребенка (4%) имели сопутствующую патологию в виде бронхиальной астмы, один ребенок (2%) страдал сахарным диабетом, 4 детей (8%) наблюдались гастроэнтерологом по поводу хронического гастродуоденита и дискинезии желчных путей.

Результаты исследования

Рецептором для SARS-CoV-2 у человека является ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2), который имитируется S-белком короны вирусов. Посредством субъединицы S2 через гептад-повторы 1 и 2 (HR1 и HR2) вирус взаимодействует с ACE2 рецепторами альвеолоцитов, а также клетками других тканей [8].

Высокая контагиозность вируса обусловлена чрезмерной чувствительностью и сродством S-протеина вируса SARS-CoV-2 к рецептору АПФ2. ACE2-рецептор экспрессируется более чем в 83% клеток альвеолярного эпителия, на поверхности клеток сердца, почек, эндотелия сосудов и желудочно-кишечного тракта, благодаря чему респираторные пути, альвеолярные эпителиальные клетки, клетки других органов являются мишенями для SARS-CoV-2 [7].

Патогенез инфекции SARS-CoV-2 определяется наличием у клеток различных органов и тканей поверхностных рецепторов и сериновой протеазы TMPRSS2, позволяющих вирусу проникнуть в клетку-мишень. Учитывая тропность SARS-CoV-2 к нервной ткани, предполагается проникновение вируса в обонятельные луковицы через проводящие аксоны. Инфицируя клетки эпителия респираторного тракта, SARS-CoV-2 способен поражать альвеоциты I и II типов, эндотелиоциты и тканевые макрофаги легких. Диффузное альвеолярное повреждение характеризуется повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны клеток, усилением транспорта жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол, интерстициальным и альвеолярным отеком, спазмом и тромбозом мелких сосудов [8].

Эти механизмы нарушают продукцию эндогенного сурфактанта. В результате нарушения газообмена развивается острое повреждение легких (ОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Формируются гиалиновые мембраны с высоким содержанием фибрина, которые осуществляют

дополнительную барьерную функцию и препятствуют доступу кислорода.

Инфицируя клетки альвеолярно-капиллярной мембраны, SARS-CoV-2 попадает в кровоток, а затем поражает органы, клетки которых содержат ACE2 и/или CD147: пищевод, кишечник, почки, мочевой пузырь, тестикулы, сердце, сосуды, мозг.

Уровень продукции провоспалительных цитокинов (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.) при COVID-19 достигает чрезмерных значений, что рекрутирует эффекторные иммунциты и обуславливает развитие местного воспалительного ответа. Специфической особенностью тяжелых форм заболевания является снижение продукции IL-10, высокий уровень в сыворотке крови IL-1 β , IL-6, TNF- α , CXCL8. При этом высокий уровень IL-6 ассоциируют с риском летального исхода заболевания [9].

Ухудшение состояния пациента на 7-14 день после начала заболевания предположительно объясняется второй атакой вируса, во время которой развивается ОРДС и сепсис [10].

Различают 2 фазы развития инфекции: раннюю и позднюю. Ранняя фаза характеризуется легким течением заболевания с преимущественным поражением верхних дыхательных путей (ВДП). Основную роль в течении процесса играют неспецифические и специфические адаптивные механизмы защиты организма, позволяющие элиминировать коронавирус.

Поздняя фаза характеризуется суперрепликацией вируса и развитием «цитокинового шторма». Поврежденные ACE2-экспрессирующие клетки продуцируют провоспалительные цитокины, которые усиливают рекрутинг макрофагов и нейтрофилов, вызывая максимальный воспалительный процесс в легком. Дисбаланс ACE и ACE2 ведет к повышению активности ангиотензина 2, активации рецепторов ангиотензина 1 и повышению проницаемости капилляров с развитием отека легкого, активацией апоптоза АЕС и воспалением в легочной ткани [10,11].

При анализе амбулаторных карт первой группы нами выявлено, что у 64% амбулаторных пациентов заболевание протекало с поражением ВДП. В структуре нозологических единиц преобладали острый ринит, острый фарингит, острый ринофарингит. У 16% пациентов имело место поражение нижних дыхательных путей (НДП) по типу острого бронхита, острого трахеита, острой вирусной пневмонии. У 20% больных наблюдалось сочетание поражения ВДП и НДП.

У женщин первой группы поражение ВДП имело место достоверно чаще, чем у мужчин: 72% и 48% пациентов соответственно ($p < 0,05$). Изолированное поражение НДП достоверно чаще было у мужчин: 24% против 4% у женщин ($p < 0,05$). Поражение ВДП с последующим поражением НДП в группе мужчин и женщин достоверных различий не имело: 28% и 24% соответственно. Но в структуре нозологий поражений НДП клиническая картина острого бронхита имела место у 4% женщин против 20%

мужчин ($p < 0,05$). Диагноз острый трахеит встречался одинаково часто у мужчин и женщин — 12%. Случаев острой пневмонии среди женщин зафиксировано не было. Среди мужчин диагноз острая пневмония выставлен у 20% пациентов ($p < 0,05$).

Во второй группе среди детей преобладала лихорадка (70%). Вялость, головная боль, слабость отмечались у 36% пациентов, кашель — у 46% детей. В структуре нозологий у детей чаще преобладали острый ринофарингит (76%) и острый трахеит (12%). Поражение нижних дыхательных путей по типу острого бронхита имели 4% детей ($p > 0,05$). Острая вирусная пневмония диагностирована у 8% детей ($p < 0,05$). Сочетанное поражение ВДП и НДП выявлено у 4% детей. Абдоминальный синдром имел место у 10% пациентов в сочетании с поражением ВДП.

Выводы

Таким образом, в подростковом возрасте течение инфекции вызванной вирусом SARS-CoV-2, чаще протекает с поражением ВДП. В структуре поражения НДП статически значимо реже, в сравнении со взрослыми, преобладает острая пневмония. Абдоминальный синдром выявлен у 10% подростков. Дети, в том числе имеющие сопутствующую патологию, выздоравливали в 1,5 раза быстрее в сравнении со взрослыми пациентами. В нашем исследовании ведущими симптомами COVID-19 в детском возрасте являлись лихорадка, катаральные симптомы, а также гастроинтестинальные проявления.

Полученные нами достоверные различия в структуре поражения дыхательных путей у мужчин и женщин с острой респираторной вирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, не противоречат литературным данным. Амбулаторные пациенты с поражением нижних дыхательных путей, преимущественно мужчины, имели среднетяжелое течение инфекции.

Собранные нами данные и анализ литературы оставляет дискуссионным вопрос о том, является ли риск заражения SARS-CoV-2 и дальнейшее прогрессирование процесса одинаковым для всех пациентов или имеет зависимость от половозрастных факторов, имеются ли предикторы тяжести течения инфекции у пациентов детского возраста. Понимание этих механизмов позволит в будущем дифференцировать подходы в патогенетической терапии инфекции и профилактике развития осложнений у пациентов.

1. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children // J Med Virol. 2020. Vol.92(7). P.747-754. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
2. Иванова Р.А., Скрипченко Н.В., Вишневская Т.В. и др. COVID-19 у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические и терапевтические аспекты // Практическая медицина. 2020. Т.18(6). С.119-127. DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-6-119-127>
3. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 // Педиатрическая фармакология. 2020. Т.17(3). С.187-212. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>

4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 13 от 14.10.2021). М.: МЗ РФ, 2021. 237 с.
 5. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 // *MMWR*. 2020. Vol.69. №15. P.458–464.
 6. Picchiotti N., Salvioli M., Zanardini E., Missale F. COVID-19 pandemic: a mobility-dependent SEIR model with undetected cases in Italy, Europe, and US // *Epidemiol Prev*. 2020. Vol.44(5-6 Suppl 2). P.136–143.
 7. Velavan T.P., Pallerla S.R., Ruter J. et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity // *EBioMedicine*. 2021. Vol.72. Article number: 103629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103629>
 8. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т.12 (1). С.7–21. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>
 9. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med*. 2020. №46(5). P.846–848. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 10. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // *Здоров'я дитини*. 2020. Т.15. №2. С.133–144. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
 11. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape // *Nature Reviews Microbiology*. 2021. №19. P.409–424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
- References**
1. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.*, 2020, vol. 92(7), pp. 747–754. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
 2. Ivanova R.A., Skripchenko N.V., Vishnevskaya T.V., Isankina L.N., Prudova L.A., Piratova O.P., Minenok YU.A., Kacieva L.Y.A., Majzel's M.L., SHakmaeva M.A., Starceva YU.V., Gajduk M.K. COVID-19 u detej v megapolise: kliniko-epidemiologicheskie i terapevticheskie aspekty [COVID-19 in children in a metropolis: clinical, epidemiological and therapeutic aspects]. *Prakticheskaya medicina — Practical Medicine*, 2020, vol. 18(6), pp. 119–127. doi: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2020-6-119-127>
 3. Metodicheskie rekomendacii. Osobennosti klinicheskikh proyavlenij i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) u detej/. Versiya 2 [Methodical recommendations. Features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2]. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric Pharmacology*, 2020, vol. 17(3), pp. 187–212. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>
 4. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii (versiya 13 ot 14.10.2021) [Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (Version 13 of 10.14.2021)]. Moscow: The Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 237 p.
 5. Garg S., Kim L., Whitaker M., et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR*, 2020, vol. 69, no. 15, pp.458–464.
 6. Picchiotti N, Salvioli M, Zanardini E, Missale F. COVID-19 pandemic: a mobilitydependent SEIR model with undetected cases in Italy, Europe, and US. *Epidemiol. Prev.*, 2020, vol. 44 (5–6 Suppl. 2), pp. 136–43.
 7. Velavan T.P., Pallerla S.R., Ruter J., et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine*, 2021, vol. 72, art. 103629. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103629>
 8. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Yastrebova E.B. Koronavirusnaya infektsiya COVID-19. Priroda virusa, patogenez, klinicheskie proyavleniya [Coronavirus infection COVID-19. The nature of the virus, pathogenesis, clinical manifestations]. *VICH-infektsiya i immunosupressii — HIV infection and immunosuppression*, 2020, vol. 12(1), pp. 7–21. doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>
 9. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.*, 2020, no. 46 (5), pp. 846–848. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 10. A.E.Abatur, E.A.Agafo, E.L.Krivusha, A.A.Nikulina. Patogenez COVID-19 [Pathogenesis of COVID-19]. *Zdorov'ya ditini — Healthy Children*, 2020, vol. 15, no. 2, pp. 133–144. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
 11. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B., et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, no. 19, pp. 409–424. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ВЛИЯНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ КЛИНИЧЕСКИ ЛЕГКОЙ ФОРМЫ COVID-19 НА ПРИЧИНУ СМЕРТИ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Н.В.Иванова*, Н.С.Литус***, М.С.Серенко*, М.В.Данилова*

ANALYSIS OF THE POSSIBILITY OF THE INFLUENCE OF COMPLICATIONS OF A CLINICALLY MILD FORM OF COVID-19 ON THE CAUSE OF DEATH (CASE STUDY)

N.V.Ivanova*, N.S.Litus***, M.S.Serenko*, M.V.Danilova*

*Псковский государственный университет, zdravuniver@inbox.ru

**Псковское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, pskov@sudmed.info

На риск смерти пациента от COVID-19 влияют тяжесть самого заболевания, наличие и тяжесть сопутствующей (коморбидной/конкурирующей) патологии, доступность медицинской помощи. Получение информации при выборочном углубленном клинко-патологоанатомическом анализе закончившихся летально наблюдений представляет большую актуальность. Цель работы: проанализировать возможность влияния осложнений лёгкой формы COVID-19 на причину смерти по патолого-морфологическим данным. Проведен анализ медицинской документации, секционного материала и данных судебно-медицинской экспертизы, предоставленных Псковским областным бюро судебно-медицинской экспертизы. Пациент Н., 39 лет, был доставлен скорой медицинской помощью в городскую больницу из бассейна с диагнозом: состояние после серии эпилептикоподобных. Несмотря на все проводимые мероприятия, прогрессировали явления отека головного мозга. Спустя двое суток констатирована смерть. Диагноз: асфиксия при утоплении. Гистологически: поля выпадения нервных клеток головного мозга; дисциркуляторные расстройства кровообращения в виде венозного полнокровия с эритроцитарными сладжами в капиллярах и венах, которые являются одними из ведущих осложнений. При гипоксемии костный мозг выбрасывает в кровоток незрелые эритроциты, склонные к склеиванию и созданию сладж-феномена. Гипоксический эритроцитоз зачастую приводит к летальному исходу. Также важным аспектом является связь судорожного приступа и COVID-19 как проявление вирусной инвазии ЦНС и/или пневмонии с гипоксемией, приводящей к повреждению мозга и судорогам. Даже при легкой форме заболевания возможно развитие непереносимости физической нагрузки. В рассматриваемом случае коронавирус мог стать триггером эпилептичности у пациента. Исходя из данных судебно-медицинской экспертизы и лабораторных материалов, можно предположить, что COVID-19 привел к многоуровневым органическим поражениям тканей и органов, которые могли стать причиной асфиксии. Этому свидетельствуют периваскулярный и перикеллюлярный отек головного мозга, эритроцитарные сладжи в кровеносных сосудах.

Ключевые слова: COVID-19; эритроцитарный сладж; триггер эпилептичности; сладж-феномен; коморбидность; летальный исход

Для цитирования: Иванова Н.В., Литус Н.С., Серенко М.С., Данилова М.В. Анализ возможности влияния осложнений клинически легкой формы COVID-19 на причину смерти (случай из практики) // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.30-33. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).30-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).30-33)

The risk of death of a patient from COVID-19 is affected by the severity of the disease itself, the presence and severity of concomitant (comorbid/competing) pathology, and the availability of medical care. Obtaining information during a selective in-depth clinical and pathoanatomic analysis of fatal observations is of great relevance. The aim of the study: to analyze the possibility of the influence of mild COVID-19 complications on the cause of death according to pathologic and morphological data. The analysis of medical documentation, sectional material and forensic medical examination data provided by the Pskov Regional Bureau of Forensic Medical Examination was carried out. Patient N., 39 years old, was taken by ambulance to the city hospital from the pool with the diagnosis: condition after a series of seizures. Despite all the measures taken, the phenomena of cerebral edema progressed. Two days later, death was pronounced. Diagnosis: asphyxia during drowning. Histologically: fields of loss of nerve cells of the brain; circulatory disorders in the form of venous fullness with erythrocyte sludge in capillaries and venules, which are one of the leading complications. With hypoxemia, the bone marrow releases immature red blood cells into the bloodstream, which are prone to clumping and creating a sludge phenomenon. Hypoxic erythrocytosis often leads to death. Another important aspect is the connection between a seizure attack and COVID-19, as a manifestation of a viral invasion of the central nervous system and/or pneumonia with hypoxemia, leading to brain damage and seizures. Even with a mild form of the disease, it is possible to develop exercise intolerance. In the case under consideration, the coronavirus could become a trigger of epiactivity in the patient. Conclusions: based on the data of forensic medical examination and laboratory materials, it can be assumed that COVID-19 led to multilevel organic lesions of tissues and organs that could cause asphyxia. This is evidenced by perivascular and pericellular edema of the brain, erythrocyte sludge in blood vessels.

Keywords: COVID-19; erythrocyte sludge; epiactivity trigger; sludge phenomenon; comorbidity; fatal outcome

For citation: Ivanova N.V., Litus N.S., Serenko M.S., Danilova M.V. Analysis of the possibility of the influence of complications of a clinically mild form of COVID-19 on the cause of death (case study) // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.30-33. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).30-33](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).30-33)

В настоящее время общепризнано, что заболевание COVID-19 протекает существенно тяжелее при наличии у больных сопутствующей патологии [1]. Наличие у пациентов с COVID-19 коморбидности приводит к повышению негативного воздействия вируса, в результате чего активизируются хронические патологии и, как следствие, развиваются осложнения [2]. Так, по данным российского регистра АКТИВ [3], в котором зарегистрировано 4751 госпитализированных пациентов с COVID-19, уровень летальных исходов у больных, имевших в анамнезе коморбидные или полиморбидные хронические заболевания, возрос в 9,5 раз, при этом увеличение летальности имело место во всех возрастных группах [4].

Большинство умерших от COVID-19, как правило, исследуют патологоанатомы, однако судебные медики все чаще сталкиваются с морфологической диагностикой этой высокопатогенной инфекции, проводя экспертизу преимущественно скоропостижно скончавшихся от COVID-19 дома [5,6].

Симптомы коронавирусной инфекции в легкой форме элементарно спутать с другими заболеваниями респираторной группы, такими как грипп и ОРВИ. Другая неблагоприятная особенность — большое число бессимптомных пациентов, т. е. лиц, которые, заразившись коронавирусной инфекцией, не демонстрируют клинических проявлений, хотя способны заражать окружающих: в России их доля в среднем составляла около 30%, а в некоторых регионах доходила до 50%. Новая коронавирусная инфекция затрагивает все возрастные категории и проявляется у каждого по-разному. Анализ течения болезни у инфицированных SARS-CoV-2 демонстрирует, что в 80% случаев заболевание протекает в бессимптомной и средней форме острого катарального заболевания верхних дыхательных путей [7].

Характер патоморфологических изменений при COVID-19 разнообразен и отличается системным поражением эндотелия сосудов с развитием деструктивно-продуктивного тромбоза, геморрагического синдрома и выраженных дистрофических и некробиотических изменений внутренних органов [8].

На основании вышесказанного получение информации при выборочном углубленном клинко-патологоанатомическом анализе закончившихся летально при COVID-19 наблюдений представляет большую актуальность.

Цель работы: проанализировать возможность влияния осложнений лёгкой формы COVID-19 на причину смерти по патолого-морфологическим данным.

Материалы и методы

Проведен анализ медицинских документов, секционного материала и данных судебно-медицинской экспертизы, предоставленных Псковским областным бюро судебно-медицинской экспертизы, в том числе гистологических препаратов с использованием микроскопического и поляризационного методов исследования: светового бинокулярного микроскопа ПРИМО СТАР-1 и подготовительного метода парафиновой заливки с окраской гематоксилин-эозин.

Описание случая

Пациент Н., 39 лет, темнокожий, был доставлен скорой медицинской помощью в городскую больницу Пскова из бассейна. Предположительно в воде потерял сознание. Отмечались судороги. Был доставлен скорой медицинской помощью с диагнозом: состояние после серии эпилептических приступов. По тяжести состояния сразу был направлен в отделение реанимации. Проводились интубация, ИВЛ, противоотечная, антибактериальная терапия, седация, коррекция водно-электролитного баланса. Несмотря на это, прогрессировали явления отека головного мозга. Спустя двое суток констатирована смерть больного.

В ходе экспертизы для дополнительных лабораторных исследований от трупа изъято:

1. Кровь для определения наличия и количества этилового спирта, наркотических средств и психотропных веществ.

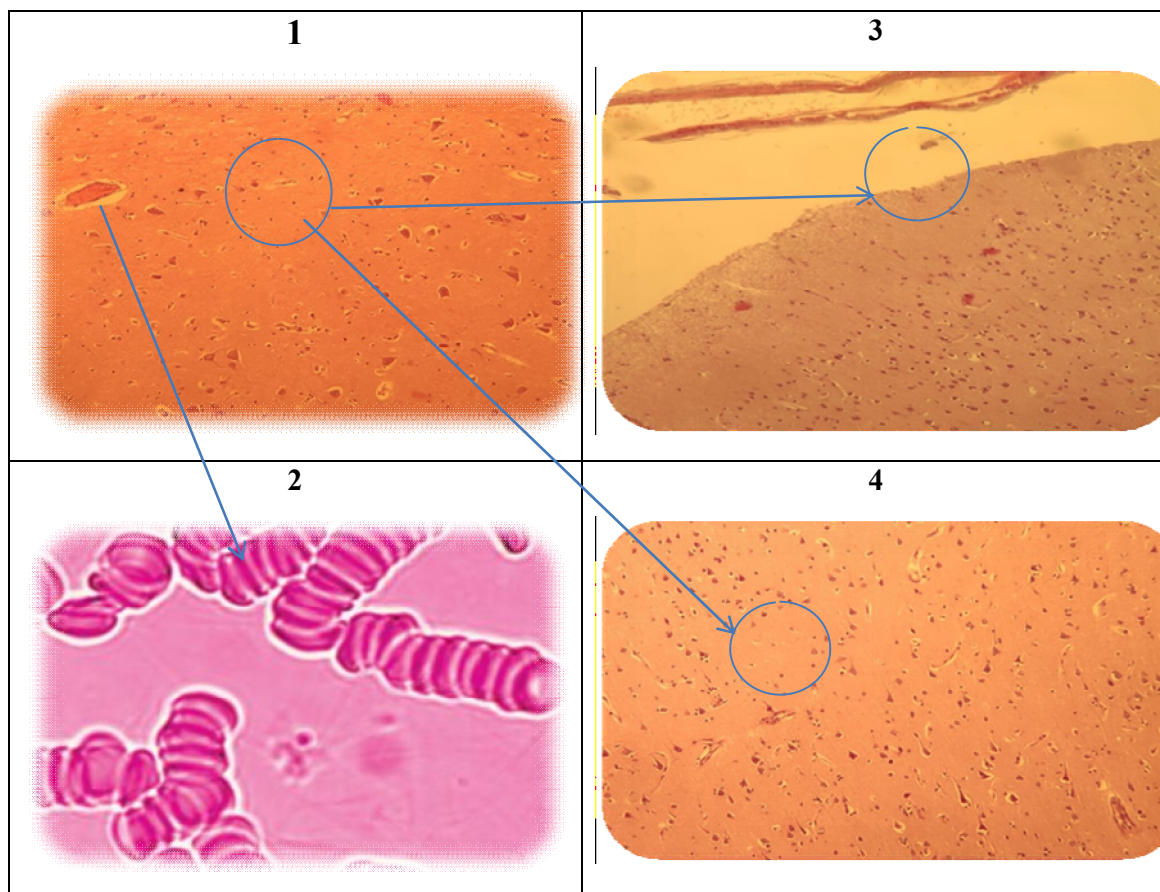
2. Кусочки внутренних органов для судебно-гистологического исследования.

3. Часть легкого для определения наличия вирусов, где впоследствии выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19.

На основе исследования препаратов был поставлен судебно-гистологический диагноз: дисциркуляторные расстройства кровообращения в виде выраженного венозного полнокровия с эритроцитарными сладжами в капиллярах и венулах (см. рис.), повышенной сосудистой проницаемостью с развитием плазмо- и геморрагии. Интерстициальный и интраальвеолярный отек легкого на фоне выраженного полнокровия сосудов с эритроцитарными сладжами. Дистония стенок интрамуральных артерий миокарда, повышение проницаемости и плазморрагия стенок артериол, сладжи эритроцитов в венулах, зернистая дистрофия кардиомиоцитов. Отек кардиомиоцитов и стромы миокарда. Склероз и отек интимы коронарной артерии с сужением просвета сосуда до 1/2. Десквамативно-геморрагический трахеит. Острая гипоксическая энцефалопатия с выраженными дисциркуляторными явлениями. Отек мягкой мозговой оболочки и вещества головного мозга. Мелкоочаговые кровоизлияния в поверхностном слое слизистой оболочки ворсин тонкой кишки, желудка. Гиперплазия предстательной железы.

Основным диагнозом является: асфиксия при утоплении. Этому свидетельствует наличие жидкого состояния крови в полостях сердца и крупных сосудах, очаговые кровоизлияния в соединительную оболочку глаз, точечные, очаговые кровоизлияния под эпикард, очаговые и расплывающиеся кровоизлияния под легочную плевру, кровоизлияния в слизистую желудка, тонкой кишки. Гистологически: поля выпадения нервных клеток головного мозга (см. рис.), периваскулярные кровоизлияния; жидкость в полости среднего уха.

Осложнения: двухсторонняя лейкоцитарная пневмония, дистрофия паренхиматозных органов, отек легкого, отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и ущемление ствола мозга.



Гистологический препарат головного мозга пациента Н. 1 — полнокровные сосуды; 2 — эритроцитарный сладж; 3, 4 — гипоксически-интоксикационное выпадение

Сопутствующий диагноз: хроническая ишемическая болезнь сердца с гипертонической болезнью: стенозирующий (на 50%) атеросклероз коронарных артерий, атеросклеротический кардиосклероз, кардиомегалия, гипертрофия мышцы левого желудочка сердца, атеросклероз аорты; новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Обсуждение результатов

Наличие эритроцитарных сладжей является одним из ведущих осложнений COVID-19 и факторов тяжелого течения коронавирусной инфекции. В 2016 г. Е.В.Донченко впервые описала синдром компенсаторного эритроцитоза, который развивается у больных в ответ на дефицит кислорода в тканях [10]. При нехватке кислорода костный мозг активно выбрасывает в кровоток избыток эритроцитов, часто незрелых. Эти эритроциты склонны к склеиванию, развитию сладж-феномена, что создает предпосылки для ухудшения микроциркуляторных процессов. Как местный процесс сладж развивается в легочных венах, например при так называемом шоковом легком или острой респираторной недостаточности взрослых (респираторный дистресс-синдром). Утяжеление состояния пациентов связано с тем, что возникает эффект сгущения крови за счет сладж-феномена эритроцитов. При развитии дыхательной недостаточности кровь становится более густой вследствие компенсаторного эритроцитоза, что зачастую приводит к летальному исходу.

Развитие генерализованного поражения микроциркуляторного русла при COVID-19 наряду с поражением легких приводит к развитию патологии различных органов и систем. При оценке органопатологии в случаях COVID-19 наблюдаются патоморфологические изменения, особенно отчетливо выраженные при исследовании головного мозга, сердца, печени, почек.

При исследовании головного мозга выявлено неравномерно выраженное кровенаполнение сосудов, периваскулярный и перицеллюлярный отек вещества полушарий большого мозга и оболочек. Связь судорожного приступа и COVID-19 может быть многогранной. Во-первых, приступ может быть проявлением вирусной инвазии в ЦНС. Во-вторых, коронавирусная инфекция может вызывать пневмонию, отягощенную гипоксемией, которая приводит к повреждению мозга и судорогам [9]. В-третьих, осложнения при COVID-19 связаны с гипоксией, которая может «не замечаться» дыхательным центром. Следовательно, при легкой форме заболевания возможно развитие непереносимости физической нагрузки. В данном случае коронавирусная инфекция, надо полагать, стала триггером развития эпилептической активности у пациента.

Вероятность заражения SARS-CoV-2 зависит и от генетически обусловленного состояния рецепторов АПФ2. Экспрессия рецептора неодинакова в разных тканях. Кроме того, она зависит от возраста, пола и расы. Представители мужского пола болеют чаще,

чем женского, что связано с расположением гена АПФ2 в X-хромосоме и с активирующим влиянием андрогенов на экспрессию АПФ2.

Хронические заболевания легких и сердца, сахарный диабет, опухоли сопровождаются усилением экспрессии АПФ2, что приводит к увеличению риска заболевания и смерти от COVID-19. Аналогичный эффект могут давать и некоторые группы лекарств, в частности нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Очевидных симптомов при латентной форме заболевания, как правило, не наблюдается, но главную роль играют структурные и функциональные изменения внутренних органов.

Заключение

Преимущественно летальные исходы при инфекции COVID-19 происходят в результате развития дыхательной недостаточности на фоне острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при наличии коморбидного фона. По результатам изучения предоставленной медицинской документации, секционного материала и данных судебно-медицинской экспертизы можно предположить, что изменения, которые привели к летальному исходу, были вызваны действием коронавируса SARS — CoV-2. Таким образом, в данном случае возможно влияние осложнений лёгкой формы COVID-19 на причину смерти, что подтверждает ассоциацию наличия фоновых сердечно-сосудистых заболеваний с повышенным риском смертности при новой коронавирусной инфекции даже у лиц молодого возраста.

1. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol.323 (11). P.1061-1069. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. Baumann T., Delgado J., Montserrat E. CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report // Leukemia. 2020. Vol. 34. P.1954–1956. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0870-5>
3. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26(4). С.4470. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4470>
4. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020. Vol.46 (5). P.846-848. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
5. Франк Г.А., Ковалев А.В., Грибунов Ю.П. и др. Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию (COVID-19): Временные методические рекомендации. М., 2020. 428 с.
6. Савченко С.В., Надеев А.П., Грицингер В.А., Тихонов В.В. Экспертная оценка клинико-морфологических изменений в случаях смерти, связанных с COVID-19. Методическое пособие. Новосибирск: Сибмедицдат; 2020. 80 с.
7. Хирманов В.Н. COVID 19 как системное заболевание. Клиническая фармакология и терапия [Электронный ресурс]. URL: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2021-1/covid-19-kak-sistemnoe-zabolevanie/> (Дата обращения 05.03.2022).
8. Савченко С.В., Грицингер В.А., Тихонов В.В. и др. Клинико-анатомический анализ летальности от

COVID-19 при скоростной смерти и у умерших в лечебно-профилактических учреждениях // Судебно-медицинская экспертиза. 2021. Т.64(3). С.5-10. DOI: <https://doi.org/10.17116/sudmed2021640315>

9. Донченко Е.В. Компенсаторные эритроцитозы причина ТЭЛА, инфарктов, инсультов в практике экологической медицины // VIII Международный конгресс «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине». Научные труды Конгресса, Санкт-Петербург, 10-14 сентября 2018 г. СПб.: ООО «ПЦ «Синтез», 2018. С.169-170.
10. Поражения нервной системы при COVID-19 [Электронный ресурс]. URL: <https://medach.pro/post/2342> (Дата обращения 23.03.2022).

References

1. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 2020, vol. 323(11), pp. 1061–1069. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
2. Baumann T., Delgado J., Montserrat E. CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report. Leukemia, 2020, vol. 34, pp. 1954–1956. doi: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0870-5>
3. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., et al. Mezhdunarodnyy registr «Analiz dinamiki komorbidnykh zabolevaniy u patsiyentov, perenesshikh infitsirovaniye SARS-CoV-2» (AKTIV SARS-CoV-2): analiz prediktorov neblagopriyatnykh iskhodov ostroy stadii novoy koronavirusnoy infektsii [International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal — Russian Journal of Cardiology, 2021, vol. 26(4), p. 4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470
4. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med., 2020, vol. 46(5), pp. 846-848. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
5. Frank G.A., Kovalev A.V., et al. Issledovanie umershih s podozreniem na koronavirusnuju infektsiju (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii [Investigation of the deceased with suspected coronavirus infection (COVID-19): Interim guidelines]. M., 2020. 428 p.
6. Savchenko S.V., Nadeev A.P., Gricinger V.A., Tikhonov V.V. Ekspertnaya otsenka kliniko-morfologicheskikh izmeneniy v sluchayakh smerti, svyazannykh s COVID-19. Metodicheskoye posobiye [Expert assessment of clinical and morphological changes in deaths associated with COVID-19. Study guide]. Novosibirsk: Sibmedizdat Publ., 2020. 80 p.
7. Hirmanov V.N. COVID 19 kak sistemnoye zabolevaniye. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [COVID 19 as a systemic disease. Clinical Pharmacology and Therapy]. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2021-1/covid-19-kak-sistemnoe-zabolevanie>. (accessed 05.03.2022)
8. Savchenko S.V., Gritsinger V.A., Tikhonov V.V., Lamanov A.N., Novoselov V.P., Koshlyak D.A. Kliniko-anatomicheskii analiz letal'nosti ot COVID-19 pri skoropostizhnoy smerti i u umershih v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh [Clinical and anatomical analysis of mortality from COVID-19 in sudden death and in those who died in health care facilities]. Sudebno-meditinskaya ekspertiza — Forensic Medical Examination, 2021, vol. 64(3), pp. 5–10. doi: <https://doi.org/10.17116/sudmed2021640315>
9. Donchenko E.V. Kompensatornyye eritrotsitozy pri-china TELA, infarktov, insul'tov v praktike ekolo-gicheskoy meditsiny [Compensatory erythrocytosis causing pulmonary embolism, heart attacks, strokes in the practice of environmental medicine]. VIII Mezhdunarodnyy kongress «Slabye i sverkhslabye polya i izlucheniya v biologii i meditsine». Nauchnyye trudy Kongressa [III International Congress "Weak and Superweak Fields and Radiation in Biology and Medicine". Scientific proceedings of the Congress]. St. Petersburg, 2018, pp. 169–170.
10. Damage to the nervous system with COVID-19. Available at: <https://medach.pro/post/2342> (In Russ.)

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ НЕОПУХОЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

М.Д.Кашаева*, А.В.Прошин***, Л.Г.Прошина*, Д.А.Швецов*, Т.К.Дубовая***, К.В.Гаврилова*

STRUCTURAL CHANGES IN THE LIVER TISSUE WITH LONG-TERM OBSTRUCTIVE JAUNDICE OF NON-TUMOR ETIOLOGY

M.D.Kashaeva*, A.V.Proshin***, L.G.Proshina*, D.A.Shvetsov*, T.K.Dubovaya***, K.V.Gavrilova*

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kashaevamrd@mail.ru

**Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева, Москва, net_proshin@mail.ru

***Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова, Москва

Изучены гистологические препараты ткани печени у 82 больных с длительной (более двух недель) механической желтухой неопухолевой этиологии, находившихся на лечении в НОКБ в период с 2014 по 2021 гг. Отмечается увеличение стромы в два раза за счет развития соединительной ткани; выявлено разрушение кровеносных капилляров, что влечёт за собой ухудшение кровообращения печени. Наблюдается снижение объема ядра и цитоплазмы при механических желтухах, что говорит о нарастании некротических процессов. Возникают структурные изменения во внутрипеченочных желчных ходах и заполнении их липоцитами, происходит замедление функциональной активности гепатоцитов, уменьшается скорость их деления, замедляются все виды обменов. Исследования ткани печени при механической желтухе позволяют определить форму и тяжесть холестаза, что совместно с другими данными влияют на прогноз заболевания и на определение лечебной тактики. Повторные пункционные биопсии печени позволяют контролировать состояние печени после декомпрессии и определять эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: ткань печени, механическая желтуха, структурные изменения

Для цитирования: Кашаева М.Д., Прошин А.В., Прошина Л.Г., Швецов Д.А., Дубовая Т.К., Гаврилова К.В. Структурные изменения ткани печени при длительной механической желтухе неопухолевой этиологии // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.34-37. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).34-37](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).34-37)

Histological preparations of liver tissue were studied in 82 patients with long-term (more than two weeks) obstructive jaundice of non-tumor etiology, who were treated at the Novgorod Regional Clinical Hospital in the period from 2014 to 2021. There is a twofold increase in the stroma, due to the development of connective tissue; destruction of blood capillaries is revealed, which entails a deterioration in the blood circulation of the liver; a decrease in the volume of the nucleus and cytoplasm is detected with obstructive jaundice, which indicates an increase in necrotic processes; structural changes appear in the intrahepatic bile ducts and their filling with lipocytes, the functional activity of hepatocytes slows down, the rate of their division decreases, all types of exchanges slow down. Studies of the liver tissue in obstructive jaundice make it possible to determine the form and severity of cholestasis, which, together with other data, affect the prognosis of the disease and the determination of therapeutic tactics. Repeated puncture biopsies of the liver allow you to monitor the condition of the liver after decompression and determine the effectiveness of the treatment.

Keywords: liver tissue, obstructive jaundice, structural changes

For citation: Kashaeva M.D., Proshin A.V., Proshina L.G., Shvetsov D.A., Dubovaya T.K., Gavrilova K.V. Structural changes in the liver tissue with long-term obstructive jaundice of non-tumor etiology // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.34-37. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).34-37](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).34-37)

Введение

Одним из важнейших вопросов абдоминальной хирургии является диагностика и лечение больных с механической желтухой [1-3]. В основе механической желтухи лежит препятствие оттоку желчи, поступившей из печени в систему желчных путей. Препятствие току желчи ведет к повышению давления в лежащих выше желчных путях. Желчный пигмент при этом диффундирует через стенки расширенных желчных канальцев в гепатоциты, синусоидальное пространство и в кровь [4,5]. Острый холестаз при механических препятствиях в желчных путях приво-

дит к глубоким нарушениям гепатоцитов, к холестатической интоксикации, холангиту [6,7]. Длительная механическая желтуха определяет развитие резких нарушений всех функций печени, что проявляется печеночной недостаточностью. Наиболее достоверным методом диагностики развившихся структурных изменений является гистологическое исследование, позволяющее проводить своевременное и полноценное лечение [7,8].

Цель настоящего исследования — изучение морфологических изменений в печени при длительной механической желтухе неопухолевой этиологии.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью были изучены гистологические препараты ткани печени у 82 больных с длительной (более двух недель) механической желтухой неопухоловой этиологии, находившихся на лечении в НОКБ в период с 2014 по 2021 гг. Забор ткани печени производили посредством биопсии печени во время операции. В дальнейшем изготавливались гистологические препараты стандартным способом с окраской гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону.

Результаты исследований и обсуждение

Выполненные исследования показали, что для холестаза у больных с механической желтухой, вызванной холедохолитиазом, характерно распределение билирубина в центральной части печеночной доли. При высоких цифрах билирубина определяются некрозы гепатоцитов с незначительной внутридольковой воспалительной инфильтрацией и формированием «желчных озерц». В портальных трактах отмечается отек стромы, незначительные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация, а также пролиферация билиарного эпителия по краям портального тракта. При длительной механической желтухе отмечается выраженный холестаз третьей и большей части второй зоны печеночной доли. Большинство гепатоцитов и ЗРЭ заполнены включениями билирубина различных размеров. Канальцы расширены, переполнены желчью и желчными тромбами. Видны мелкоочаговые некрозы печеночных клеток и желчные озерца, вокруг которых видны скопления нейтрофильных лейкоцитов и группы регенерирующих гепатоцитов. Большинство гепатоцитов преимущественно третьей зоны в состоянии различных форм белковых дистрофий.

В стенках центральных вен и синусоидов появляется молодая соединительная ткань, большинство синусоидов спавшиеся. Портальные тракты

расширены, перидуктально имеются разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарная инфильтрация. Отмечается выраженная пролиферация билиарного эпителия с образованием множества желчных протоков и так называемых ложных желчных ходов по всему пространству портального поля. В отдельных случаях видны разрастания соединительной ткани, выходящие за пределы портальных трактов, по ходу которых отмечается выраженная гистиолимфоцитарная инфильтрация и скопления фибробластов. При хронических рецидивирующих желтухах характерен диффузный холестаз с преимущественным скоплением желчи в первой зоне. Выявляются также желчные инфаркты, излития желчи с образованием желчных озерц, вокруг которых определяются воспалительные инфильтраты и регенерирующие гепатоциты. Гепатоциты всех отделов печеночной доли в состоянии различных видов белковых дистрофий с развитием некробиозов вокруг центральных вен.

Большинство центральных вен — со склерозом стенок, распространяющимся на отдельные синусоиды, просветы большей части синусоидов спавшиеся. В портальных трактах и перипортально выявлены обширные разрастания соединительной ткани и гистиолимфоцитарный инфильтрат с образованием в отдельных случаях межпортальных прослоек. По ходу портальных трактов выраженная пролиферация билиарного эпителия и вновь образованных желчных ходов.

В результате морфометрии выявлены следующие изменения: при сравнении стромы и паренхимы печени в норме и при механической желтухе отмечается увеличение стромы в два раза за счет развития соединительной ткани, также выявлено разрушение кровеносных капилляров, что влечёт за собой ухудшение кровообращения печени (рис.1).

Отмечается снижение объема ядра и цитоплазмы при механических желтухах, что говорит о нарастании некротических процессов (рис.2).

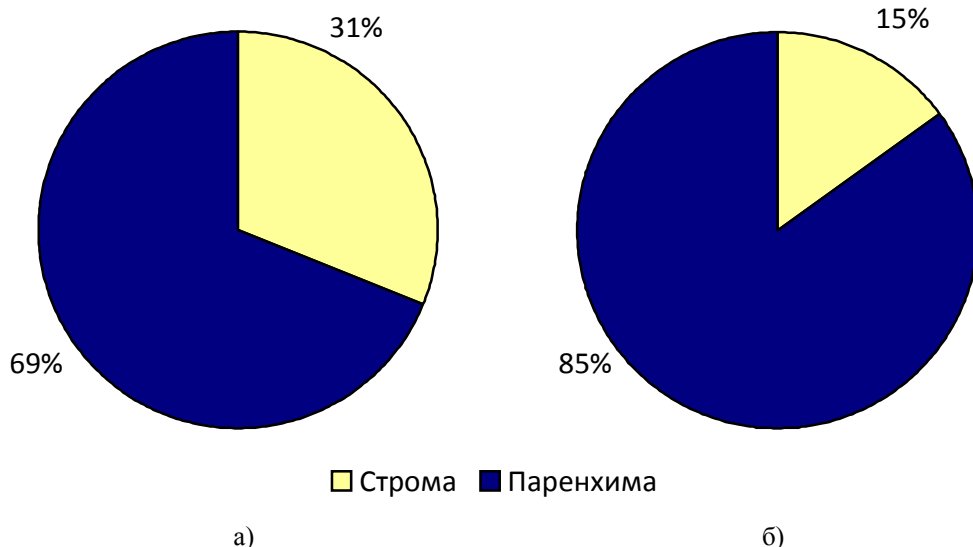


Рис.1. Отношение стромы печени к паренхиме в норме (а) и при механической желтухе (б)

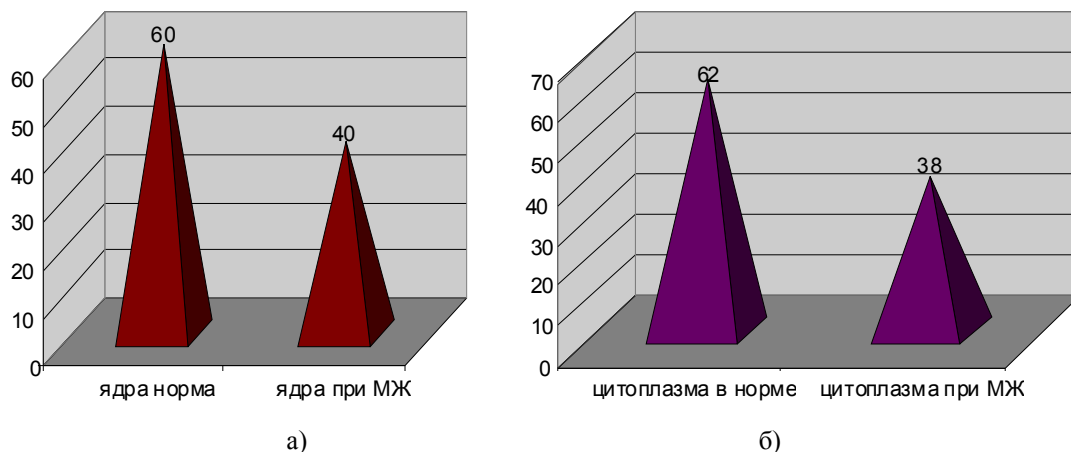


Рис.2. Соотношение ядер (а) и цитоплазмы (б) в норме и при механической желтухе

Соотношение неизменённых гепатоцитов к клеткам с жировыми включениями в норме и при механической желтухе также меняется в сторону нарастания последних (рис.3).

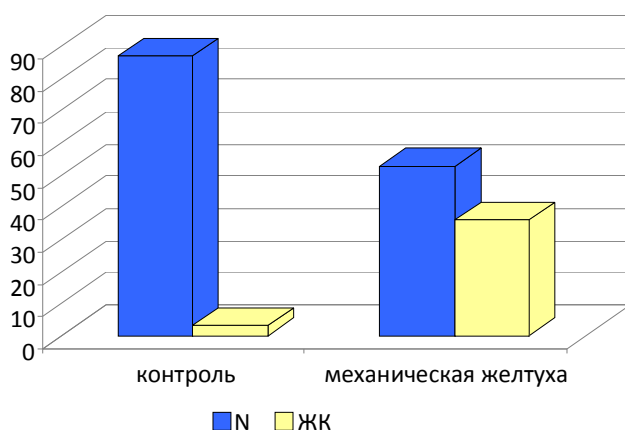


Рис.3. Содержание неизменённых клеток (N) и клеток с жировыми включениями (ЖК) в норме и при механической желтухе

В нормальной ткани печени содержание неизменённых клеток равно 87%, а жировых клеток — 3%. При механической желтухе неизменённых клеток 52%, а жировых клеток — 38%. Эти показатели говорят о развитии жировой дистрофии при механической желтухе. При этом появляются структурные изменения во внутрипеченочных желчных ходах и заполнении их липоцитами (жировыми каплями).

Существенно меняется клеточный состав ткани печени при МЖ (рис.4).

Получены следующие данные. Клеточный состав контрольной группы (норма): двухядерных клеток — 6%, некроз — 0,3%, клетки с гиперхромным ядром (гиперхром. яд.) — 1,7%, глянцевые клетки (гл. к.) — 1%. При механической желтухе в клеточном составе ткани печени повышается процентное содержание некротических клеток, клеток с гиперхромным ядром, а уменьшается содержание глянцевых клеток и двухядерных клеток, что свидетельствует о снижении регенераторной способности печени.

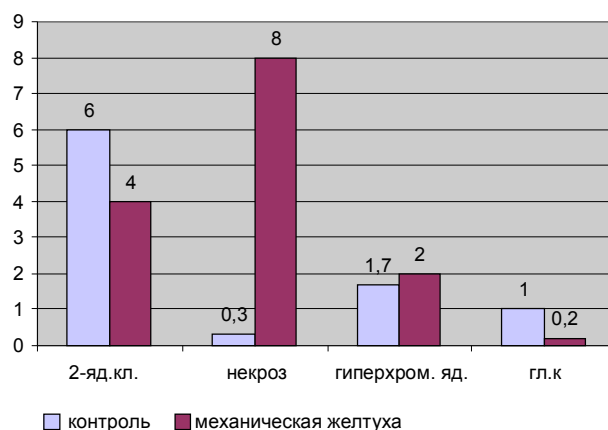


Рис.4. Клеточный состав ткани печени

При механической желтухе происходит замедление функциональной активности гепатоцитов, умень-

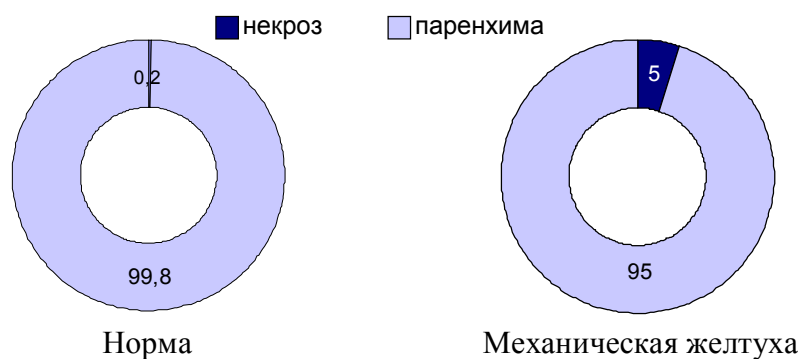


Рис.5. Отношение некроза печени к паренхиме

шается скорость их деления, замедляются все виды обменов, этим объясняется уменьшение 2-ядерных клеток, в ядрах гепатоцитов происходит накопление билирубина, желчных кислот, токсинов, т. е. появление гиперхромных ядер.

При механической желтухе развивается гипертензия в желчных ходах, которая приводит к их разрыву, и желчь диффундирует в гепатоциты, они заполняются желчью, подвергаются апоптозу с развитием желчных инфарктов, в результате этого развивается некротизирование тканей печени, которое составляет 5%. Также происходит расширение диаметра желчных протоков и утолщение их стенок, в результате чего усиливается застой желчи (рис.5).

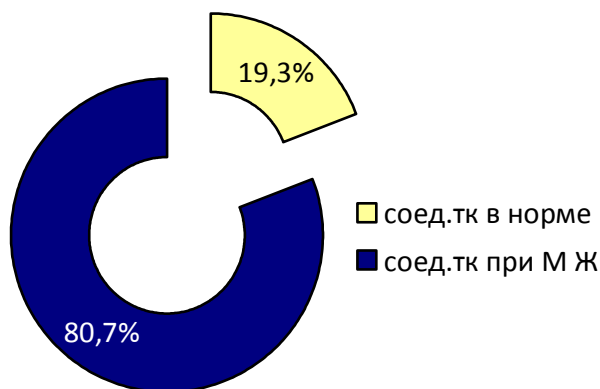


Рис.6. Соотношение соединительной ткани в норме и при механической желтухе

Содержание соединительной ткани при механической желтухе повышается в 4 раза. Это происходит за счет разрастания молодой соединительной ткани в стенках центральных вен, прилежащих синусоидам, на месте некротизированных клеток. Портальные тракты расширяются, и в этой области наблюдается разрастание соединительной ткани и гистиолимфоцитарной инфильтрации. Эти процессы могут привести к развитию цирроза печени (рис.6).

Заключение

Исследование ткани печени при механической желтухе позволяет определить форму и тяжесть холестаза, что совместно с другими данными влияет на прогноз заболевания и на определение лечебной тактики. Повторные пункционные биопсии печени позволяют контролировать состояние печени после декомпрессии и определять эффективность проводимого лечения. При проведении консервативных и хирургических мероприятий следует применять методы, направленные на восстановление морфофункциональных изменений в печени.

с желчнокаменной болезнью: Тезисы докладов X Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии // Эндоскопическая хирургия. 2012. №2. С.19-20.

- Нагорный В.А., Седов А.П., Парфенов И.П. Морфофункциональное состояние печени после устранения внепеченочного холестаза // Актуальные проблемы современной хирургии. Сб. работ. СПб., 2011. С.103-105.
- Сотниченко Б.А., Гончаров К.В. Холедохолитиаз у больных пожилого и старческого возраста // Вестник хирургии. 2001. Т.160. №2. С.113-118.
- Цыркунов В.М., Андреев В.П., Прокопчик Н.И., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: дистрофии // Гепатология и гастроэнтерология. 2017. Т.1 (2). С.140-151.
- Yamaguti D.C., Patricio F.R. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol.23(9). P.759-765. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832e9df0>
- Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R. et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD // Aliment Pharmacol Ther. 2012. Vol.36(1). P.22-29. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x>
- Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз // Лечащий врач. 2017. Т.3. С.77-82.

References

- Aliyev M.A., Andreev G.N., Tashev I.A., Doskaliev Zh.A. Khirurgicheskaya korrektsiya khronicheskikh gepatitov i tsirrozov pecheni [Surgical correction of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver]. Veliky Novgorod, 2001. 140 p.
- Borisov A.E., Zemlyanoi V.P., Kashchenko V.A., Ayaganov. Znachenie laparoskopicheskoy biopsii pecheni u bol'nykh s zhelchnokamennoy bolezn'yu: Tezisy dokladov X Vserossiyskogo s"yezda po endoskopicheskoy khirurgii [The significance of laparoscopic liver biopsy in patients with cholelithiasis: Abstracts of the X All-Russian Congress on Endoscopic Surgery]. Endoskopicheskaya khirurgiya — Endoscopic surgery, 2012, no. 2, pp. 19–20.
- Nagorny V.A., Sedov A.P., Parfenov I.P. Morfofunktsional'noye sostoyaniye pecheni posle ustraneniya vnepechenochnogo kholestaza [Morphofunctional state of the liver after elimination of extrahepatic cholestasis] Aktual'nyye problemy sovremennoy khirurgii. Sb. rabot. SPb — Actual Problems of Modern Surgery. Collection of Works. SPb., 2011, pp. 103–105.
- Sotnichenko B.A., Goncharov K.V. Kholodokholitiaz u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Cholelithiasis in elderly and senile patients]. Vestnik khirurgii — Bulletin of Surgery, 2001, vol. 160, no. 2, pp. 113–118.
- Tsykunov V. M., Andreev V. P., Prokopchik N. I., Kravchuk R. I. Klinicheskaya morfologiya pecheni: distrofii [Clinical morphology of the liver: dystrophy]. Gepatologiya i gastroenterologiya — Hepatology and Gastroenterology, 2017, vol. 1 (2), pp. 140–151
- Yamaguti D.C., Patricio F.R. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2011, vol. 23(9), pp. 759–765. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832e9df0>
- Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R., et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease — MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2012, vol. 36(1), pp. 22–29. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05121.x>
- Mehtiev, S. N., Mehtieva O. A. Zhelchnokamennaya bolezn' i nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: sochetaniye i prognoz [Cholelithiasis and non-alcoholic fatty liver disease: Combination and prognosis]. Lechashchiy vrach — Attending Physician, 2017, vol. 3, pp. 77–82.

- Алиев М.А., Андреев Г.Н., Ташев И.А., Доскалиев Ж.А. Хирургическая коррекция хронических гепатитов и циррозов печени. В. Новгород, 2001. 140 с.
- Борисов А.Е., Земляной В.П., Кашенко В.А., Аяганов. Значение лапароскопической биопсии печени у больных

**РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ЯИЧНИКА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ**

Р.Н.Маградзе*, Д.А.Лисовский*, А.Д.Лисовский*, Н.А.Попковский*, П.С.Бобков***,
А.А.Байрамов****, А.В.Дробленков******

REACTIVE CHANGES IN OVARIAN ENDOCRINE CELLS IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC DAMAGE

R.N.Magradze*, D.A.Lisovsky*, A.D.Lisovsky*, N.A.Popkovsky*, P.S.Bobkov***, A.A.Bayramov****,
A.V.Droblenkov******

**Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, droblenkov_a@mail.ru*

***Санкт-Петербургский медико-социальный институт*

****Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого*

Настоящее исследование посвящено морфофункциональному обоснованию модели женского гипогонадизма, важному для последующей оценки эффективности его целенаправленной фармакологической коррекции, а также выяснению устойчивости эндокринных клеток яичника к повреждению в результате переживания однократного острого ишемического воздействия. У трех групп взрослых самок крыс под наркозом лигировали артерию правого и левого яичника на 30, 45 и 60 мин (по 4 крысы в каждой группе). После операции рану зашивали. Контролем служили ложно-оперированные крысы (4 особи). Через 7 суток проводили анализ результатов. Содержание в крови половых стероидных гормонов (17 β -эстрадиола, прогестерона) и гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. В меридиональных гистологических срезах зрелого третичного фолликула и желтого тела правого и левого яичников после обзорного окрашивания подсчитывали число и процент жизнеспособных и погибших эндокриноцитов, определяли площадь жизнеспособных эндокринных клеток. Достоверность различий медианы, верхнего и нижнего квартилей сравниваемых параметров определяли, используя непараметрический критерий Манна—Уитни. Установлено, что однократная острая ишемия яичников индуцирует массовую гибель и дегенеративные изменения значительной части жизнеспособных эндокринных клеток зрелого третичного фолликула и желтого тела, наиболее выраженные при одночасовой билатеральной окклюзии сосудов яичников. Данные количественные и структурные изменения интерстициальных эндокринных клеток и лютеоцитов яичника обуславливают значительное снижение выработки половых стероидов, которые, в свою очередь, вызывают гиперпродукцию соответствующих гипофизарных тропинов. Морфологические изменения обоих типов эндокринных клеток яичников в данной модели острой однократной ишемии яичников являются высокочувствительными; использование же ряда морфометрических параметров эндокриноцитов в комплексе с установлением концентрации периферических и регуляторных гормонов позволит применять эту модель для оценки эффективности коррекции женского гипогонадизма различными фармакологическими препаратами.

Ключевые слова: женский гипогонадизм, ишемия яичников, интерстициальные эндокриноциты, лютеоциты, реактивные изменения

Для цитирования: Маградзе Р.Н., Лисовский Д.А., Лисовский А.Д., Попковский Н.А., Бобков П.С., Байрамов А.А., Дробленков А.В. Реактивные изменения эндокринных клеток яичника при экспериментальном ишемическом повреждении // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.38-42. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).38-42](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).38-42)

The present study is devoted to the morphofunctional substantiation of the model of female hypogonadism, which is important for the subsequent evaluation of the effectiveness of its targeted pharmacological correction, as well as to elucidate the resistance of ovarian endocrine cells to damage as a result of experiencing a single acute ischemic effect. In three groups of adult female rats under anesthesia, the arteries of the right and left ovaries were ligated for 30, 45, and 60 min (4 rats in each group). After the operation, the wound was sutured. Sham-operated rats (4 rats) served as controls. After 7 days, the results were analyzed. The blood levels of sex steroid hormones (17 β -estradiol, progesterone) and gonadotropins (FSH and LH) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In the meridional histological sections of the mature tertiary follicle and the corpus luteum of the right and left ovaries, after survey staining, the number and percentage of viable and dead endocrinocytes were counted, and the area of viable endocrine cells was determined. The significance of differences in the median, upper and lower quartiles of the compared parameters was determined using the nonparametric Mann–Whitney test. It has been established that a single acute ovarian ischemia induces massive death and degenerative changes in a significant part of the viable endocrine cells of the mature tertiary follicle and corpus luteum, most pronounced with a one-hour bilateral occlusion of the ovarian vessels. These quantitative and structural changes in interstitial endocrine cells and ovarian luteocytes cause a significant decrease in the production of sex steroids, which, in turn, causes hyperproduction of the corresponding pituitary tropins. Morphological changes in both types of ovarian endocrine cells in this model of acute single ovarian

ischemia are highly sensitive; the use of a number of morphometric parameters of endocrinocytes in combination with the determination of the concentration of peripheral and regulatory hormones will allow using this model to assess the effectiveness of the correction of female hypogonadism with various pharmacological preparations..

Keywords: female hypogonadism, ovarian ischemia, interstitial endocrinocytes, luteocytes, reactive changes

For citation: Magradze R.N., Lisovsky D.A., Lisovsky A.D., Popkovsky N.A., Bobkov P.S., Bayramov A.A., Droblenkov A.V. *Reactive changes in ovarian endocrine cells in experimental ischemic damage* // *Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.38-42. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).38-42](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).38-42)*

Актуальность разработки моделей женского гипогонадизма с целью поиска новых эффективных способов его лечения и профилактики обусловлена широкой распространенностью женского бесплодия в России, приближающейся к 24% [1,2]. Одним из новых перспективных направлений в исследовании способов восстановления нарушений эндокринных функций яичников связано с изучением терапевтического потенциала пептидных препаратов, содержащих оригинальную молекулу регуляторного белка семейства кисспептинов (Kiss1). Основные эффекты белков данного семейства, направленные на усиление выработки гипоталамического гонадолиберина, вызывают выраженный ответ эндокриноцитов всех звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, поскольку функционируют через их мембранный рецептор кисспептина (GPR54/KISS1R), связанный с G-белком [3-5]. Между тем в литературе отсутствуют сведения о реактивных изменениях клеток эндокринного аппарата яичника при моделировании ишемического повреждения яичников разной длительности, что мешает создать морфологическую основу для разработки моделей женского гипогонадизма.

Материалы и методы

Ишемию тканей яичника воспроизводили путем временного наложения лигатуры на дистальную часть маточной трубы и сосудистый пучок при помощи открытой хирургической операции с брюшинного доступа [6], что приводило к окклюзии яичниковой артерии.

Для эксперимента использованы интактные самки крыс линии Вистар 8-10 месячного возраста массой 240-260 г. Перед экспериментом животных тестировали с целью установления длительности эстрального цикла. При этом в утренние часы ежедневно в течение 4-х суток определяли концентрацию половых стероидных гормонов (17 β -эстрадиола и прогестерона) по методике, приведенной ниже. Отбирали самок крыс, которые имели устойчивый 4-дневный цикл [7].

Перед операцией, проводимой согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 2003 г. №267), животных наркотизировали по следующей схеме: золетил 0,3 мг («Virbas», Франция) и ксиланит 0,8 мг (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Саратов, Россия), которые вводили внутривентрально из расчета 1,1 мг на 100 г тела животного. Действие наркоза верифицировали по исчезновению реакции на болевые раздражители (укол лапы) и угнетению зрачкового рефлекса. После наркоза крыс фиксировали на операционном столе в положении на спине. Кожу обрабатывали спиртом и разбавленным

спиртовым раствором йода, скальпелем делали продольный разрез длиной 1,5-2 см по средней линии живота. Передвигая разрез, поочередно, налево и направо в брюшной полости, находили правый или левый рог матки, выводили его наружу. Затем находили сосудистый пучок яичника в области соединения маточной трубы с углом тела матки. Временной лигатурой перевязывали сосудистый пучок на период 30, 45 и 60 минут. Аналогично ишемизировали второй яичник. Таким образом были сформированы 3 группы экспериментальных животных (по 4 крысы), в каждой из которых исследовали по 8 яичников. Контрольную группу (4 особи, 8 яичников) составили ложнопериоперированные животные, которым ишемию яичников не вызывали. У всех крыс операционное поле и внутреннюю поверхность брюшной полости обрабатывали стрептоцидом, разрез брюшины послойно ушивали кетгутом, кожу живота и шов обрабатывали 5% йодной настойкой. Для профилактики инфекций брюшной полости самкам крыс после операции однократно вводили Бициллин 3 или 5 в расчетной дозе. После операции животных помещали в чистую клетку, в течение первых 4-5 дней проводили ежедневную обработку раны дезинфицирующими средствами.

По истечении 7 суток (на 8 день) у животных всех групп из хвостовой вены извлекали кровь для количественного анализа гормонов, после чего крыс дакапитировали при помощи гильотины, извлекали оба яичника и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина для последующего морфологического анализа.

Содержание в крови половых стероидных гормонов и гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа прибором Synergy 2 (BioTek USA) с использованием Elisa kit наборов фирм DRG (США), Cloud-Clone Corp (Китай), Алкор-Био (Россия).

После заливки в парафин по стандартной схеме готовили срезы обоих яичников в плоскости, близкой к сагиттальной (рассекающей середину краев и полюсов) толщиной 4 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Под иммерсией исследовали реактивные изменения эндокриноцитов в покрышке зрелых третичных фолликулов и лютеоцитов в желтых телах, достигших периода расцвета. Окрашенные срезы изучали при помощи микроскопа Leica DME (Германия), фотографировали и осуществляли морфометрическое исследование, используя сканер Panoramic Viewer (Венгрия) и программу 3DHISTECH (Венгрия). Подсчитывали удельное количество эндокриноцитов: жизнеспособных (содержащих ядрышко) и погибших (в расчете на один зрелый третичный фолликул, в плоскости среза которого обнаруживался овоцит и,

следовательно, срезанный меридионально; в желтом теле — из расчета от общего числа лютеоцитов, содержащихся в трех последовательных квадратах площади 0,01 мм²). Площадь сечения жизнеспособных эндокриноцитов определяли у 10 клеток этих двух видов в одном из фолликулов у каждой крысы.

При использовании пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) было установлено, что распределение параметров каждого вариационного ряда (количественного, $n = 8$ и 2D, $n = 80$) было отличным от нормального. Поэтому для установления достоверности различий величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна—Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,01$.

Полученные морфометрические параметры эндокриноцитов яичников и изменения концентрации половых эффекторных и регуляторных гормонов в динамике эксперимента оценивали, используя коэффициент корреляции в программе Microsoft EXCEL.

Результаты исследования и их обсуждение

Концентрация половых стероидных и гипофизарных гормонов в плазме крови у крыс контрольной и экспериментальных групп колебалась незначительно, что способствовало созданию репрезентативных

выборок и, вероятно, являлось следствием предварительного отбора животных (табл.1).

Многочисленные интерстициальные эндокриноциты в широкой внутренней теке зрелого фолликула образовывали полосовидные прерывистые скопления. Клетки были крупными, вытянутой полигональной формы, обладали хорошо развитой цитоплазмой и были окружены элементами интерстициальной соединительной ткани и капиллярами. В желтом теле более крупные полигональные лютеоциты формировали многослойные анастомозирующие эпителиальные пласты, разделенные тонкими соединительнотканскими перегородками. Между группами лютеоцитов внутри пласта были расположены отдельные капилляры и элементы соединительной ткани. Среди эндокриноцитов обоих видов определялись единичные погибшие теновидные клетки (табл.2), обычно малой величины, неправильной формы, содержащие сморщенное ядро или его фрагменты с усиленным контуром оболочки ядра.

Через 30 мин ишемии яичников уровень плазменного эстрадиола незначительно снизился (P value $> 0,05$), тогда как концентрация прогестерона понизилась вдвое (P value $< 0,0001$), что обусловило компенсаторное увеличение продукции гипофизарных регуляторных ФСГ и ЛГ (см. табл.1).

Число и доля жизнеспособных эндокриноцитов в обоих типах фолликулов яичника незначительно

Таблица 1

Уровень половых стероидных гормонов и гонадотропинов в плазме крови самок крыс при ишемии яичника

Параметр Способ воздействия	Концентрация гормонов в крови, нмоль/л			
	17 β -эстрадиол	Прогестерон	ФСГ	ЛГ
Нет (ложная операция)	4,87 $\pm$ 0,83	22,1 $\pm$ 3,28	8,13 $\pm$ 2,12	5,07 $\pm$ 0,83
Ишемия: 30 мин	3,78 $\pm$ 0,57	12,7 $\pm$ 0,61*	12,4 $\pm$ 3,49*	7,62 $\pm$ 2,60
Ишемия: 60 мин	2,17 $\pm$ 0,41*	4,72 $\pm$ 0,69**	17,7 $\pm$,88**	11,7 $\pm$ 3,42*

Примечание: * — различия с параметром у контрольных крыс значимы (P value $< 0,0001$); ** — различия с параметром у крыс после 30 мин ишемии и контрольных крыс значимы (P value $< 0,0001$).

Таблица 2

Количественная характеристика эндокринных клеток в зрелых пузырьчатых фолликулах и желтых телах (25%/Med/75%) на разных сроках острой тотальной ишемии яичников у крыс

Параметр Способ воздействия	Процент (и число) жизнеспособных эндокриноцитов		Процент (и число) погибших эндокриноцитов	
	Интерстициальных	Желтого тела	Интерстициальных	Желтого тела
Нет (ложная операция)	94,3/ 95,2 /95,4 (176/193/221,5)	91,7/ 94,9 /96,4 (15,0/16,5/19,3)	4,7/ 4,9 /5,0 (9,3/10,5/13,7)	3,6/ 5,3 /7,4 (0,75/1,0/1,25)
Ишемия: 30 мин	83,1/ 85,9 /89,2 (122,3/150/161,0)	84,1/ 86,8 /89,8 (18,0/21,0/26,8)	13,1/ 14,6 /16,0 (18,0/23,5/32,8)	8,0/ 13,3 /15,9 2,8/(3,0)/4,0
Ишемия: 45 мин	73,0/ 78,3 /80,8 (116,3/124/134,5)	77,0/ 80,4 /82,0 (16,8/19,6/23,0)	19,3/ 21,8 /27,1 (30,0/36/39,0)	18,0/ 19,6 /23,1 (4,8/6,0/6,3)
Ишемия: 60 мин	41,1/ 49,8 /55,3* (75,3/84,5/102,3)*	58,1/ 64,0 /72,2* (19,8/25,5/35,8)*	44,7/ 50,2 /59,7* (70,8/95,5/107,0)*	27,9/ 36,0 /43,8* (11,8/13,5/14,5)*

Примечание: число и процент эндокриноцитов пузырьчатых фолликулов определены из расчета на один фолликул. Число и доля лютеоцитов определены из расчета на единицу площади 0,01 мм². * — различия с параметрами у контрольных крыс значимы (P value $< 0,0001$).

уменьшились, тогда как число и доля в них клеток «теней» незначительно увеличилась (см. табл.2). Размер эндокриноцитов был уменьшен в 1,3-1,4 раза (табл.3).

Через 45 мин ишемии яичников количественные изменения эндокриноцитов обоих типов нарастали (P value $> 0,05$), их площадь, в сравнении с контролем, была уменьшена в 1,5-1,7 раз (P value $< 0,0001$).

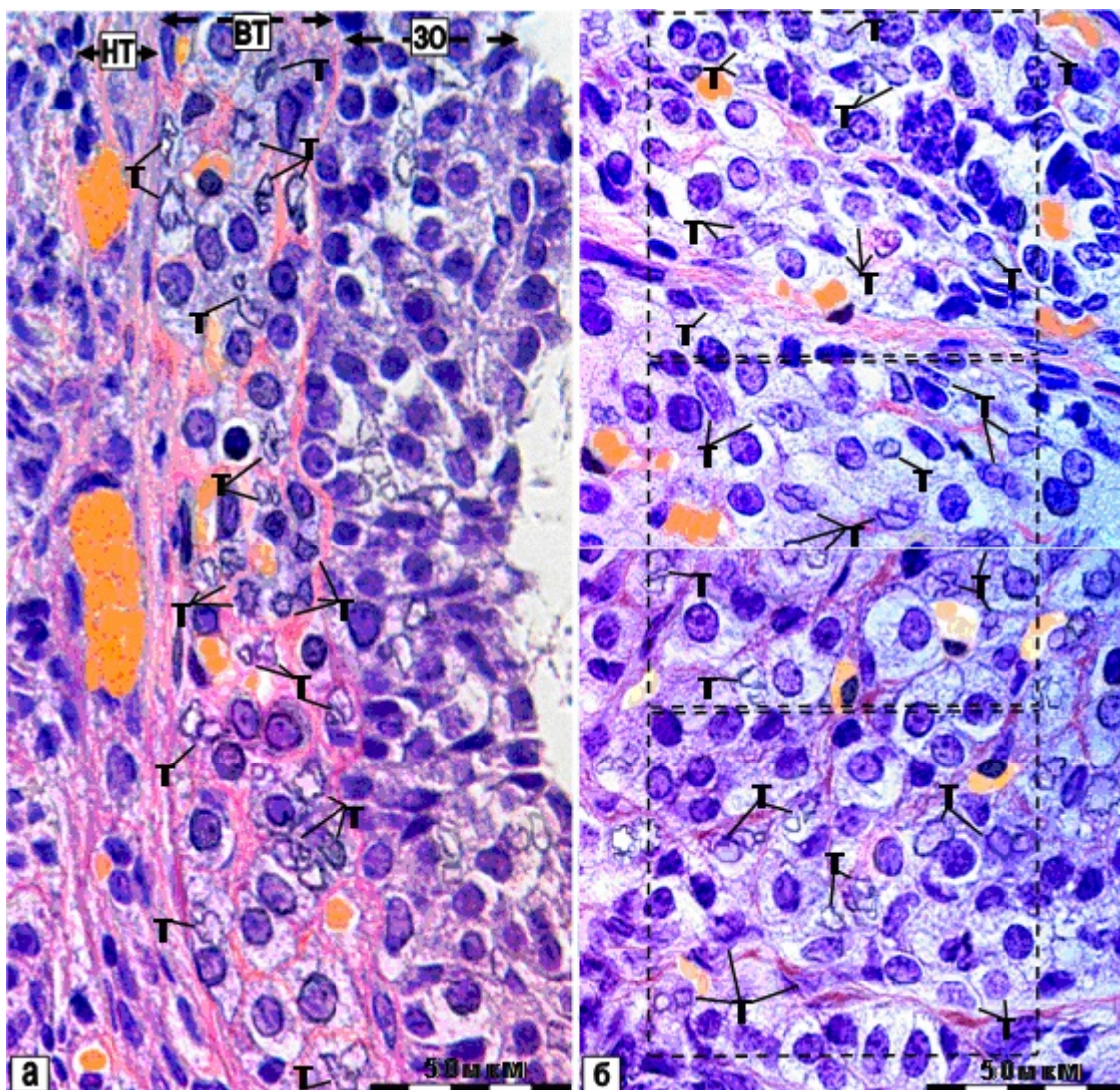
Через 60 мин ишемии изменения концентраций гормонов яичников стали значительно более выраженными: так, снижение концентрации плазменного эстрадиола (в сравнении с уровнем в контроле) было более чем двухкратным, прогестерона — более чем пятикратным (см. табл.1). Соответственно, уровень гипофизарных гонадотропинов многократно увеличился, что подтверждает взаимодействие двух функциональных типов эндокринных клеток и наличие выраженной компенсаторной составляющей аденогипофиза во влиянии на эндокриноциты яичника.

Таблица 3

Изменения площади сечения жизнеспособных эндокриноцитов в зрелых пузырчатых фолликулах и желтых телах (25%/Med/75%) на разных сроках острой тотальной ишемии яичников у крыс

Параметр	Площадь жизнеспособных эндокриноцитов (мкм ²)	
	Интерстициальных	Желтого тела
Способ воздействия		
Нет (ложная операция)	190,5/235,1/276,3	197,0/254,3/302,9
Ишемия: 30 мин	152,5/178,5/214,9*	151,7/201,0/246,2*
Ишемия: 45 мин	128,6/161,5/202,0*	124,8/172,1/210,4*
Ишемия: 60 мин	108,0/133,0/157,2*	106,8/146,1/190,0*

Примечание: * — различия с параметрами у контрольных крыс значимы (P value $< 0,0001$).



Реактивные изменения интерстициальных эндокриноцитов во внутренней части теки третичного фолликула (а) и эндокриноцитов желтого тела (б) у крысы через 7 сут после тотальной ишемии яичника в течение 60 мин. Обозначения: ZO — зернистая оболочка фолликула, BT — внутренняя тека, HT — наружная тека фолликула, Т — теновидные нейроны (неизмененные и малоизмененные нейроны не обозначены). Ограничена площадь исследования в желтом теле, равная 0,01 мм² (пунктир). Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 100$

Выявленная реципрокная закономерность (снижение концентрации половых стероидов и нарастание уровня ФСГ/ЛГ по мере увеличения длительности ишемии яичников) может являться следствием известных биологических механизмов взаимодействия этих стероидов и промотора гена рецептора GnRH, который в нормальных условиях ингибирует экспрессию рецептора GnRH [8,9].

Жизнеспособные эндокриноциты в обоих типах фолликулов визуальным образом варьировали в размерах, ядерно-цитоплазматическом отношении и признаках дегенерации: часть клеток отличалась гиперхромным ядром, не содержащим различного ядрышка, в ядре другой части клеток преобладал эухроматин, ядрышко было отчетливым (см. рис.). Среди эндокринных клеток располагалось большое количество погибших форм, единичные лейкоциты. Процент жизнеспособных интерстициальных клеток и лютеоцитов (в сравнении с контролем) уменьшился в 1,7-1,9 раза соответственно, тогда как процент погибших клеток возрос в 7-10 раз (см. табл. 2).

Коэффициент корреляции полученных морфометрических параметров эндокриноцитов яичников и изменений концентрации половых эффекторных и регуляторных гормонов в динамике эксперимента колебался в интервале от 0,71 до 0,96.

Выводы

Однократная острая ишемия яичников индуцирует массовую гибель и дегенеративные изменения значительной части жизнеспособных эндокринных клеток зрелого третичного фолликула и желтого тела, наиболее выраженные при однократной била-теральной окклюзии сосудов яичников. Названные количественные и структурные изменения интерстициальных эндокринных клеток и лютеоцитов яичника обуславливают значительное снижение выработки половых стероидов, которое, в свою очередь, вызывает гиперпродукцию соответствующих гипофизарных тропинов. Морфологические изменения обоих типов эндокринных клеток яичников в данной модели острой однократной ишемии яичников являются высокочувствительными; использование же ряда морфометрических параметров эндокриноцитов в комплексе с установлением концентрации периферических и регуляторных гормонов позволит применять эту модель для оценки эффективности коррекции женского гипогонадизма различными фармакологическими препаратами.

1. Даржаев З.Ю. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017. Т.2(4). С.14-21.
2. Филиппов О.С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002. (3):47.

3. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // *Nature*. 2001. Vol.411. P.613-617. DOI: <https://doi.org/10.1038/35079135>
4. de Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. Vol.100(19). P.10972-10976. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>
5. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // *N Engl J Med*. 2003. Vol.349. P.1614-1627. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Изд. 2-е. М.: Медицина, 2005. 832 с.
7. Freeman M.E. The ovarian cycle of the rat // *Physiology of reproduction* / Eds. E.Knobel, J.Nail/ New York.: Raven Press Ltd., 1988. P.1893-1928.
8. Laws S.C., Beggs J.M., Webster J.C., Miller W.L. Inhibin increases and progesterone decrease receptor for gonadotropin-releasing hormone in ovine pituitary cultures // *Endocrinology*. 1990. Vol.127(1). P.373-380. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo-127-1-373>
9. Quinones-Jenab V., Jenab S., Ogawa S. et al. Estrogen regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in female rat pituitary tissue // *Mol. Brain Res*. 1996. Vol.38(2). P.243-250. DOI: 10.1016/0169-328x(95)00322-j

References

1. Z.Yu. Chastota besplodiya v brake sredi go-rodskogo i sel'skogo naseleniya Respubliki Buryatiya: rezultaty populyatsionnogo issledovaniya [The frequency of infertility in marriage among the urban and rural population of the Republic of Buryatia: The results of a population study]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina — Fundamental and Clinical Medicine*, 2017, vol. 2(4), pp. 14–21.
2. Filippov O.S. Prichiny i faktory razvitiya besplodiya sredi naseleniya Sibiri [Causes and factors of infertility development among the population of Siberia]. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni — Epidemiology and Infectious Diseases*, 2002, vol. 3, 47 p.
3. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S., et al. Nature. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*, 2001, vol. 411, pp. 613–617. doi: <https://doi.org/10.1038/35079135>
4. de Roux N., Genin E., Carel J.C., Matsuda F., Chaussain J.L., Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100(19), pp. 10972–10976. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1834399100>
5. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E., et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, pp. 1614–1627. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035322>
6. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Ed. K.U. Khabriyev. Moscow, Izdatel'stvo Meditsina Publ., 2005. 832 p.
7. Freeman, M. E. The ovarian cycle of the rat. *Physiology of reproduction*. Ed. E.Knobel & J. Nail. New York, Raven Press Ltd., 1988, pp. 1893–1928.
8. Laws S.C., Beggs J.M., Webster J.C., Miller W.L. Inhibin increases, and progesterone decrease receptor for gonadotropin-releasing hormone in ovine pituitary cultures. *Endocrinology*, 1990, vol. 127(1), pp. 373–380. doi:10.1210/endo-127-1-373
9. Quinones-Jenab V., Jenab S., Ogawa S., Funabashi T., Weesner G.D., Pfaff D.W. Estrogen regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor messenger RNA in female rat pituitary tissue. *Mol. Brain Res.*, 1996, vol. 38(2), pp. 243–250. doi: 10.1016/0169-328x(95)00322-j

**УЛЬТРАМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ С-КЛЕТОК
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПОСЛЕ 60-ДНЕВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ****В.Н.Морозов, Е.Н.Морозова, А.В.Солин****ULTRAMICROSCOPIC FEATURES OF THE STRUCTURE OF THYROID GLAND C CELLS
IN RATS AFTER 60 DAYS OF SODIUM BENZOATE EXPOSURE****V.N.Morozov, E.N.Morozova, A.V.Solin***Белгородский государственный национальный исследовательский университет, morozov_v@bsu.edu.ru*

Для достижения цели исследования было отобрано 12 белых половозрелых крыс-самцов, распределенных на две группы: 1-ю группу составили животные, получавшие ежедневно в течение 60 дней интражелудочно бензоат натрия в дозе 1000 мг/кг массы тела, а 2-ю группу — контрольные животные. Забор образцов щитовидной железы для электронно-микроскопического исследования, проводку, изготовление срезов и их контрастирование выполняли по стандартному протоколу. У животных 1-й группы в цитоплазме С-клеток преобладали секреторные гранулы крупного размера, часть из них имели низкую электронную плотность, часть была с неоднородным содержимым, а другие остались электронно-плотными. Ядра парафолликулярных клеток имели узкий ободок гетерохроматина под кариолеммой. В большинстве митохондрий были видны кристы неправильной формы. Кроме того, присутствовало также локальное повреждение митохондрий. Обнаружены короткие и тонкие цистерны гранулярной эндоплазматической сети с небольшим количеством рибосом на их внешней поверхности. Вышеуказанные морфологические особенности парафолликулярных клеток щитовидной железы половозрелых крыс свидетельствуют об изменении механизмов синтеза кальцитонина в канальцах эндоплазматической сети, белковосинтетической функции клеток и ее энергообеспечения под воздействием бензоата натрия.

Ключевые слова: щитовидная железа, С-клетки, ультраструктура, бензоат натрия

Для цитирования: Морозов В.Н., Морозова Е.Н., Солин А.В. Ультрамикроскопические особенности строения С-клеток щитовидной железы крыс после 60-дневного воздействия бензоата натрия // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.43-46. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).43-46](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).43-46)

To achieve the aim of the study, 12 white mature male rats were selected and divided into two groups: the group I consisted of animals treated daily for 60 days intragastrically with sodium benzoate at a dose of 1000 mg/kg of body weight, and the group II are control animals. Samples of thyroid gland were taken for electron microscopy, processed, sectioned, and stained according to a standard protocol. In animals of the group I, large-sized secretory granules prevailed in the cytoplasm of C cells, some of them had low electron density, some had heterogeneous content, while others remained electron-dense. The nuclei of parafollicular cells had a narrow rim of heterochromatin under the karyolemma. Most of the mitochondria showed irregularly shaped cristae. In addition, local mitochondrial damage was also present. Short and thin cisterns of the rough endoplasmic reticulum with a small number of ribosomes on their outer surface were found. The above morphological features of the thyroid gland C cells in mature rats indicate a change in the mechanisms of calcitonin synthesis in the cisterns of the endoplasmic reticulum, the protein-synthetic function of cells and its energy supply under the influence of sodium benzoate.

Keywords: thyroid gland, C cells, ultrastructure, sodium benzoate

For citation: Morozov V.N., Morozova E.N., Solin A.V. Ultramicroscopic features of the structure of thyroid gland C cells in rats after 60 days of sodium benzoate exposure // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.43-46. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).43-46](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).43-46)

Введение

В своей повседневной жизни люди подвергаются воздействию значительного количества химических веществ, большинство из которых встречаются в природе в окружающей среде, но другие возникают в результате деятельности человека, присутствуя в пищевых продуктах, воде и различных продуктах повседневного использования [1].

Бензоат натрия (пищевая добавка E211) является широко используемым консервантом в пищевой и фармацевтической промышленности благодаря своей антибактериальной и противогрибковой активности [2].

При этом имеющиеся данные литературы свидетельствуют как о положительных аспектах фармакодинамики бензоата натрия в терапии некоторых заболеваний, так и негативном в отношении здоровья человека.

Так, доказано, что использование бензоата натрия значительно уменьшает уровень гипераммониемии в крови у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [3], улучшает положительную симптоматику при шизофрении [4], стимулирует выработку дофамина дофаминергическими нейронами при болезни Паркинсона [5], способствует улучшению когнитивных функций у пациентов с деменцией [6].

С другой стороны, имеющиеся исследования показывают, что бензоат натрия оказывает мутагенное и цитотоксическое действие на лимфоциты человека *in vitro* [7], снижает уровень ферментов антиоксидантной защиты — глутатионпероксидазы, каталазы, глутатионредуктазы и супероксиддисмутаза; увеличивает концентрацию аланин- и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, мочевины и креатинина; провоспалительных цитокинов — TNF- α , IFN- γ , IL-1 β и IL-6 у крыс в эксперименте по сравнению с контролем [2].

В связи с вышеизложенным, дальнейшее изучение влияния бензоата натрия на организм человека является актуальным и позволит дополнить имеющиеся данные литературы по этому вопросу.

Одной из желез, которая обеспечивает гуморальную регуляцию роста и развития организма, обмена веществ является щитовидная железа. Ее парафолликулярные клетки (С-клетки) имеют отличный от фолликулярных клеток источник развития — нервные гребни, синтезируют и секретируют в кровь кальцитонин, который регулируют кальциево-фосфорный обмен [8].

В имеющейся литературе отсутствуют данные о морфофункциональном состоянии парафолликулярных клеток щитовидной железы в условиях длительного воздействия бензоата натрия, поэтому целью исследования явилось изучение их электронно-микроскопических изменений у половозрелых крыс после 60-дневного введения бензоата натрия.

Методы исследования

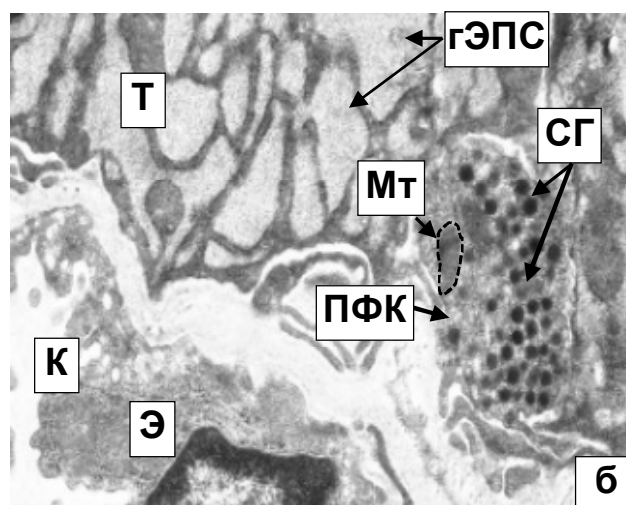
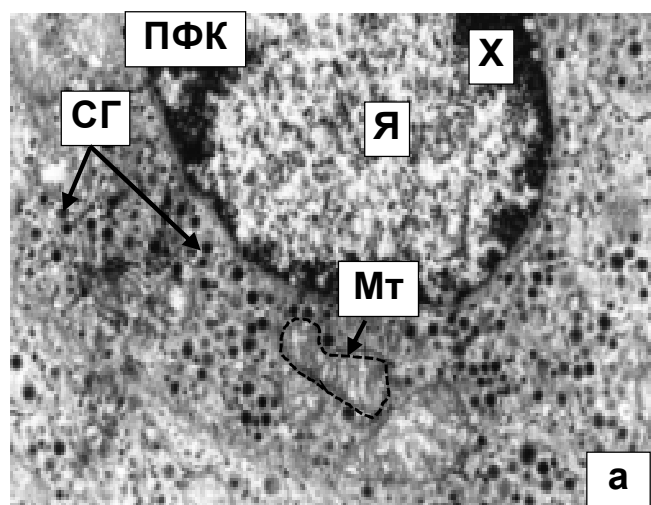
Для эксперимента было отобрано 12 белых половозрелых крыс-самцов с исходной массой тела 200–250 г. Первой группе животных (6 особей) ежедневно в течение 60-ти дней внутрижелудочно вводили 1 мл раствора бензоата натрия в дозе 1000 мг/кг массы тела (производитель Eastman Chemical B.V., Нидерланды, расфасовано на КП КОР «Фармацевтическая фабрика», Киев, по заказу АТ «Эксимед»). Второй группе (также 6 особей) в аналогичных первой группе усло-

виях вводили 1 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида.

Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленной Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [9]. Крысы выводились из эксперимента методом декапитации. После извлечения щитовидной железы ее измельчали на кусочки (1 мм³). Последние фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида, с последующей обработкой в 1% тетроксиде осмия по G.Palade. После дегидратации в этаноле возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне материал заливали смесью эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полимеризацию проводили в течение 36 часов при 60°C. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-4 Сумского ПО «Электрон», контрастировали в растворе уранилацетата и цитрата свинца по E.Reynolds и изучали под электронным микроскопом EM-125 с дальнейшим фотографированием [10].

Результаты исследования

У животных контрольной группы парафолликулярные клетки располагаются в основании между тироцитами или между фолликулами в центральных областях долей щитовидной железы и частью своей мембраны прилежат к фенестрированным капиллярам. Данные клетки преимущественно круглой или яйцевидной формы, реже — треугольной или веретенообразной. В цитоплазме С-клеток визуализируется значительное количество однородных электронно-плотных секреторных гранул разного размера. Ядро у них располагается эксцентрично или в центре. Вокруг последнего распределена тонкая сеть гранулярной эндоплазматической сети (гЭПС). Аппарат Гольджи состоит из нескольких уплощенных мешочков, выявляются единичные лизосомы. Митохондрии различной формы равномерно распределяются в цитоплазме, иногда расположены в виде скоплений. Аналогичную морфологическую картину подтверждают данные, полученные J.Dadan et al. (2004), C.S.Xu et al. (2014) [11,12].



Участок щитовидной железы половозрелых крыс (а — контрольная группа, б — экспериментальная группа): Т — тироцит, Я — ядро, Х — гетерохроматин, гЭПС — гранулярная эндоплазматическая сеть, Мт — митохондрии, СГ — секреторные гранулы, К — фенестрированный капилляр, Э — эндотелиоцит, ПФК — парафолликулярная клетка. Увеличение $\times 8000$

У экспериментальных животных по сравнению с контролем в С-клетках щитовидной железы была изменена морфология гранул. В поле зрения преобладали секреторные гранулы крупного размера, часть из них имели низкую электронную плотность, часть была с неоднородным содержимым, а другие остались электронно-плотными. Ядра имели узкий ободок гетерохроматина под кариолеммой. В большинстве митохондрий видны кристы неправильной формы. Кроме того, присутствовало также локальное повреждение митохондрий. Обнаружены короткие и тонкие цистерны гЭПС с небольшим количеством рибосом на их внешней поверхности (см. рис.).

В литературных данных отсутствует информация о воздействии бензоата натрия непосредственно на метаболизм кальция. При этом M.Zabel et al. (1999) утверждают, что контроль образования мРНК для гена, кодирующего кальцитонин в С-клетках, может включать в себя не только гуморальные факторы, но и прямые контакты с тироцитами [13]. Поэтому можно предположить, что изменения в тироцитах, вызванные бензоатом натрия, напрямую повлияют на морфофункциональные особенности строения С-клеток. По данным J.D.Piper et al. (2017), систематический прием или высокая концентрация бензоата натрия у мышей уменьшают синтез лептина адипоцитами [14]. C.F.Ramos et al. (2014) в своих исследованиях показывает, что уменьшение лептина, воздействуя через гипоталамус, способствует снижению продукции тиреолиберина, а в последствии через тиреотропный гормон, воздействуя на фолликулярные клетки щитовидной железы снижает синтез тироксина [15]. Исследования C.Saatci et al. (2016) и J.D.Piper et al. (2017) показали, что высокие дозы бензоата натрия вызывают повреждение ДНК не только ядер эпителиальных клеток печени крыс, но и митохондрий [14,16]. По данным F.Shapiro et al. (2006), а также M.Abdul-Hamid et al. (2013) мутации в ДНК могут приводить к нарушениям синтеза белка и замедлению его транспорта из гЭПС [17,18]. Бензоат натрия, по данным M.Kundu et al. (2016), индуцирует экспрессию TGF- β (ингибитор роста эпителиальных клеток) тироцитами [19]. Учитывая данные исследования, можно предположить, что морфологические изменения парафолликулярных клеток могут быть опосредованы через воздействие на них фолликулярных клеток, которые чувствительны к воздействию бензоата натрия.

Выводы

1. Парафолликулярные клетки щитовидной железы контрольной группы крыс имеют типичное строение.

2. Выявленные морфологические особенности С-клеток щитовидной железы у половозрелых крыс экспериментальной группы свидетельствуют о изменении механизмов синтеза кальцитонина в канальцах эндоплазматической сети, белковосинтетической функции клеток и ее энергообеспечения под

воздействием бензоата натрия. Они, вероятно, обусловлены воздействием уже морфологически измененных фолликулярных клеток как паракринно, так и через межклеточные контакты.

1. Panico A., Serio F., Bagordo F., et al. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. *J. Prev. Med. Hyg.*, 2019, vol. 60, no. 1, pp. E50–E57. doi: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1080>
2. Khan I.S., Dar K.B., Ganie S.A., Ali M.N. Toxicological impact of sodium benzoate on inflammatory cytokines, oxidative stress and biochemical markers in male Wistar rats. *Drug Chem. Toxicol.*, 2022, vol. 45(3), pp. 1345–1354 doi: <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1825472>
3. Snehavardhan P., Lal B., Sood V., et al. Efficacy and safety of sodium benzoate in the management of hyperammonemia in decompensated chronic liver disease of the childhood—a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2020, vol. 70, no. 2, pp. 165–170. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002521>
4. Seetharam J.C., Maiti R., Mishra A., Mishra B.R. Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrania: A systematic review and meta-analysis. *Asian J. Psychiatr.*, 2021, vol. 68, art. no. 102947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102947>
5. Rangasamy S.B., Dasarathi S., Nutakki A., et al. Stimulation of dopamine production by sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive. *J. Alzheimers Dis. Rep.*, 2021, vol. 5, no. 1, pp. 295–310. doi: <https://doi.org/10.3233/ADR-210001>
6. Chieh-Hsin L., Ping-Kun C., Shi-Heng W., Hsien-Yuan L. Effect of Sodium Benzoate on Cognitive Function Among Patients with Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw. Open.*, 2021, vol. 4, no. 4, p. e216156. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2021.6156](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6156)
7. Zengin N., Yüzbaşıoğlu D., Unal F., et al. The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate. *Food Chem. Toxicol.*, 2011, vol. 49, no. 4, pp. 763–769. doi: [10.1016/j.fct.2010.11.040](https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.11.040)
8. Das S.S., Mishra S., Kaul J.M. Development of Para-follicular Cells and their Relationship with Developing Thyroid Follicles in Human Foetuses. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2017, vol. 11, no. 7, pp. AC01–AC04. doi: [10.7860/JCDR/2017/26211.10225](https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26211.10225)
9. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg, 2012, 276:0033: 0079: EN: PDF
10. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *Journal of cell biology*, 1963, no. 17, pp. 208–212.
11. Dadan J., Zbucki R., Andrzejewska A., Winnicka M.M., Puchalski Z. Activity of thyroid para-follicular (C) cells in rats with hyperthyroidism—preliminary ultrastructural investigations. *Rocz. Akad. Med. Białymst.*, 2004, vol. 49, suppl 1., pp. 132–134.
12. Xu C.S., Pang S., Shtengel G., Müller A., Ritter A.T., Hoffman H.K., Takemura S. An open-access volume electron microscopy atlas of whole cells and tissues. *Nature*, 2021, vol. 599, pp. 147–151. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03992-4>
13. Zabel M., Dietel M., Gebarowska E., Michael R. Effect of follicular cells on calcitonin gene expression in thyroid para-follicular cells in cell culture. *Histochem. J.*, 1999, vol. 31, no. 3, pp. 175–180. doi: [10.1023/a:1003597416140](https://doi.org/10.1023/a:1003597416140)
14. Piper J.D., Piper P.W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 868–880. doi: [10.1111/1541-4337.12284](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12284)

15. Ramos C.F., Zamoner A. Thyroid hormone and leptin in the testis. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, vol. 5. doi: 10.3389/fendo.2014.00198.
16. Saatcia C., Erdemb Y., Bayramova R., Akalina H., Tascioglu N., Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns. *Biotechnology and biotechnological equipment*, 2016, vol. 30, no. 6, pp. 1179–1183. doi: <https://doi.org/10.1080/13102818.2016.1224979>
17. Shapiro F., Mulhern H., Weis M.A., Eyre D. Rough endoplasmic reticulum abnormalities in a patient with spondyloepimetaphyseal dysplasia with scoliosis, joint laxity, and finger deformities. *Ultrastruct Pathol.*, 2006, vol. 30, no. 5, pp. 393–400. doi: 10.1080/01913120600967004
18. Abdul-Hamid M., Salah M. Lycopene reduces deltamethrin effects induced thyroid toxicity and DNA damage in albino rats. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 2013, vol. 66, pp. 155–163. doi:10.1016/j.jobaz.2013.08.001
19. Kundu M., Mondal S., Roy A., Martinson J.L., Pahan K. Sodium benzoate, a food additive and a metabolite of cinnamon, enriches regulatory T cells via STAT6-mediated upregulation of TGFβ. *J. Immunol.*, 2016, vol. 197, no. 8, pp. 3099–3110. doi: 10.4049/jimmunol.1501628

РОЛЬ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ТКАНЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Е.Е.Румянцев

CANCER-ASSOCIATED FIBROBLASTS FORMING TISSUE MICROENVIRONMENT AND DRUG RESISTANCE OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Ye.Ye.Rumyantsev

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, egor.rumyantsev@novsu.ru

Статья посвящена роли опухоль-ассоциированных фибробластов в развитии немелкоклеточного рака лёгкого. Под воздействием раковых клеток фибробласты тканевого микроокружения опухоли приобретают способность не только поддерживать и стимулировать раковые клетки, но и осуществлять иммуносупрессию. Рассмотрены их основные свойства в сравнении с нормальными фибробластами. Приведены характерные маркеры, по которым можно судить о принадлежности опухоль-ассоциированных фибробластов к разным источникам происхождения (резидентные и рекрутируемые). Описаны закономерности трансформации и активации, про- и анти-опухолевое взаимодействие в тканевом микроокружении опухоли. Раскрыты основные известные механизмы влияния опухоль-ассоциированных фибробластов на формирование лекарственной резистентности немелкоклеточного рака лёгкого: стимуляция эпителиально-мезенхимальной трансформации, уплотнение белков внеклеточного матрикса, гипоксическая сигнализация, стимуляция перехода раковых клеток к низкодифференцированному, «стволовому» фенотипу.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированное микроокружение, опухоль-ассоциированные фибробласты, немелкоклеточный рак лёгкого, НМРЛ, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Румянцев Е.Е. Роль опухоль-ассоциированных фибробластов в формировании тканевого микроокружения и лекарственной резистентности немелкоклеточного рака лёгкого // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.47-50. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).47-50](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).47-50)

The article is devoted to the role of tumor-associated fibroblasts in the development of non-small cell lung cancer. Their main properties are considered in comparison with normal fibroblasts. Characteristic markers are given, which can be used to judge whether tumor-associated fibroblasts belong to different sources of origin (resident and recruited). The patterns of transformation and activation, pro- and anti-tumor interactions in the tissue microenvironment of the tumor are discussed. The main known mechanisms of the influence of tumor-associated fibroblasts on the formation of drug resistance in non-small cell lung cancer are described: stimulation of epithelial-mesenchymal transformation, compaction of extracellular matrix proteins, hypoxic signaling, maintaining stemness of cancer cells.

Keywords: tumor microenvironment, tumor-associated fibroblasts, non-small cell lung cancer, NSCLC, antitumor treatment

For citation: Rumyantsev Ye.Ye. Cancer-associated fibroblasts forming tissue microenvironment and drug resistance of non-small cell lung cancer // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.47-50. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).47-50](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).47-50)

Введение

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) — злокачественная опухоль с высокими показателями заболеваемости и смертности, представляющая серьёзную опасность для здоровья человека. Опухоль при НМРЛ состоит не только из раковых клеток, но и из стромы, включающей различные типы клеток с внеклеточным матриксом (ВКМ). Тканевое микроокружение опухоли (ТМО) стимулирует рост и защищает опухолевые клетки от воздействия иммунной системы и химиотерапевтических препаратов, что может привести к значительной лекарственной устойчивости.

В тканевом микроокружении опухолей могут присутствовать стромальные клетки различных типов и происхождения. Фибробласты являются одними из основных стромальных клеток ТМО немелкоклеточного рака лёгких [1]. Сигналы опухолевых клеток приво-

дят к активации фибробластов и формированию фенотипа, который принято называть опухоль-ассоциированными фибробластами (ОАФ). Процесс активации и образующиеся клетки схожи с миофибробластами в неопухолевом патологическом фиброзе [2]. Морфологически ОАФ представляют собой веретенообразные клетки различного размера и со способностью к пролиферации с сохранением текущего фенотипа. Более того, ОАФ весьма гетерогенны по происхождению экспрессируемым белкам и резидентным органам, что влияет на их роль в опухолевой прогрессии [1,3]. Фибробласты в любой ткани поддерживают паренхиматозные клетки, поэтому на ранних этапах развития опухоли могут содействовать восстановлению нормальной ткани и работе противоопухолевых иммунных клеток. Однако по мере прогрессирования опухоли ОАФ активно способствуют росту, метастазированию и формированию лекарственной устойчивости [1].

Особенности ОАФ в сравнении с нормальными фибробластами

Фибробласты в нормальных, неповреждённых и нерастущих тканях не проявляют значительной транскрипционной, метаболической и пролиферативной активности, занимаясь преимущественно «фоновым» поддержанием баланса ВКМ, в частности продуцируя коллаген, матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы металлопротеиназ [4]. Активируются нормальные фибробласты в случае необходимости: во время заживления ран, воспаления и стимуляции фиброза. Соответствующие процессы возникают и при развитии опухолей (концепция «опухоль — рана, которая никогда не заживает»): опухоль-стимулирующее воспаление и опухолевый фиброз [5,6]. По сравнению с покоящимися фибробластами ОАФ обычно крупнее, с неровными краями ядер и большим количеством отростков цитоплазмы при световой микроскопии. В отличие от своих нормальных аналогов активированные ОАФ обладают усиленными пролиферативными и миграционными свойствами [6,7]. Кроме того, ОАФ более метаболически активны, в большом количестве продуцируют компоненты ВКМ (синтетический фенотип) [5]. Вместе с тем, ОАФ также могут выделять многие факторы роста и провоспалительные цитокины, в частности трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), интерлейкин-6 (IL-6) и лиганд СХС-хемокинов (CXCL12), способствуя таким образом ангиогенезу и рекрутированию иммуносупрессивных клеток в ТМО, что помогает опухоли ускользать от нормального иммунного ответа [3].

Происхождение ОАФ

ОАФ представляют собой гетерогенную по происхождению популяцию клеток [5]. ОАФ могут как активироваться из нормальных резидентных фибробластов ткани, так и рекрутироваться из других источников. Подобно фибробластам, связанным с заживлением ран [5,6], эта активация в значительной степени зависит от стимулов ТМО, таких как локальная гипоксия, окислительный стресс и факторы роста, высвобождаемые из соседних опухолевых клеток и инфильтрирующих опухоль иммунных клеток. Ключевыми регуляторами рекрутирования и активации фибробластов являются TGF- β , эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста фибробластов 2 (FGF2). Кроме того, интерлейкин-1 β (IL-1 β) иммунных клеток запускает активацию ядерного фактора- κ B (NF- κ B) в фибробластах, участвующего в их образовании и провоспалительной активации [3].

В дополнение к резидентным фибробластам часть ОАФ может трансдифференцироваться из других источников: эпителиальные клетки, эндотелиоциты, адипоциты, перициты и гладкомышечные клетки. Как правило, эпителиальные и эндотелиальные клетки подвергаются эпителиально-мезенхимальной (ЭМТ) и эндотелиально-мезенхимальной трансформации (ЭндоМТ) соответственно, с экспрессией специфического для фибробластов белка-1 (FSP-1) и принимают фиб-

робластический фенотип. Кроме того, фиброциты, циркулирующая популяция мезенхимальных клеток, происходящая из предшественников моноцитов, могут вносить вклад в пул ОАФ. Наконец, клетки с фенотипом ОАФ могут возникать из типичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга [3,7].

Активация и трансформация клеток в фенотип ОАФ

При росте опухоли иммунные клетки рекрутируются в место повреждения и посредством высвобождения специфических медиаторов активируют резидентные фибробласты в ОАФ. Затем сами ОАФ начинают выделять ауто- и паракринные сигналы, в частности TGF- β и стромальный фактор роста-1 (SDF-1). TGF- β 1 является основным фактором, стимулирующим превращение резидентных фибробластов в ОАФ. Более того, гипоксия также способствует этому процессу за счет накопления активных форм кислорода (АФК) и активации сигнального пути, опосредованного фактором, индуцируемым гипоксией (HIF)-1 α . Кроме того, в ОАФ способны дифференцироваться гладкомышечные клетки сосудов и перициты. Эндотелиально-мезенхимальная трансформация также способствует образованию ОАФ. Более того, SDF-1+ фибробласты могут возникать из местных эпителиальных клеток в результате ЭМТ [1].

Различные фенотипы ОАФ и их специфические маркеры

Различные источники активированных фибробластов приводят к фенотипической гетерогенности ОАФ, что может проявляться многообразными биологическими маркерами у разных пациентов или даже в пределах конкретной опухоли. Несколько маркеров, слабо либо вовсе не экспрессируемые нормальными аналогами, могут быть использованы для обнаружения ОАФ: α -SMA, S100A4, FAP, PDGFR α/β , тенасцин-С, нейроглиальный антиген (NG2), десмин, CD90/THY1 и подопланин (PDPN) [6]. Однако ни один из этих маркеров не экспрессируется исключительно ОАФ, что подчеркивает их гетерогенность. Более того, α -SMA характерен не только для не ОАФ и миофибробластов, но также используется в качестве общего маркера для гладкомышечных клеток сосудистой стенки и перицитов. S100A4, другой хорошо известный маркер, относительно специфично обнаруживается на фибробластах, но может присутствовать на лимфоцитах, моноцитах и адипоцитах. FAP к тому же обнаружен в субпопуляции CD45+ иммунных клеток. PDPN также идентифицирует лимфатические и эндотелиальные клетки. Недавнее исследование выявило новую подгруппу ОАФ (CD10+GRP77+), присутствие которых связано с «стволовостью» раковых клеток и химиорезистентностью [3].

Ни один маркер не специфичен исключительно для ОАФ, и не все ОАФ экспрессируют все потенциальные маркерные белки. Таким образом, все еще существует потребность в выявлении специфичных для ОАФ маркеров. В настоящее время наиболее надежным методом идентификации ОАФ является комбинация маркеров, а также клеточный фенотип [1].

Функциональные взаимодействия ОАФ с ТМО опухоли

Пул ОАФ состоит из разнообразных функционально гетерогенных субпопуляций, которые способны оказывать как про-опухолевое, так и анти-опухолевое воздействие [5-7]. ОАФ во многом направляют иммуносупрессивное микроокружение опухоли, участвуют в онкогенезе, ангиогенезе, метастазировании, иммуносупрессии, лекарственной устойчивости, поддержании «стволовости» рака, ремоделировании внеклеточного матрикса и метаболическом перепрограммировании [5]. Различные подтипы ОАФ секретируют многочисленные хемокины и цитокины, такие как трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-13 (IL-13), CX-хемокиновый лиганд 12 (CXCL12), CX-хемокиновый лиганд 14 (CXCL14) и фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF), тем самым ингибируя как неспецифический, так и специфический противоопухолевый иммунный ответ. Следует отметить, что некоторые субпопуляции экспрессируют лиганд 1/2 запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1/2). Эти специфические сигналы, а также метаболиты и метаболические ферменты, такие как индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), аргиназа (Arg), аденозин и триоптаза, продуцируемые некоторыми подтипами ОАФ, способствуют активации и дифференцировке подавляющих противоопухолевый иммунитет регуляторных Т-клеток (Treg), тучных клеток и опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ) [3].

Другой про-опухолевый механизм, в котором участвуют ОАФ, включает метаболическое перепрограммирование. Известно, что из-за митохондриальных дефектов метаболизм раковых клеток изменяется, способность аэробно окислять глюкозу до CO₂ подавляется, а склонность к анаэробному превращению глюкозы в молочную кислоту увеличивается. Эти явления описывают как часть «эффекта Варбурга», опосредованную пируваткиназой М2 (PKM2). В микроокружении опухоли экзосомы, секретируемые раковыми клетками, доставляют PKM2 к ОАФ, и метаболически перепрограммированные ОАФ начинают активно выделять пируват и лактат. Кроме того, аутофагия ОАФ также насыщает ТМО лактатом, кетоновыми телами и глутамином, создавая богатую питательными веществами среду, которая поддерживает рост опухоли [8].

Подобно нормальным фибробластам, ОАФ синтезируют компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ), такие как коллаген, фибронектин, а также матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы. Таким образом, ОАФ могут также косвенно затруднять иммунный ответ, увеличивая плотность ВКМ. Плотная белковая сеть ВКМ служит физическим барьером, блокирующим доступ иммунных эффекторных клеток к раковым клеткам [9,10]. Отмечено, например, что увеличенное содержание фибронектина и коллагена, присутствие α -SMA+ ОАФ связаны с замедленной инфильтрацией опухоли цитотоксическими Т-клетками. Более того, накопление гиалуроновой кислоты и коллагена I типа, (активно продуцируемых α -SMA+ ОАФ) связано с увеличением содержания в опухоли ОАМ [10].

Отмечены и антиопухолевые эффекты ОАФ. К примеру, выключение α -SMA+ миофибробластов в опухоли приводит к подавлению иммунного ответа за счет увеличения числа CD4+Foxp3+ регуляторных Т-клеток [3]. CD200+ ОАФ повышают чувствительность рака легких к гефитинибу. Кроме того, экспрессия недавно открытого маркера ОАФ CD99 может быть связана с замедленным прогрессированием опухоли [1].

Роль ОАФ в формировании резистентности НМРЛ к противоопухолевому лечению

Некоторые изученные механизмы участия ОАФ в терапевтической резистентности НМРЛ включают участие ОАФ в стимуляции ЭМТ [11], поддержании «стволовости» раковых клеток [12], ремоделировании ВКМ [13] и гипоксической сигнализации [14].

При ЭМТ происходит кардинальное изменение фенотипа, экспрессия маркеров эпителиальных клеток, таких как N- и E-кадгерин, подавляется, в то время как маркеры мезенхимальных клеток, такие как виментин и фибронектин, появляются в заметном количестве. Показано, что при непрямом совместном культивировании опухолевых клеток с ОАФ, по сравнению с контрольной группой, экспрессия E-кадгерина была снижена, экспрессия виментина повышена, а способность к миграции и инвазии раковых клеток соответственно увеличена. Следовательно, ОАФ являются одним из факторов, опосредующих ЭМТ. Исследования показали, что ОАФ регулируют ЭМТ и способствуют лекарственной устойчивости НМРЛ к паклитакселу и цисплатину, также секретируя IL-6 и фактор роста гепатоцитов (HGF) [1].

«Стволовость» раковых клеток также может стимулироваться ОАФ, приводя к усилению лекарственной резистентности НМРЛ. При совместном культивировании с ОАФ, выделяющими инсулиноподобный фактор роста-II (IGF-II) отмечено увеличение числа низкодифференцированных раковых клеток (высокорезистентных к противоопухолевому лечению) как *in vivo*, так и *in vitro*. В свою очередь, «стволовые» раковые клетки сами стимулируют секрецию IGF-II опухоль-ассоциированными фибробластами посредством FGF2. Кроме того, CD10+/GPR77+ ОАФ могут поддерживать «стволовость» раковых клеток путем секреции IL-6 и IL-8 [1,12].

Ремоделирование ВКМ также вносит свой вклад в лекарственную резистентность НМРЛ. В физиологических условиях внеклеточный матрикс поддерживает жизнедеятельность, пролиферацию и миграцию клеток ткани. Ткань опухоли обычно более механически жесткая, чем нормальная. Жесткость ВКМ в первую очередь связана с накоплением гиалуроновой кислоты (ГК) в его сердцевине, которая может противостоять сжимающему стрессу опухоли, в то время как накопление коллагена и фибронектина на периферии способствует устойчивости к растяжению. Жесткость внеклеточного матрикса действует как барьер, препятствующий проникновению в опухоль не только эффекторных иммунных клеток, но и лекарственных средств [1]. ОАФ, усиленно производя

щие компоненты ВКМ, таким образом способствуют «изоляции» опухоли. Интегрин $\alpha 11\beta 1$ представляет собой специфический рецептор коллагена, обеспечивающий повышенную жесткость структур ВКМ. Показано, что ОАФ, экспрессируя высокие уровни интегрин $\alpha 11$, способствуют уплотнению ВКМ опухоли и ускоренному прогрессированию НМРЛ [13].

Будучи в числе определяющих черт ТМО, гипоксия считается одним из ключевых факторов лекарственной устойчивости опухолей. В быстрорастущих опухолях увеличивается расстояние между клетками и кровеносными сосудами, что, в свою очередь, препятствует доставке действующего вещества в опухоль, особенно в условиях гипоксии. Кроме того, повышение экспрессии инсулиноподобного фактора роста (IGF1) за счёт эффектов фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1), в свою очередь активирует IGF1R на раковых клетках, что приводит к формированию большого количества низкодифференцированных («стволовых») клеток НМРЛ, устойчивых к гефитинибу [1]. Уровень экспрессии HIF-1 α значительно увеличен в ОАФ [14], что указывает на их активное участие в гипоксическом микроокружении опухоли и влиянии на лекарственную устойчивость НМРЛ.

Заключение

Опухоль-ассоциированные фибробласты в тканевом микроокружении немелкоклеточного рака легкого вносят значительный вклад в прогрессирование опухоли, взаимодействуя с раковыми клетками посредством прямого контакта, выделения цитокинов и формирования внеклеточного матрикса. ОАФ также взаимодействуют с различными другими компонентами стромы, формируя про-опухолевое, иммуносупрессивное микроокружение, за счёт которого опухоль продолжает развиваться и ускользает от иммунного ответа организма. Кроме того, ОАФ тесно связаны с лекарственной устойчивостью. Дальнейшее изучение стромального микроокружения, включая ОАФ, может оказаться решающим в разработке эффективного персонализированного прогнозирования и лечения НМРЛ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской

ской Федерации по программе создания и развития центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» в рамках проекта № 075-15-2020-917.

1. Chen C., et al. Role of cancer-associated fibroblasts in the resistance to antitumor therapy, and their potential therapeutic mechanisms in non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*, 2021, vol. 21, no. 5, pp. 1–12.
2. Ballester B., Milara J., Cortijo J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: mechanisms and molecular targets. *International journal of molecular sciences*, 2019, vol. 20, no. 3, p. 593.
3. Liu T., et al. Cancer-associated fibroblasts: an emerging target of anti-cancer immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 2019, vol. 12, no. 1, pp. 1–15.
4. Cabral-Pacheco G. A., et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 24, p. 9739.
5. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2016, vol. 16, no. 9, pp. 582–598.
6. Chen X., Song E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. *Nature reviews. Drug discovery*, 2019, vol. 18, no. 2, pp. 99–115.
7. Kobayashi H. et al. Cancer-associated fibroblasts in gastrointestinal cancer. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2019, vol. 16, no. 5, pp. 282–295.
8. Mitchell M. I., Engelbrecht A. M. Metabolic hijacking: A survival strategy cancer cells exploit? *Critical reviews in Oncology/Hematology*, 2017, vol. 109, pp. 1–8.
9. Joyce J. A., Fearon D. T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, 2015, vol. 348, no. 6230, pp. 74–80.
10. Acerbi I. et al. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integrative Biology*, 2015, vol. 7, no. 10, pp. 1120–1134.
11. Ying L., et al. Cancer associated fibroblast-derived hepatocyte growth factor inhibits the paclitaxel-induced apoptosis of lung cancer A549 cells by up-regulating the PI3K/Akt and GRP78 signaling on a microfluidic platform. *PLoS one*, 2015, vol. 10, no. 6, p. e0129593.
12. Su S., et al. CD10+ GPR77+ cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness. *Cell*, 2018, vol. 172, no. 4, pp. 841–856. e16.
13. Navab R., et al. Integrin $\alpha 11\beta 1$ regulates cancer stromal stiffness and promotes tumorigenicity and metastasis in non-small cell lung cancer. *Oncogene*, 2016, vol. 35, no. 15, pp. 1899–1908.
14. Petrova V., et al. The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis*, 2018, vol. 7, no. 1, pp. 1–13.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ НА ВВЕДЕНИЕ ДОКСОРУБИЦИНА У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

А.А.Яковлев, Ю.Г.Васильев*, Г.В.Шумихина, Д.С.Берестов*

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER ON THE ADMINISTRATION OF DOXORUBICIN IN EXPERIMENTAL ANIMALS

A.A.Yakovlev, Yu.G.Vasiliev*, G.V.Shumikhina, D.S.Berestov*

Ижевская государственная медицинская академия, histolog@igma.udm.ru

*Ижевская государственная сельскохозяйственная академия

Высокая распространенность применения химиотерапевтических препаратов требуют изучения механизмов их действия. В данной статье рассмотрены некоторые механизмы проапоптотического действия доксорубицина на печень экспериментальных животных. Выявлен ряд закономерностей структурных морфологических ответов. В качестве объекта исследования были использованы белые беспородные мыши, сформированные по принципу пар-аналогов, с выделением двух экспериментальных и одной контрольной группы. На 14 сутки животные выводились из эксперимента с последующей визуальной оценкой органов брюшной полости и микроскопической организации печени. В результате при макроскопическом исследовании выявлена выраженная реакция с формированием асептического перитонита и развитием достаточно грубых функциональных изменений непарных органов брюшной полости. При микроскопическом исследовании определены неспецифические виды ответов на введение доксорубицина с формированием лейкоцитарной инфильтрации в различных отделах печени и печеночных долек, накопление жировых включений в цитоплазме гепатоцитов. Существуют выраженные отличия ответов среди особей разного пола на введение равного количества доксорубицина. Выраженность ответов на введение препарата также имела дозозависимый эффект.

Ключевые слова: печень, доксорубицин, апоптоз, клеточные реакции

Для цитирования: Яковлев А.А., Васильев Ю.Г., Шумихина Г.В., Берестов Д.С. Морфологические изменения в печени на введение доксорубицина у экспериментальных животных // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.51-54. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).51-54](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).51-54)

The high prevalence of using chemotherapeutic drugs requires studying the mechanisms of their effect. This article discusses some of the mechanisms of the pro-apoptotic effect of doxorubicin on the liver in experimental animals. A number of patterns of structural morphological responses have been identified. As the object of the study, white outbred mice formed according to the principle of pairs of analogues were used, with the formation of two experimental groups and one control group. On day 14, the animals were withdrawn from the experiment, followed by a visual assessment of the abdominal organs and the microscopic organization of the liver. As a result, a macroscopic examination revealed a pronounced reaction with the formation of aseptic peritonitis and the development of rather gross functional changes in the unpaired abdominal organs of the abdominal cavity. Microscopic examination revealed non-specific types of responses to the administration of doxorubicin with the formation of leukocyte infiltration in various parts of the liver and hepatic lobules, the accumulation of fatty inclusions in the cytoplasm of hepatocytes. Also, there are pronounced differences in responses among individuals of different sexes to the injection of an equal amount of doxorubicin. The severity of responses to the drug administration also had a dose-dependent effect.

Keywords: liver, doxorubicin, apoptosis, cellular reactions

For citation: Yakovlev A.A., Vasiliev Yu.G., Shumikhina G.V., Berestov D.S. Morphological changes in the liver on the administration of doxorubicin in experimental animals // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.51-54. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).51-54](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).51-54)

Доксорубицин и его фармацевтические формы на данный момент являются одним из основных химиотерапевтических препаратов, механизм действия которого обусловлен интеркалированием ДНК опухолевой клетки, митохондриальным повреждением, блоком факторов транскрипции и митоза (топоизомеразы II) [1]. Препарат может использоваться как индуктор апоптоза [2-5]. Выраженная проапоптотическая активность доксорубицина формирует сенесцентный фенотип (выход из клеточного цикла с изменением микроокружения) у наиболее активно де-

лящихся клеток (López-Otín et al., 2013). В качестве объекта в данном исследовании рассматривались клеточные популяции [6-8].

Целью данной работы явилась качественная оценка гистологической структуры печени экспериментальных животных на фоне введения доксорубицина.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования сформирован по принципу «случай-контроль», где в качестве «случая» рас-

смотрены серии экспериментов с введением доксорубина. Белые беспородные мыши были разделены на следующие группы по 5 самцов и 5 самок в каждой: контрольная; экспериментальная группа с введением доксорубина 10 мг/кг; экспериментальная группа с введением доксорубина 5 мг/кг. Доксорубин предварительно разводили физиологическим раствором до объема, удобного для дозирования (0,1 мл на каждые 10 г живой массы). В качестве экспериментального использовался препарат доксорубина «Адрибластин» фирмы «Pfizer», форма выпуска — порошок лиофилизированный для приготовления инъекций, 10 мг (PHARMACIA & UPJOHN Актавис Италия С.п.А. Пфайзер Италия С.р.Л. Фармация и Апджон С.п.А., страна Италия). Препарат вводился внутривентрально. Контрольные животные получали внутривентрально эквивалентное количество физиологического раствора. Взвешивание экспериментальных животных производилось перед введением препарата.

Выведение животных из эксперимента производилось методом декапитации на 14 сутки по общепринятой методике, после чего проводилась макроскопическая оценка внутренних органов.

Образцы печени для фиксации помещали в нейтральный забуференный формалин сразу после аутопсии.

Далее производили промывку материала, обезживание в батарее спиртов восходящей концентрации, заливку в парафиновую среду «Histomix». Изготовление микроанатомических срезов производили на ротационном микротоме (парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм) с дальнейшей окраской гематоксилином и эозином, заключением в акриловую монтирующую маловязкую среду «Витрогель» и микроскопическим анализом. Полученная картина описывалась и документировалась с помощью окуляр-видеокамеры.

Исследования выполнены исходя из «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) [9] и «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010) [10]. Экспериментальная часть работы на животных проводилась в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986) [11] и Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 [12].

Результаты исследования и их обсуждение

У экспериментальных животных, получавших доксорубин, визуально наблюдалась картина внутрикишечной секвестрации жидкости, сопровождающаяся стазом химуса и окрашиванием стенки кишки в коричневый цвет, что зависело от дозировки препарата. Часть животных имела картину асептического серозного перитонита. Других визуальных изменений не выявлено.

Контроль, самцы. При гистологическом исследовании определялась следующая картина. Печень

обладает типичными особенностями видовой организации. Структура печени имеет слабо выраженное дольчатое строение. Печеночные трабекулы типично сходятся к центральной зоне долек. В 2 случаях выявляется незначительная жировая инфильтрация гепатоцитов. Преобладают одноядерные клетки, с центрально расположенными ядрами. Немногочисленные (не более 15%) гепатоциты имеют 2 ядра. Гипертрофированные ядра и гепатоциты также немногочисленны (не более 1%). У 4 животных выявлена мелкозернистая инфильтрация оксифильными гранулами, что обычно трактуется как циркадное проявление накопления гликогена, типичное для грызунов. Выявляются слабо выраженные лейкоцитарные инфильтрации мононуклеарами в непосредственном окружении междольковых и сегментарных лимфатических протоков. Немногочисленные лейкоцитарные (лимфо-моноцитарные) инфильтраты, стоящие не более нескольких десятков мононуклеаров, обнаруживаются преимущественно на периферии долек. В одном из случаев имеется один лейкоцитарный инфильтрат до 100 клеток. Проявлений значительной апоптотической активности не выявляется. Липидные включения в основном мелкие, немногочисленные. Звездчатые макрофаги, липоциты и ямочные клетки (печеночные натуральные киллерные клетки) немногочисленны и диффузно распределены по ходу синусоидов.

Контроль, самки. Общая организация печени самок морфологически близка к таковой у самцов. Тем не менее, имеются некоторые особенности. В частности лимфоидные и моноцитарноклеточные инфильтрации в печени встречаются относительно реже, преобладают лишь мелкие не более 20–30 клеток лейкоцитарные инфильтраты. Обнаруживается лишь весьма незначительная жировая инфильтрация гепатоцитов. Гепатоциты с гипертрофированными и двойными ядрами единичны в поле зрения.

У самцов на 14 сутки после введения 10 мг/кг доксорубина в печени выявляется общее сохранение микроанатомической организации органа. Сохраняется общая организация печеночных трабекул. Локальные проявления жировой инфильтрации гепатоцитов наблюдаются в четырех случаях, носят слабо или умеренно выраженный характер. Включения мелкие, диаметром до 2–4 мкм. Гепатоциты с проявлениями жировой инфильтрации выявляются в основном на периферии органа либо в центральных участках печеночных долек. Экцентричное расположение и гиперхромность выявляется в 3–7% ядер печеночных клеток. Имеются проявления гипертрофических реакций гепатоцитов (до 15–17%) в виде увеличения диаметра ядер, гипертрофии ядрышек. У 17–29% гепатоцитов выявляется по 2 ядра. Лейкоцитарные инфильтраты в основном немногочисленные и мелкие. В одном из случаев выявляются относительно крупные (более 100–150 клеток) лейкоцитарные инфильтраты с признаками инволюции в них гепатоцитов в виде сморщивания клеток с проявлениями кариопикноза и кариорексиса ядер. В остальных случаях явления кариопикноза определяются диффузно (до 2–4 в поле зрения на увеличении $\times 400$). Незначительно повышено содержание ямочных (печеночных натуральных киллерных клеток)

и купферовских клеток (звездчатых макрофагов). Выявляется гипертрофия отдельных звездчатых макрофагов в виде увеличения их размеров, гипертрофии ядер. Зональные расширения периваскулярных пространств, признаки набухания ядер некоторых (до 20-28%) эндотелиоцитов.

У самок на 14 день введения доксорубина в количестве 10 мг/кг, в отличие от самцов, проявления жировой инфильтрации встречаются практически во всех случаях, достигая от легкой до умеренно выраженной степени. В ряде случаев выявляются признаки крупно- и мелкоочаговой липидной инфильтрации; липидные включения могут вытеснять ядра на периферию клетки. В этом случае повышены проявления инволюции гепатоцитов в зонах инфильтрации, что указывает на развитие дистрофических изменений в органе. В остальных случаях лейкоцитарные инфильтрации мелкие. При этом они более многочисленны по сравнению с контролем и с аналогичными изменениями у самцов. Проявлений усиления гипертрофических реакций гепатоцитов при этом не наблюдается. Существенно усилена диффузная периваскулярная инфильтрация гипертрофированными звездчатыми макрофагами и печеночными натуральными киллерными клетками. Выявлены признаки набухания сосудистого эндотелия. Проявления инфильтрации желчных протоков и трабекулярных вен слабо выражены.

У самцов на 14 сутки после введения доксорубина в количестве 5 мг/кг, наблюдаются проявления диффузной жировой инфильтрации гепатоцитов от легкой до умеренной степени выраженности у всех животных. Они преимущественно локальны. Видны проявления гипертрофических реакций в виде повышенного содержания двухъядерных форм клеток и клеток с гипертрофированным ядром и ядрышко-вым аппаратом. Отмечены два случая с массивными зонами инфильтрации, занимающими до 10-15% площади среза. В основном это клетки моноцитарно-макрофагического и лимфоидного рядов. Но наиболее крупные зоны инфильтрации обнаруживают сегментоядерные формы клеток. Это сопряжено с многочисленными фигурами апоптозов гепатоцитов в этих зонах.

У самок на 14 сутки после введения 5 мг/кг доксорубина проявления от легкой до умеренной жировой инфильтрации цитоплазмы гепатоцитов. Гипертрофические ответы гепатоцитов в виде повышения содержания двухъядерных форм клеток и гигантских гепатоцитов с гипертрофированными ядрышками слабо выражены. Проявления апоптозов гепатоцитов, лейкоцитарные инфильтрации паренхимы также слабо выражены и немногочисленны.

Таким образом, введение доксорубина в разной дозировке (5 мг/кг, 10 мг/кг) ведет к усилению проявлений апоптозов в печени с выраженными неспецифическими реакциями в виде жировой и лейкоцитарной инфильтрации. При этом не выявлено пролиферативной активности клеток. Проявление апоптозов и иных клеточных реакций имеет выраженный дозозависимый эффект. Также присутствуют выраженные отличия в клеточном ответе между самцами

и самками, что проявляется в менее значимом накоплении гепатоцитами жировых включений и меньшей степени лейкоцитарной инфильтрации паренхимы печени у самок.

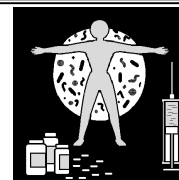
- Harrington K.L., Lewanski C.R., Stewart S.W. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part 2: Clinical development // Clin Oncol. 2000. Vol.12(1). P.16-24. DOI: <https://doi.org/10.1053/clon.2000.9105>
- Ewer M.S., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs // The Chemotherapy source book / Ed. M.C.Perry. 1997. P.649-663.
- Olson R.D., Mushlin P.S., Breuner D.E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol // Proc Natl Acad Sci USA. 1988. Vol.85. P.3585-3589. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3585>
- Васильев Ю.Г., Васильев Р.О., Берестов Д.С. Морфология селезенки мышей в контроле и в ходе иммуносупрессии // Технологические тренды устойчивого функционирования и развития АПК: Мат. Междунар. науч.-практ. конф. Ижевск, 24–26 февраля 2021 г. Ижевск: ИЖЕГСХА, 2021. С.91-95.
- Васильев Ю.Г., Шумихина Г.В., Берестов Д.С., Корепанова Ю.Б. Структурные особенности селезенки мышей в различных функциональных состояниях // Труды ИГМА: сб. науч. ст. Ижевск: ИГМА, 2021. С.21-23.
- Базиков И.А., Бейер Э.В., Лукинова В.В., Мальцев А.Н. Сравнительная оценка острой токсичности доксорубина и его нисомальной формы // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. Т.10. №4. С.403-406.
- Воронцова Т.С., Исакова Л.С., Васильев Ю.Г., Васильева Н.Н. Влияние техногенного вращающегося электрического поля (ВЭП) на строение печени у крыс // Морфология. 2020. Т.157. №2-3. С.52.
- Берестов Д.С., Шишкин А.В., Трошин Е.И. и др. Микроструктура печени мышей на фоне введения различных доз премикса ActiveMix // Международный вестник ветеринарии. 2018. №4. С.129-134.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н.Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 245 с.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 13 октября 2010 г., регистрационный № 18713).
- European convention for protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. 48 p.
- Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

References

- Harrington K.L., Lewanski C.R., Stewart S.W. Liposomes as vehicles for targeted therapy of cancer. Part 2: Clinical development. Clin. Oncol., 2000, vol. 12(1), pp. 16–24. doi: <https://doi.org/10.1053/clon.2000.9105>
- Ewer M.S., Benjamin R.S. Cardiotoxicity of chemotherapeutic Drugs. The Chemotherapy source book. Ed. M.C.Perry. 1997, pp. 649–663.
- Olson R.D., Mushlin P.S., Breuner D.E. et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be due to its metabolite, doxorubicinol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, vol. 85, pp. 3585–3589. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3585>
- Vasiliev Yu.G., Vasiliev R.O., Berestov D.S. Morfologiya selezhenki myshey v kontrole i v khode immunosupressii [Morphology of the spleen of mice in control and during immunosuppression]. Tekhnologicheskiye trendy ustoychivogo funktsionirovaniya i razvitiya APK: Mat. Mezhdunar. nauch. - prakt. konf. [Technological Trends of Sustainable Functioning and Development of the Agroindustrial Complex: Mat. Internat. Sci. and Pract. Conf.], Izhevsk, February 24–26, 2021. Izhevsk, IzheGSHA Publ., 2021, pp. 91–95.

5. Vasiliev Yu.G., Shumikhina G.V., Berestov D.S., Korepanova Yu.B. Strukturnyye osobennosti seizenki myshey v razlichnykh funktsional'nykh sostoyaniyakh [Structural features of the spleen of mice in various functional states]. Trudy IGMA: sb. nauch. st. — Proc. of Izhevsk State Medical Academy: Sci. Art. Coll. Izhevsk, ISMA Publ., 2021, pp. 21-23.
6. Bazikov I.A., Beyer E.V., Lukinova V.V., Maltsev A.N. Sravnitel'naya otsenka ostroy toksichnosti doksorubitsina i yego niosomal'noy formy [Comparative assessment of the acute toxicity of doxorubicin and its niosomal form]. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza — Medical Bulletin of the North Caucasus, 2015, vol. 10, no. 4. pp. 403–406.
7. Vorontsova T.S., Isakova L.S., Vasil'ev Yu.G., Vasil'eva N.N. Vliyaniye tekhnogenogo vrashchayushchegosya elektricheskogo polya (VEP) na stroyeniye pecheni u kryss [Influence of technogenic rotating electric field (REF) on the structure of the liver in rats]. Morfologiya — Morphology, 2020, vol. 157, no. 2–3, p. 52.
8. Berestov D.S., Shishkin A.V., Troshin E.I., et al. Mikrostruktura pecheni myshey na fone vvedeniya razlichnykh doz premiksa ActiveMix [Microstructure of the liver of mice against the background of the introduction of various doses of the ActiveMix premix]. Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii — International Bulletin of Veterinary Medicine, 2018, no. 4, pp. 129–134.
9. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarsvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Ed. A.N.Mironova. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 245 p.
10. Priказ Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 23.08.2010 № 708n «Ob utverzhdenii Pravil laboratornoy praktiki» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 23, 2010, no. 708n “On Approval of the Rules for Laboratory Practice”] (registered by the Ministry of Justice of the Russian Federation on October 13, 2010, registration no. 18713). (In Russ.)
11. European Convention for Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986. 48 p.
12. Priказ MZ SSSR № 755 ot 12.08.1977 «Pravila pro-vedeniya rabot s ispol'zovaniyem eksperimental'nykh zhivotnykh» [Order of the Ministry of Health of the USSR No. 755 of 08/12/1977 "Rules for conducting work using experimental animals"]. (In Russ.)

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ.



УДК 614.4:616.98:578.834:616.98:578.828HIV

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).55-59](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).55-59)

АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАЗВИТИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

О.В.Азовцева, А.А.Маркова, И.Д.Дмитриева

ANALYSIS OF MEDICAL AND SOCIAL FACTORS INFLUENCING INCIDENCE AND DEVELOPMENT OF SEVERE COVID-19 IN PATIENTS WITH HIV

O.V.Azovtseva, A.A.Markova, I.D.Dmitrieva

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, ime-farm@yandex.ru

Изучены факторы, влияющие на заболеваемость и развитие тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у ВИЧ-инфицированных больных. В исследование включены все коинфицированные больные ($n = 68$), которые получали стационарную помощь по поводу COVID-19 в различных лечебных учреждениях Новгородской области в период с 01.01.2020 г. по 31.12.2021 г. Результаты исследования показали, что заражение COVID-19 чаще регистрировалось у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих длительный стаж инфицирования ВИЧ (5 и более лет) и не принимающих препараты антиретровирусной терапии. COVID-19 у ВИЧ-инфицированных больных чаще протекал в среднетяжелой форме заболевания (77,9%). Факторами, усугубляющими тяжесть течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов, являются признаки прогрессирования ВИЧ-инфекции (уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл; уровень ВН более 100000 коп/мл) и отсутствие приема антиретровирусной терапии. Коморбидная патология (наличие оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний) является триггерным фактором в развитии тяжелых форм течения COVID-19 и неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, тяжелое течение, CD4-лимфоциты, вирусная нагрузка, АРВТ

Для цитирования: Азовцева О.В., Маркова А.А., Дмитриева И.Д. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на заболеваемость и развитие тяжелого течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных больных // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.55-59. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).55-59](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).55-59)

The article examines the factors influencing the incidence and development of a severe course of a new coronavirus infection (COVID-19) in HIV-infected patients. The study included all co-infected patients ($n=68$) who received inpatient care for COVID-19 in various medical institutions of the Novgorod region in the period from January 1, 2020 to December 31, 2021. The results of the study showed that COVID-19 infection was more often registered in HIV-infected patients with a long history of HIV infection (5 years or more) and not taking antiretroviral drugs. COVID-19 in HIV-infected patients was more often in the moderate form of the disease (77.9%). Factors aggravating the severity of COVID-19 in HIV-infected patients are signs of progression of HIV infection (the level of CD4-lymphocytes is less than 200 cells/ μ l; the viral load is more than 100,000 cop/ml) and the absence of antiretroviral therapy. Comorbid pathology (the presence of opportunistic infections and concomitant diseases) is a trigger factor in the development of severe forms of COVID-19 and adverse outcomes.

Keywords: new coronavirus infection, HIV infection, severe course, CD4-lymphocytes, viral load, antiretroviral therapy

For citation: Azovtseva O.V., Markova A.A., Dmitrieva I.D. Analysis of medical and social factors influencing incidence and development of severe COVID-19 in patients with HIV // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.55-59. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).55-59](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).55-59)

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, продолжается больше двух лет. До сих пор у специалистов нет единого мнения по вопросу взаимного влияния ВИЧ-инфекции и COVID-19. В начале развития эпидемии COVID-19 складывалось впечатление, что ВИЧ и COVID-19 две параллельные эпидемии, которые не влияют друг на друга. По мере наблюдения

становилось понятным, что ВИЧ-инфицированные больные вовлекаются в инфекционный процесс, а это означает, что все же присутствует синергическое воздействие патогенов (ВИЧ и SARS-CoV-2) на организм пациента, однако какие факторы играют ведущую роль в течении коинфекции, пока мало понятно [1,2].

По данным мировой литературы известно, что развитие COVID-19 у ВИЧ-инфицированных приводит к высокой вероятности госпитализации коинфицированных больных [3,4] и высокой летальности [5]. Сте-

пень иммуносупрессии влияет на тяжесть течения COVID-19 [6]. Самая малоизученная область — это влияние вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ на тяжесть коинфекции. Некоторые авторы утверждают, что зависимости нет [4,6], другие находят влияние определяемой ВН ВИЧ на увеличение частоты госпитализации больных по COVID-19 [7]. Еще более противоречивая информация о влиянии антиретровирусной терапии (АРВТ) на течение COVID-19 у ВИЧ-инфицированных [7,8].

Цель работы — изучить факторы, влияющие на заболеваемость и развитие тяжелого течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены все коинфицированные больные ($n = 68$), которые получали стационарную помощь по поводу COVID-19 в различных лечебных учреждениях Новгородской области в период с 01.01.2020 г. по 31.12.2021 г. Из них 91,2% имели диагноз U07.1, 8,82% — диагноз U07.2. Среди наблюдаемых больных лишь 7,35% были привиты от COVID-19.

Для анализа факторов, влияющих на развитие, тяжесть течения и исход заболевания, пациенты были разделены на группы: общая когорта больных ($n = 68$) и больные с тяжелой формой COVID-19 ($n = 6$).

Исследование соответствует этическим нормам, так как в нем не освещаются персональные данные по отдельным пациентам.

Всем больным проведены комплексные исследования (клинические, лабораторные, инструментальные). Для постановки диагноза ВИЧ-инфекция использовался метод иммуноферментного анализа с последующим подтверждением результата методом иммунного блоттинга [9].

Для лабораторного подтверждения диагноза COVID-19 применялся молекулярно-генетический метод (выявления РНК SARS-CoV-2). Материалами для исследования являлись мазки из носо- и ротоглотки. При отсутствии выявления РНК SARS-CoV-2 из биологического материала больного постановка диагноза (U07.2.) осуществлялась на основании клинико-эпидемиологических, клинико-рентгенологических данных, а также по наличию в крови пациента Ig M и IgG к SARS-CoV-2.

Для определения оппортунистических инфекций использовались иммунологические исследования и молекулярно-генетический метод определения генетического материала возбудителей в различных биологических материалах.

Лучевая диагностика органов грудной клетки включала проведение и последующую интерпретацию обзорных рентгенограмм и/или компьютерных томограмм.

Результаты исследования

В Новгородской области на конец 2021 г. было зарегистрировано 3107 лиц, живущих в ВИЧ. С момента начала пандемии COVID-19 до 31.12.2021 г. стационарную помощь по поводу COVID-19 получили 68 коинфицированных пациента.

Средний возраст коинфицированных больных составил $43,4 \pm 3,33$ года.

Как видно из табл.1, в общей когорте больных доминировала возрастная группа 40-49 лет (44,1%), однако среди женщин преобладала возрастная группа 30-39 лет (46,9%), а среди мужчин — группа 40-49 лет (72,2%). В женской когорте больных, в отличие от мужской, присутствовала более старшая возрастная группа 60 и более лет.

Таблица 1
Возрастная структура коинфицированных больных

Возраст	Общая популяция ($n = 68$), %	Женщины ($n = 32$), %	Мужчины ($n = 36$), %
20-29 лет	5,88	12,5	—
30-39 лет	33,8	46,9	22,2
40-49 лет	44,1	12,5	72,2
50-59 лет	5,88	6,25	5,55
60 и старше	10,3	21,8	—

В доминирующих возрастных группах 30-39 лет и 40-49 лет преобладали пациенты с длительным стажем инфицирования ВИЧ (табл.2).

Таблица 2
Длительность ВИЧ-инфекции в разных возрастных группах

Длительность ВИЧ-инфекции	30-39 лет, $n=23$ (%)		40-49 лет, $n=30$ (%)	
	Жен. $n = 15$	Муж. $n = 8$	Жен. $n = 4$	Муж. $n = 26$
Впервые выявленная	13,3	—	—	15,4
До 1 года	—	—	—	—
1-5 лет	2,67	—	—	15,4
5-10 лет	40	50	75	23,1
Более 10 лет	20	50	25	46,1

В общей когорте больных АРВТ получало 52,9% пациентов (табл.3). Обращает на себя внимание то, что среди больных с длительным стажем инфицирования ВИЧ преобладали пациенты, не принимающие АРВТ, т. е. в общей когорте коинфицированных больных преобладали пациенты, не приверженные к диспансерному наблюдению и лечению.

Таблица 3
Доля принимающих АРВТ коинфицированных больных в зависимости от сроков инфицирования ВИЧ ($n = 68$)

Длительность ВИЧ-инфекции	Абс. показатель	АРВТ +, %	АРВТ —, %
До 1 года	9	44,4	55,5
1-5 лет	13	100	—
5-10 лет	27	22,2	77,8
Более 10 лет	19	31,6	68,4
Общая популяция	68	52,9	47,1

Клинические проявления COVID-19 у ВИЧ-инфицированных больных чаще выражались в среднетяжелой форме (77,9%). Легкая форма заболевания наблюдалась у 13,2%, тяжелая форма — у 8,82% больных. Развитие пневмонии наблюдалось в 72,1% случаев, из них у 6,12% больных регистрировалась обширная радиологическая картина поражения легочной ткани в виде КТЗ. Каждая вторая тяжелая форма COVID-19 закончилась летальным исходом, летальность составила 4,41%.

В общей когорте больных средний уровень СД4-лимфоцитов составил $367,7 \pm 54,2$ кл/мкл. Практически у каждого третьего коинфицированного больного количество СД4-лимфоцитов было менее 200 кл/мкл (табл.4).

Таблица 4

Иммунологическая характеристика коинфицированных больных ($n = 68$)

Уровень СД4-лимфоцитов	Абс. показатель	Отн. показатель (%)
Более 500 кл/мкл	16	23,5
350-499 кл/мкл	16	23,5
200-349 кл/мкл	17	25
50-199 кл/мкл	9	13,2
Менее 50 кл/мкл	10	14,7

Для оценки влияния уровня иммуносупрессии на тяжесть клинического течения COVID-19 в работе были проанализированы группы больных с разным уровнем СД4-лимфоцитов (табл.5).

Таблица 5

Зависимость формы течения COVID-19 от уровня иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных ($n = 68$)

Кол-во СД4-лимфоцитов (кл/мкл)	Формы течения, исход	Легкое ($n=9$)	Средне-тяжелое ($n=53$)	Тяжелое ($n=6$)	Летальный исход ($n=3$)
Менее 50 ($n=10$)	—	—	7,35%	7,35%	4,41%
50-199 ($n=9$)	—	—	11,8%	1,47%	—
200-349 ($n=17$)	—	—	25%	—	—
350-499 ($n=16$)	2,94%	20,6%	—	—	—
Более 500 ($n=16$)	10,3%	13,2%	—	—	—

Как видно из табл.5, по мере увеличения степени иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных наблюдается резкое увеличение частоты тяжелых форм COVID-19, а также значительный рост летальных исходов. Это указывает на то, что тяжелому течению COVID-19 у ВИЧ-инфицированных

больных способствует низкий уровень СД4-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл).

На момент заболевания COVID-19 средний уровень ВН ВИЧ составил $487235,5 \pm 179805,2$ коп/мл. У 52,9% больных регистрировалась неопределяемая ВН (табл.6), при этом у 26,5% пациентов наблюдалась высокая ВН (более 100000 коп/мл).

Таблица 6

Вирусологическая характеристика коинфицированных больных ($n = 68$)

Уровень РНК ВИЧ	Абс. показатель	Отн. показатель (%)
Менее 250 коп/мл	36	52,9
250-1000 коп/мл	4	5,88
1000-100000 коп/мл	10	14,7
Более 100000 коп/мл	18	26,5

При оценке влияния ВН ВИЧ на тяжесть течения COVID-19 (табл.7) видно, что при чрезвычайно высокой ВН ВИЧ (более 100000) наблюдается увеличение в 8 раз частоты тяжелых форм COVID-19, а также значительный рост летальных исходов.

Таблица 7

Зависимость формы течения COVID-19 от уровня ВН ВИЧ ($n = 68$)

Формы течения, исход ВН ВИЧ (коп/мл)	Легкое (n=9)	Средне-тяжёлое (n=53)	Тяжёлое (n=6)	Летальный исход (n=3)
Более 100 000 (n=18)	7,35%	10,3%	8,82%	4,41%
1000-100 000 (n=10)	2,94%	11,8%	—	—
250-1000 (n=4)	—	5,88%	—	—
Менее 250 (n=36)	2,94%	50%	—	—

Что касается влияния АРВТ на тяжесть течения COVID-19, у пациентов, не получающих АРВТ, в 8 раз выше доля тяжелых форм заболевания, а также в 4 раза выше доля летального исхода. В работе показано, что тяжелые формы COVID-19 и летальные исход регистрировались только у больных, не принимающих АРВТ. Это свидетельствует о том, что ВИЧ-инфицированные больные, приверженные к АРВТ и диспансерному наблюдению, легче переносят COVID-19, так как постоянно находятся под медицинским наблюдением и при необходимости своевременно получают специализированную помощь, а также профилактику оппортунистических инфекций (ОИ) и сопутствующих заболеваний (табл.8). Длительность приема АРВТ не влияла на форму течения COVID-19.

Таблица 8

Зависимость формы течения COVID-19
от сроков приема АРВТ

Формы течения, исход	Легкое (n=9)	Средне-тяжелое (n=53)	Тяжелое (n=6)	Летальный исход (n=3)
Длительн. приема АРВТ				
До 1 года, n=9	—	13,2%	—	—
1-5 лет, n=11	2,94%	13,2%	—	—
5-10 лет, n=14	4,41%	16,2%	—	—
Более 10 л., n=2	2,94%	—	—	—
АРВТ (+), n=36	10,3%	42,6%	—	—
АРВТ (-), n=32	2,94%	35,3%	8,82%	4,41%

Безусловно, на тяжесть COVID-19 у ВИЧ-инфицированных больных влияли, как было сказано выше, не только длительность инфицирования ВИЧ, уровень иммуносупрессии и ВН, прием АРВТ, но и коморбидная патология. Развитие ОИ и сопутствующих заболеваний при ВИЧ-инфекции имеют прямую корреляцию с перечисленными фактами и, увы, представляет серьезную проблему для системы здравоохранения [10-13].

В общей когорте коинфицированных больных коморбидную патологию в виде одной ОИ имели 39,7%, а в группе тяжелых больных — 16,7%. В виде двух ОИ в общей когорте больных имели 25% больных, а в группе тяжелых больных — 50%. В виде трех и более ОИ в общей когорте имели 10,3% больных, а в группе тяжелых больных — 33,3% (табл.9). Данный факт указывает на утяжеление состояния больных при наличии ОИ и повышение риска неблагоприятного исхода заболевания, что требует от специалистов дополнительных знаний по сопутствующей патологии, а также специального лабораторно-инструментального оснащения для быстрой постановки диагноза. Возникшая мультикоморбидность во многом снижает благоприятный исход для пациента.

Таблица 9

Влияние коморбидной патологии
на формы течения COVID-19 и исход заболевания

Формы течения	Общая когорта больных, n=68	Тяжелая форма COVID-19, n=6
Наличие ОИ		
Отсутствие ОИ	25%	—
Одно ОИ, n=27	39,7%	16,7%
Два ОИ, n=17	25%	50%
Три и более ОИ, n=7	10,3%	33,3%
Летальный исход, n=3	—	50%

Из ОИ (табл.10) в общей когорте больных преобладали кандидоз (в том числе у 20,6% висцеральная форма), пневмоцистная пневмония (16,2%), токсоплазмоз головного мозга (14,7%) и туберкулез органов грудной клетки (14,7%). В группе тяжелых больных преобладали: кандидоз (в том числе у 33,3% висцеральная форма), пневмоцистная пневмония (33,3%), токсоплазмоз головного мозга (33,3%).

Таблица 10

Спектр оппортунистических инфекций
у коинфицированных больных (%)

Оппортунистическая инфекция	Общая когорта больных, n=68	Тяжелая форма COVID-19, n=6
Кандидоз ротоглотки	55,9	66,7
Кандидоз висцеральный	20,6	33,3
Туберкулез органов гр. клетки	14,7	16,7
Опоясывающий лишай	5,88	
Пневмоцистная пневмония	16,2	33,3
ЦМВ-пневмонит	10,3	16,7
Токсоплазмоз головного мозга	14,7	33,3
ВЭБ-энцефалит	11,8	
Анемия ВИЧ-ассоциированная	1,47	16,7
Рак шейки матки	2,94	16,7

Сопутствующие заболевания выявлены в общей когорте больных в 48,8% случаев, в когорте тяжелых больных — в 66,7% случаев (табл.11). Большинство больных имели мультикоморбидность, которая являлась триггерным фактором в развитии COVID-19, способствовала тяжелому течению заболевания и прогрессированию ВИЧ-инфекции.

Таблица 11

Спектр сопутствующих заболеваний
у коинфицированных больных (%)

Формы течения	Общая когорта больных (n = 68)	Тяжелая форма COVID-19 (n = 6)
Сопутст. заболевания		
Хронический вирусный гепатит С	38,2	—
Сердечно-сосудистые заболевания	26,5	—
Забол. желудочно-кишечного тракта	20,6	33,3
Заболевания нервной системы	5,88	33,3
Забол. мочевыделительной системы	2,94	—
Онкозаболевания	4,41	—
Кол-во пациентов с сопутствующими заболеваниями	48,8	66,7
Летальный исход	—	50%

Заключение

В работе проанализированы медико-социальные факторы, влияющие на заболеваемость и развитие тяжелого течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных больных.

Риску заражения COVID-19 наиболее подвержены ВИЧ-инфицированные женщины в возрасте 30-

39 лет (46,9%) и ВИЧ-инфицированные мужчины в возрасте 40-49 лет (72,2%).

Заражение COVID-19 чаще регистрируется у ВИЧ-инфицированных больных, имеющих длительный стаж инфицирования ВИЧ (5 и более лет).

Развитие COVID-19 чаще наблюдается у ВИЧ-инфицированных больных, не принимающих АРВТ.

COVID-19 у ВИЧ-инфицированных больных чаще протекает в среднетяжелой форме заболевания (77,9%). Тяжелая форма COVID-19 регистрировалась у 8,82% больных.

Факторами, усугубляющими тяжесть течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов, являются признаки прогрессирования ВИЧ-инфекции (уровень СД4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл; уровень ВН более 100000 коп/мл) и отсутствие приема АРВТ.

Коморбидная патология (наличие оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний) является триггерным фактором в развитии тяжелых форм течения COVID-19 и неблагоприятных исходов.

1. Karmen-Tuohy S., Carlucci P.M., Zervou F.N. et al. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19 // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2020. Vol.85(1). P.6-10. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000243>
2. Patel R.H., Pella P.M. COVID-19 in a patient with HIV infection // *J Med Virol.* 2020. Vol.92(11). P.2356-2357. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26049>
3. Boffito M., Waters L. More evidence for worse COVID-19 outcomes in people with HIV // *The Lancet HIV.* 2021. Vol.8(11). P.e661-e662. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00272-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00272-1)
4. Mellor M.M., Bast A.C., Jones N.R. et al. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV // *AIDS.* 2021. Vol.35. Issue 4. P.F1-F10. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.00000000000002836>
5. Tesoriero J.M., Swain C.E., Pierce J.L. et al. COVID-19 outcomes among persons living with or without diagnosed hiv infection in New York State // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol.4(2). Article number: e2037069. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37069>
6. Hoffmann C., Casado J.L., Härter G. et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV // *HIV Med.* 2021. Vol.22(5). P.372-378. DOI: <https://doi.org/10.1111/hiv.13037>
7. COVID-19 & HIV [Электронный ресурс]. URL: <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
8. Benkovic S., Kim M., Sin E. Four cases: Human immunodeficiency virus and novel coronavirus 2019 Coinfection in patients from Long Island // *J. Med. Virol.* 2020. Vol.92(11). P.2338-2340. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26029>
9. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. Эпидемиология и инфекционные болезни // *Актуальные вопросы.* 2016. Т.6 (приложение). 120 с.
10. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2016. Т.8. №3. С.9-25. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25>
11. Беляков Н.А., Рассохин В.В. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Ч. II. Вторичные и сопутствующие инфекции. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. 252 с.
12. Леонова О.Н., Степанова Е.В., Беляков Н.А. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2017. Т.9. №1. С.55-64. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64>

13. Азовцева О.В., Богачева Т.Е., Вебер В.Р., Архипов Г.С. Анализ основных причин летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2018. Т.10. №1. С.84-91. DOI: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-84-91>

References

1. Karmen-Tuohy S., Carlucci P.M., Zervou F.N., Zacharioudakis I.M., Rebeck G., Klein E., Reich J., Jones S., Rahimian J. Outcomes among HIV-positive patients hospitalized with COVID-19. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2020, vol. 85(1), pp. 6–10. doi: 10.1097/QAI.0000000000000243
2. Patel R.H., Pella P.M. COVID-19 in a patient with HIV infection. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92(11), pp. 2356–2357. doi: 10.1002/jmv.26049
3. Boffito M., Waters L. More evidence for worse COVID-19 outcomes in people with HIV. *The Lancet HIV*, 2021, vol. 8(11), pp. e661–e662. doi:10.1016/S2352-3018(21)00272-1
4. Mellor M.M., Bast A.C., Jones N.R., Roberts N.W., Ordóñez-Mena J.M., Reith A.J.M., Butler C.C., Matthews P.C., Dorward J. Risk of adverse coronavirus disease 2019 outcomes for people living with HIV. *AIDS*, 2021, vol. 35, iss. 4, pp. F1–F10. doi: 10.1097/QAD.00000000000002836
5. Tesoriero J.M., Swain C.E., Pierce J.L., et al. COVID-19 Outcomes Among Persons Living with or without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Netw Open.*, 2021, vol. 4(2), art. no. e2037069. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37069
6. Hoffmann C., Casado J.L., Härter G., Zamboni L., Wu M., Holtgrave D.R., Gonzalez C.J., Udo T., Morne J.E., Hart-Malloy R., Rajulu D.T., Leung S.J., Rosenberg E.S. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med.*, 2021, vol. 22(5), pp. 372–378. doi: 10.1111/hiv.13037
7. COVID-19 & HIV. Available at: <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
8. Benkovic S., Kim M., Sin E. Four cases: Human immunodeficiency virus and novel coronavirus 2019 Coinfection in patients from Long Island. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92(11), pp. 2338–2340. doi: 10.1002/jmv.26029
9. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shakhgildyan V.I., Kozyrina N.V., Buravtsova V.V., Narsia R.S., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A., Khokhlova O.N., Voronin E.E., Afonina L.Yu., Vasilyeva I.A., Zimina V.N. Natsional'nyye rekomendatsii po dispansernomu nablyudeniyu i lecheniyu VICH-infektsiyey. Klinicheskiy protokol. Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni [National recommendations for dispensary monitoring and treatment of HIV infection. Clinical protocol. Epidemiology and infectious diseases]. *Aktualnyye voprosy — Current Issues*, 2016, vol. 6 (appendix). 120 p.
10. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N., Stepanova E.V., Pantelev A.M., Leonova O.N., Buzunova S.A., Konovalova N.V., Milichkina A.M., Totolya A.A. Komorbidnyye i tyazhelye formy VICH-infektsii [Comorbid and severe forms of HIV infection]. *VICH-infektsiya i immunosupressii — HIV Infection and Immunosuppression*, 2016, vol. 8, no.3, p.9-25. doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25>
11. Belyakov N.A., Rassokhin V.V. Komorbidnyye sostoyaniya pri VICH-infektsii. Ch. II. Vtorichnyye i sopustvuyushchiye infektsii [Comorbid conditions in HIV infection. P.II. Secondary and concomitant infections]. St. Petersburg, Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr Publ., 2019. 252 p.
12. Leonova O.N., Stepanova E.V., Belyakov N.A. Tyazhelye i komorbidnyye sostoyaniya u bol'nykh s VICH-infektsiyey: analiz neblagopriyatnykh iskhodov [Severe and comorbid conditions in patients with HIV infection: Analysis of adverse outcomes]. *VICH-infektsiya i immunosupressii — HIV Infection and Immunosuppression*, 2017, vol. 9, no. 1, pp. 55–64. doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-55-64>
13. Azovtseva O.V., Bogacheva T.E., Weber V.R., Arkhipov G.S. Analiz osnovnykh prichin letal'nykh iskhodov u VICH-infitsirovannykh bol'nykh [Analysis of the main causes of deaths in HIV-infected patients]. *VICH-infektsiya i immunosupressii — HIV Infection and Immunosuppression*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 84–91. doi: <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-1-84-91>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2018-2020 гг.**Л.А.Гусева, Г.С.Архипов*, Н.Н.Никитина*****EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND ISSUES OF VACCINATION AGAINST MENINGOCOCCAL INFECTION IN THE NOVGOROD REGION FOR 2018–2020****L.A.Guseva, G.S.Arhipov*, N.N.Nikitina****Центр гигиены и эпидемиологии в Новгородской области», info@cgevnov.ru***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 89116061029@mail.ru*

В работе проведен анализ эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции (МИ) на территории Новгородской области за 2018–2020 гг., которая характеризовалась как стабильно сложная, с признаками межэпидемического периода. В настоящее время в развитых странах мира, в большинстве регионов РФ, включая Новгородскую область, в структуре заболеваний МИ преобладают менингококки серогруппы В. На долю N. meningitidis серогруппы В может приходиться до 90% случаев МИ, причем 50% заболевших — дети младше 2 лет. Появление новых современных вакцин для профилактики менингококковой инфекции делает возможным предупреждение заболевания МИ у детей, подростков и взрослых, служит надежной основой для активного вмешательства в эпидемический процесс, делая его управляемым, а также предотвращая катастрофическое воздействие МИ на маленьких детей. На территории Новгородской области в 2018–2020 гг. показатели заболеваемости МИ превышали средний уровень по стране в 2,9–4,5 раза. Регистрировалась только спорадическая заболеваемость генерализованной формой менингококковой инфекции с тенденцией к снижению и вовлечением в эпидпроцесс в основном городского населения.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, вакцинопрофилактика, эпидемиологическая ситуация

Для цитирования: Гусева Л.А., Архипов Г.С., Никитина Н.Н. Эпидемиологическая характеристика и вопросы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в Новгородской области за период 2018–2020 гг. // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.60–68. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).60-68](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).60-68)

The article analyzes the epidemiological situation of meningococcal infection (MI) in the territory of the Novgorod region for 2018–2020, which was characterized as stable and complex, with signs of an interepidemic period. Currently, in the developed countries of the world, in most regions of the Russian Federation, including the Novgorod region, meningococci of serogroup B predominate in the structure of MI diseases. The share of N. meningitidis of serogroup B can account for up to 90% of MI cases, and 50% of the cases are children under 2 years old. The emergence of new, modern vaccines for the prevention of MI makes it possible to prevent MI disease in children, adolescents and adults, serves as a reliable basis for active intervention in the epidemic process, making it manageable, and also preventing the catastrophic impact of MI on young children. In the territory of the Novgorod region in 2018–2020, MI incidence rates exceeded the national average by 2.9–4.5 times. Only sporadic morbidity with a generalized form of meningococcal infection was recorded, with a tendency to decrease and involvement of mainly urban population in the epidemic process.

Keywords: meningococcal infection, vaccination, epidemiological situation

For citation: Guseva L.A., Arhipov G.S., Nikitina N.N. Epidemiological characteristics and issues of vaccination against meningococcal infection in the Novgorod region for 2018–2020 // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.60–68. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).60-68](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).60-68)

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) — это смертельно опасное инфекционное заболевание, отличающееся внезапностью развития, тяжестью течения и риском неблагоприятных исходов. Особенно — это касается цикличность эпидемического процесса с периодичностью подъема заболеваемости каждые 10–25 лет. По данным международных экспертов, очередное начало подъема заболеваемости менингококковой инфекции в мире прогнозируется в 2019–2025 гг. Обзор современной литературы показывает, что повсеместная циркуляция возбудителя в виде бессимптомного носительства, воздушно-

капельный путь передачи инфекции, серогрупповое разнообразие возбудителя, миграционные потоки населения — все это лежит в основе периодической активизации эпидемического процесса МИ и требует решения вопросов специфической профилактики в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1].

МИ является серьезной проблемой здравоохранения, что связано с высоким уровнем смертности и инвалидизации людей, перенесших заболевание. Ежегодно в мире регистрируется до 1,2 миллионов случаев заболеваний МИ и более 135 000 смертельных исходов в результате инвазивных форм [2].

Выделяют две основные формы МИ: 1) генерализованная (ГФМИ) — это менингококковый менингит, менингококцемия, менингоэнцефалит, менингококковый сепсис, 2) локализованная форма — бактериальное носительство, менингококковый назофарингит [3]. К редким формам менингококковой инфекции относят эндокардит, артрит, пневмонию.

Смертность от ГФМИ достигает 15%. Среди выживших около 20% людей имеют серьезные осложнения, наиболее тяжелыми из которых являются эпилепсия, задержка умственного развития и глухота.

Согласно ВОЗ, высокому риску развития заболевания подвержены дети в возрасте 3-12 мес., подростки 11-16 лет, лица, проживающие в местах большой скученности (общежития, военные лагеря), а также лица, имеющие функциональную или анатомическую асплению, недостаточность факторов комплемента (C5-C9) и пропердина, ВИЧ-инфицированные, лица с кохлеарными имплантами [2]. В некоторых случаях с риском возникновения заболеваний связывают недавние или сопутствующие инфекции верхних дыхательных путей.

На частоту возникновения случаев МИ могут влиять климатические условия. Так, в «менингитном» поясе Африки, простирающимся к югу от Сахары, от Сенегала до Эфиопии, с населением более 400 млн чел, эпидемии МИ начинаются в засушливый период года, с декабря по июнь, сопровождающийся высокой температурой воздуха, сухостью и повышенной запыленностью (период пыльных бурь). Снижение заболеваемости МИ в «менингитном» поясе начинается с наступлением сезона дождей. Эти сведения важны для путешественников, а также лиц, выезжающих на отдых, направленных в командировки, паломников. Нельзя отрицать и поведенческие факторы риска МИ, такие как частое посещение мест общественного питания, активное и пассивное курение.

Возбудителями менингококковой инфекции являются бактерии *Neisseria meningitidis*, представляющие собой грамотрицательные диплококки. На основании антигенной структуры капсулярного полисахарида *N. meningitidis* разделяют на 12 серогрупп: A, B, C, X, Y, Z, W, E, K, H, L, I. Каждую серогруппу на основании нуклеидной последовательности ДНК разделяют на отдельные сиквенс-типы (ST). Сиквенс-типы нейссерий с одинаковыми генотипическими свойствами, выявленные при помощи мультилокусного секвенирования, подразделяют, в свою очередь, на соответствующие линии. Установлено, что такие линии, как ST-11, ST-32, ST-41/44, ассоциированы с генерализованной формой менингококковой инфекции и впоследствии были переименованы в гиперинвазивные. В то время как линии *N. meningitidis* ST-23, ST-53 чаще всего связаны с бессимптомным носительством [2].

Способностью вызывать эпидемические вспышки заболевания обладают серогруппы нейссерий A, B, C, W, X, Y. Последний эпидемический подъем заболеваемости в России (в 70 гг. XX в.) был вызван менингококком группы A.

С 1991 г. в РФ наступил межэпидемический период [4] МИ при сохранении спорадической забо-

леваемости, обусловленный главным образом серогруппой A. Между тем, отмечено, что с 2017 г. в России наблюдается постепенный подъем заболеваемости ГФМИ с показателем 0,48 на 100 тыс. населения против 0,45 в 2016 году. В 2018 и 2019 гг. показатели заболеваемости выросли до 0,6 на 100 тыс., средний прирост за период 2016-2019 гг. составил 10,4%, абсолютный прирост — 0,15 на 100 тыс. населения [5]. В этот период на ряде территорий РФ регистрировались вспышки МИ, в том числе в Новосибирске, с 62 пострадавшими.

На территории Новгородской области в 2018-2020 гг. эпидемиологическая ситуация по МИ характеризовалась как стабильно-сложная, с показателями заболеваемости, превышающими средний уровень по стране в 2,9-4,5 раза. Регистрировалась только спорадическая заболеваемость ГФМИ с тенденцией к снижению и вовлечением в эпидпроцесс в основном городского населения.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Показатели заболеваемости

Показатели заболеваемости ГФМИ на территории области в 2020 г. по сравнению с 2018 г. снизились в 1,4 раза и составили 1,17 на 100 тыс. населения (в 2018 г. — 1,65 на 100 тыс. населения). Среди детей до 14 лет заболеваемость снизилась в 3,45 раза, с 6,9 на 100 тыс. населения в 2018 г. до показателя 2,0 в 2020 г. (табл.1). Показатель детской заболеваемости превышает показатель заболеваемости взрослых в 2,6 раза.

Таблица 1
Показатели заболеваемости ГФМИ
в Новгородской области (2018-2020 гг.)

Показатели \ Годы	2018	2019	2020	Всего
ГФМИ	10	6	7	23
на 100 тыс. населения	1,65	1,0	1,17	3,82
В.т.ч. дети до 14 лет	7	1	2	10
на 100 тыс. детей	6,9	0,99	2,0	9,89

По ранжированию территорий Новгородская область относится к территориям РФ с низким показателем заболеваемости (1<2). Однако следует отметить, что заболеваемость МИ в 2020 г. превысила средний показатель по стране в 4,5 раза (РФ — 0,26 на 100 тыс. населения.), в т. ч. детей до 14 лет в 2,3 раза (РФ — 0,87 на 100 тыс. детей до 14 лет).

2. Динамика заболеваемости

Многолетняя динамика эпидемического процесса МИ характеризуется большими циклами и периодичностью незначительных подъемов заболеваемости каждые 3-5 лет (рис.1). После очередного подъема МИ в 2018 г. отмечается снижение заболеваемости (с 1,65 в 2018 г. до 1,17 на 100 тыс. населения в 2020 г.). В целом на территории области продолжается длительный межэпидемический период со спорадической заболеваемостью, которая формируется разными серогруппами менингококков.

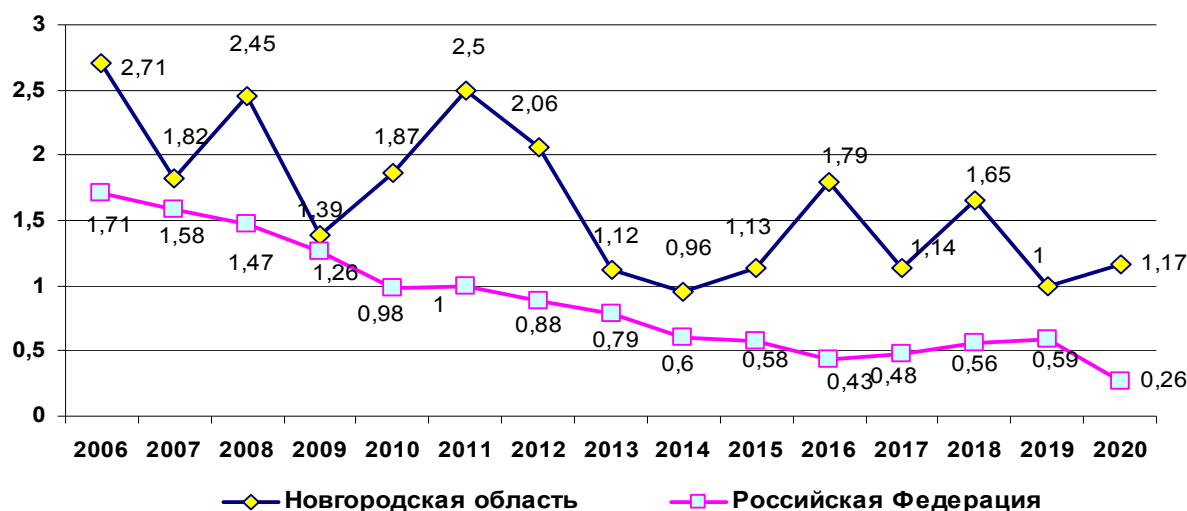


Рис. 1. Динамика заболеваемости ГФМИ в Новгородской области и Российской Федерации в 2006-2020 гг. (на 100 тысяч населения)

3. Результативность лабораторного подтверждения

Согласно Санитарным правилам СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции», для подтверждения диагноза, адекватного лечения и проведения профилактических мероприятий в очагах проводилось бактериологическое исследование в лабораториях Новгородской области материала от больных с подозрением на менингококковую инфекцию классическим (бактериологическим) способом, а также методом ПЦР с выделением ДНК возбудителя. Исследованию подвергались ликвор и кровь каждого пациента с диагнозом ГФМИ, а также секционный материал. Для уточнения диагноза, изучения биологических свойств различных штаммов менингококков, выделенных от больных и умерших, организовано направление клинического и секционного материала в Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ), Москва.

Результаты лабораторных исследований показали, что общий процент подтверждения диагноза генерализованных форм менингококковой инфекции составил 95,7% (из 23 случаев ГФМИ лабораторно подтверждено 22 случая). Удельный вес расшифровки ГФМИ снизился незначительно, на 4,3% (табл. 2).

Таблица 2
Лабораторное подтверждение ГФМИ
методом ПЦР в 2018-2020 гг.

Годы	2018	2019	2020
Результаты исследований			
Всего больных ГФМИ	10	6	7
Подтверждено	10	6	6
%	100	100	85,7

Использование метода ПЦР диагностики МИ значительно улучшило результативность выделения возбудителей, дало возможность в сжатые сроки установить диагноз, незамедлительно начать адекватное лечение, проводить противоэпидемические мероприятия, составлять краткосрочный и долгосрочный эпидемиологические прогнозы по данной инфекции.

4. Серогрупповая характеристика менингококков

Изучение серогрупп *N. meningitidis* является одним из важнейших индикаторных параметров эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией (табл. 3). Чрезвычайно важное эпидемиологическое значение имеют мероприятия по выявлению доминирующей серогруппы менингококков, выделенных из ликвора и крови больных, так как вакцины, используемые для профилактики менингококковой инфекции, строго группоспецифичны.

Таблица 3
Серогрупповая характеристика менингококков,
выделенных от больных ГФМИ (2018-2020 гг.)

Серогруппы менингококков	Годы			Всего	%
	2018	2019	2020		
<i>N. meningitidis</i> гр. А	1			1	4,5
<i>N. meningitidis</i> гр. В	4	2	4	10	45,5
<i>N. meningitidis</i> гр. С	1	3		4	18,2
<i>N. meningitidis</i> гр. W	1		1	2	9,1
НА*	3	1	1	5	22,7
Всего	10	6	6	22	100

*НА — неагглютинирующие и/или штаммы, у которых не определяли серогрупповую принадлежность.

Серологический пейзаж нейссерий, выделенных из ликвора и крови больных, полиморфен: наиболее распространенными по частоте выделения среди больных являлись менингококки группы В (45,5%), на долю менингококков серогруппы С пришлось 18,2%.

В 9,1% случаев у заболевших МИ выявлены *N. meningitidis* редкой серогруппы W, что согласуется с показателями по РФ за последние 8 лет (увеличение выделения серогруппы W с 1% в 2011 г. до 34,1% в 2018 г.) [6]. Отличием МИ, вызванной серогруппой W, является локализация первичного очага инфекции в дыхательных путях, с возникновением пневмоний, которые развиваются до появления сыпи и менингеального синдрома, в то время как при МИ, вызванной нейссериями серогрупп А, В, С, первичный очаг формируется в носоглотке (назофарингит) [6].

Следует обратить внимание на снижение в эпидемическом процессе долевого участия менингококков серогруппы А — 4,5%, что говорит о продолжающемся межэпидемическом периоде МИ, об отсутствии вспышечной заболеваемости на территории области (лидирующую позицию в период эпидемий и вспышек МИ занимает менингококк А).

Доля штаммов необозначенной серогруппы (*НА) составила значительный процент — 22,7%, т.е. у пятой части менингококков не удалось определить серогрупповую принадлежность (табл. 3, рис.2).

Определение серогрупп менингококков, циркулирующих на территории области, необходимо знать для правильного выбора вакцин при возникновении эпидемиологического неблагополучия и, как следствие, для активного вмешательства в эпидемический процесс и купирования распространения МИ в преддверии очередного эпидемического подъема заболеваемости [7].

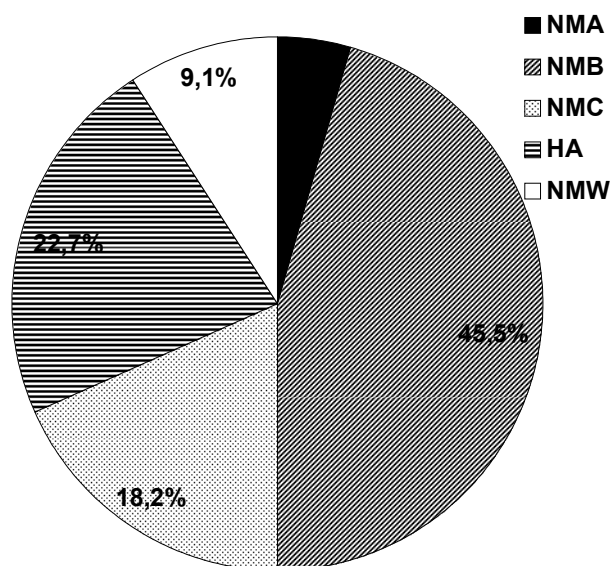


Рис.2. Серогрупповая характеристика менингококков, выделенных от больных ГФМИ (2018-2020 гг.)

5. Возрастное распределение заболевших ГФМИ

Генерализованными формами менингококковой инфекции болели взрослые и дети (табл.4). Особенностью последних лет (2018-2020 гг.) является увеличение доли взрослых больных генерализованной формой менингококковой инфекции — 56,6% (13 чел.). Многочисленными исследованиями показано, что увеличение доли взрослого населения среди заболевших, особенно подростков и молодых взрослых, является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении менингококковой инфекции [5].

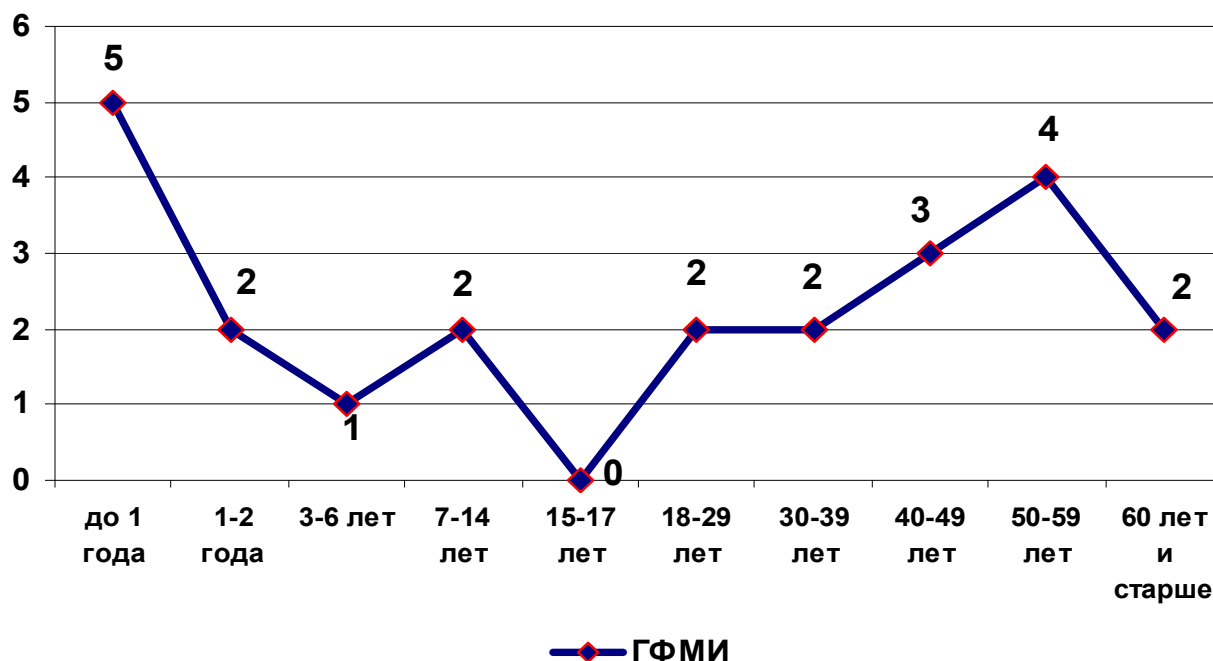


Рис.3. Возрастная структура больных ГФМИ (2018-2020 гг.)

Таблица 4
Возрастная заболеваемость ГФМИ в 2018-2020 гг.

Годы \ Возраст	2018	2019	2020	Всего
До года	3		2	5
Дети 1-2 года	2			2
Дети 3-6 лет		1		1
Дети 7-14 лет	2			2
15-17 лет				
Взрослые	3	5	5	13
Всего	10	6	7	23

Доля детей в возрасте до 14 лет составила 43,5% (10 человек). Особенно многочисленной и уязвимой возрастной категорией была группа детей до года и в возрасте до двух лет, на долю которых пришлось 30,4% от всех зарегистрированных случаев болезни (7 чел.). В группе детей до года наблюдалась наиболее высокая интенсивность эпидемического процесса (заболело 5 человек), среднемесячные показатели заболеваемости составили 96,6 на 100 тыс. детей данного возраста (рис.3).

6. Сезонные колебания заболеваемости

Заболеваемость генерализованной формой менингококковой инфекцией имеет четко выраженную зимне-весеннюю сезонность, максимальный уровень заболеваемости достигается в январе-мае, однако подъем заболеваемости менингококковой инфекцией начинается в осенний период при формировании организованных коллективов (детских образовательных учреждений, школ, вузов) и достигает максимума зимой.

В Новгородской области в январе-мае 2018-2020 гг. зарегистрировано 17 случаев ГФМИ (73,9%), в октябре-ноябре — 5 случаев заболеваний (21,7%), в июле 2020 г. выявлен один случай ГФМИ (4,3%).

7. Социально-возрастной и профессиональный статус

При анализе заболеваемости ГФМИ по социальному признаку (рис.4) установлено, что контингентом наибольшего риска являются неорганизованные дети. Их удельный вес от общего числа заболевших составляет 34,8% (8 чел.). Организованные дети, посещающие ДОО, менингококковой инфекцией не болели.

Среди учащихся образовательных учреждений, а также студентов высших и средних специальных учреждений выявлено трое больных генерализованной формой менингококковой инфекцией (13%).

Удельный вес рабочих составил 21,7% (5 чел.), неработающего населения трудоспособного возраста — 30,4% (7 чел.).

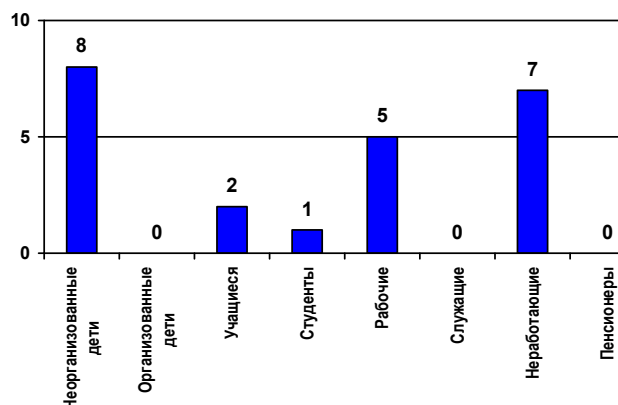


Рис.4. Социальная структура заболевших ГФМИ (2018-2020 гг.)

8. Заболеваемость и место проживания

Сравнение доли городских и сельских жителей в структуре заболеваемости ГФМИ показывает, что чаще болеют городские жители — 65,2% (15 чел.). В Великом Новгороде, где проживает 36% населения области, зарегистрировано 47,8% случаев ГФМИ (11 чел.). Соотношение заболевших менингококковой инфекцией жителей села и города составило 1:1,9 (рис.5).

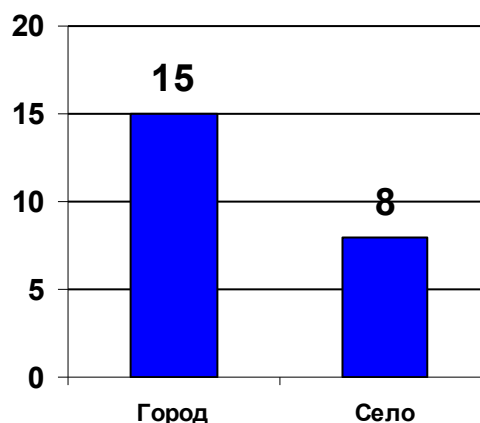


Рис.5. Распределение заболевших ГФМИ по месту проживания (2018-2020 гг.)

9. Распределение заболевших по половому признаку

ГФМИ чаще болели мужчины — 16 случаев (69,6%), чем женщины — 7 случаев (30,4%) (рис.6). Умерли от ГФМИ три женщины и трое мужчин.

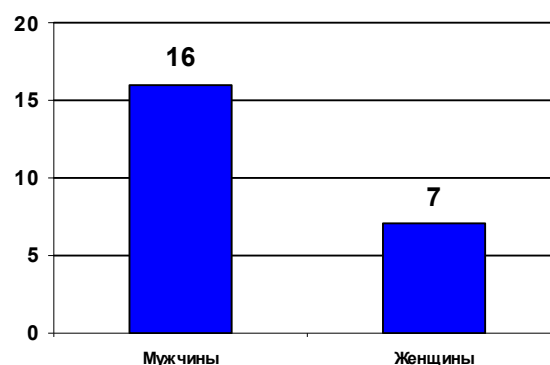


Рис.6. Распределение заболевших ГФМИ по половому признаку в Новгородской области (2018-2020 гг.)

10. Показатели летальности в возрастном аспекте

ГФМИ отличаются тяжелым течением и высокой летальностью. За наблюдаемый период генерализованные формы менингококковой инфекции в 6 случаях из 23 закончились смертью (рис. 7). Общий показатель летальности на 100 заболевших ГФМИ составил 26,1%. В 2018 г. от МИ умерло 4 чел. (3 городских жителя и один житель села). В 2020 г. умерло 2 чел., все — сельские жители. В 2019 г. летальных исходов от ГФМИ не было.

Среди умерших от ГФМИ преобладали взрослые, общее число летальных случаев у взрослых составило 66,7% — 4 чел., при этом летальные исходы чаще наблюдались у лиц в возрасте 45 лет и старше (3 случая).

Умерло двое детей (годовалый ребенок и ребенок до года), на долю которых пришлось 33,3% всех случаев зарегистрированных смертей.

МИ характеризуется высокими показателями смертности в популяции детского населения. Так, среди годовалых детей показатель смертности от ГФМИ составил 6,93 на 100 тыс., среди детей до года — 19,3 на 100 тыс. детей данного возраста. Важно отметить, что причиной летальных исходов у детей является быстрое развитие гипертоксической формы болезни, при которой в 90% случаев констатируется досуточная летальность, что не всегда позволяет своевременно провести реанимационные процедуры.

Все случаи смерти от ГФМИ подтверждены лабораторно, методом ПЦР, с выделением фрагментов ДНК нейссерий из ликвора (при жизни) и трупного материала. В 2-х случаях из трупного материала выделены менингококки серогрупп В и W (РЦБМ).

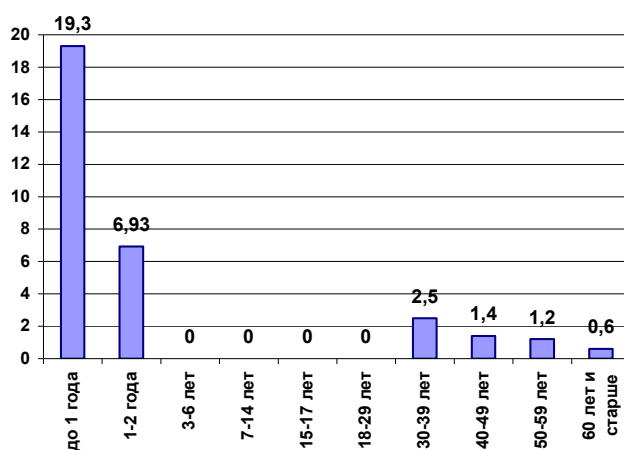


Рис. 7. Показатели смертности ГФМИ по возрастным категориям на 100 тыс. данного возраста (2018-2020 гг.)

11. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции

Наиболее эффективным средством предотвращения МИ является вакцинопрофилактика. Иммуногенным началом большинства используемых в настоящее время вакцин являются высокоочищенные высокомолекулярные капсулярные полисахариды

одной из четырех серогрупп нейссерий либо их комбинации. Все вакцины против МИ разделяются на полисахаридные и конъюгированные [2].

Полисахаридные вакцины используются с 1970-х гг., с бивалентной (А+В) и трехвалентной (А+С+W) комбинациями серогрупп возбудителя. В конце 80-х гг. была создана вакцина против 4-х наиболее значимых серогрупп нейссерий (А+С+W+Y), содержащая по 50 мкг лиофилизированного полисахарида каждой из них. Высокая защитная эффективность полисахаридных вакцин была продемонстрирована при применении их среди военнослужащих, а также среди лиц, находящихся в тесном контакте с больными во время вспышек заболеваний. За время их применения отмечена слабая реактогенность: наиболее частыми побочными явлениями при использовании были головная боль, покраснение в месте инъекции; лихорадочные состояния отмечались у 5% вакцинированных [2].

Капсульные полисахариды менингококков относятся к *T-независимым антигенам*, в связи с чем полисахаридные вакцины не обеспечивают формирование иммунологической памяти. При однократной иммунизации взрослых поддерживается защитный титр антител только в течение 3 лет, что требует в последующем проведения ревакцинации для лиц, относящихся к группам риска. Кроме того, полисахаридные вакцины формируют интенсивный иммунный ответ только у детей старше 24 месяцев и взрослых, что также ограничивает их применение. Установлено, что полисахаридные вакцины способствуют развитию иммунологической толерантности при вакцинации ими детей в раннем младенческом возрасте. Также отмечено отсутствие влияния вакцины на уровень носительства возбудителя в популяции [2].

В связи с этим ВОЗ рекомендует применять полисахаридные вакцины только во время вспышек, а также для вакцинации путешественников и лиц, собирающихся на Хадж. Единственной одобренной ВОЗ полисахаридной менингококковой вакциной является четырехвалентная полисахаридная вакцина Menomune (А+С+W+Y), выпускаемая компанией Sanofi Pasteur (Франция), которая используется для иммунизации лиц старше 56 лет, относящихся к группам риска.

Конъюгированные вакцины. Разработанная в 1999г. технология конъюгирования капсулярных полисахаридов возбудителя МИ с белком-носителем способствовала созданию вакцин, вызывающих индукцию *T-зависимого иммунитета* и формирование иммунологической памяти при введении вакцины. Конъюгированные вакцины, по сравнению с полисахаридными, обладают рядом преимуществ: имеют высокую иммуногенность у детей младшего возраста, формируют иммунологическую память, не вызывают иммунную толерантность, снижают число носителей в популяции, обеспечивая популяционный иммунитет [8]. В настоящее время разработаны моновалентные и бивалентные конъюгированные вакцины против серогрупп А и С, а также четырехвалентные вакцины против серогрупп А, С, W, Y.

Первой страной, показавшей высокую эффективность массовой вакцинации против МИ, была Ве-

ликобритания. В 2000 г. в Великобритании провакцинировали всех детей от 1 года до 17 лет конъюгированной вакциной против менингококка серогруппы C. Менингококковая инфекция была введена в национальный календарь прививок страны. Благодаря эффективности вакцины и формированию популяционного иммунитета, к 2008 г. количество случаев МИ, вызванной серогруппой C, в Великобритании уменьшилось на 97%. Впоследствии другие страны Европы (Греция, Бельгия, Швейцария), а также Австралия включили конъюгированную вакцину против менингококка серогруппы C в свои национальные календари прививок [2].

Для стран Африки («менингитный пояс») была разработана и зарегистрирована моновалентная конъюгированная вакцина против серогруппы A — MenAfrivac (Serum Institute of India (Индия). Вакцина предназначена для вакцинации лиц в возрасте 1-29 лет и младенцев в возрасте 3-24 месяца. За период с 2010 по 2013 гг. в 12 странах «менингитного пояса» привито 153 млн жителей Африки в возрасте от 1 до 29 лет. Результатом проведения кампании вакцинопрофилактики стало резкое снижение числа случаев заболеваний, обусловленных N. meningitidis серогруппы A, а также снижение уровня носительства данной инфекции [8].

В последние годы были зарегистрированы три четырехвалентные вакцины против МИ с различными белками-носителями: дифтерийным анатоксином — вакцина Menactra (Sanofi Pasteur, Франция), с мутантным белком CRM-197 — вакцина Menveo (Novartis Vaccines and Diagnostics, Италия), и анатоксином столбняка — Nimenrix (GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия). Все тетравалентные вакцины признаны безопасными. Единственным противопоказанием для вакцинации является развитие сильных аллергических реакций на предшествующее введение вакцины [2].

В Российской Федерации прививки против менингококковой инфекции не проводятся в плановом порядке, а включены в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. В настоящее время для профилактики МИ в РФ зарегистрированы и используется несколько видов вакцин.

Полисахаридные вакцины:

— вакцина менингококковая гр. A полисахаридная сухая инактивированная (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ);

— вакцина для профилактики МИ серогрупп A и C полисахаридная инактивированная («Санофи Пастер», Франция).

— Менцевакс A C W Y — тетравалентная вакцина для профилактики МИ серогрупп A,C,W,Y полисахаридная инактивированная («ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», С.А., Бельгия). Вакцина одобрена для вакцинации в основном, паломников и путешественников в страны «менингитного» пояса Африки.

В России, как и во всем мире, вакцинация полисахаридными вакцинами рекомендуется для лиц старше двух лет, подверженных высокому риску заражения. Данные вакцины рекомендуются для иммунизации групп риска, но отсутствие у полисахарид-

ных вакцин способности формировать иммунологическую память и участвовать в развитии популяционного иммунитета значительно сужает область их применения.

Конъюгированные вакцины:

— Менюгейт: вакцина для профилактики МИ, вызываемой серогруппой C, конъюгированная инактивированная («Новартис Вакцинс энд Диагностикс», Италия);

— Менактра: вакцина для профилактики МИ серогрупп A,C,W,Y полисахаридная инактивированная («Санофи Пастер», Франция);

— Менвео: конъюгированная вакцина против серогрупп A,C,W,Y («НовартиВакцинс энд Диагностикс», Италия),

Конъюгированная вакцина против серогруппы C Менюгейт применяется для иммунизации детей с 2-месячного возраста, подростков и взрослых. Детям от 2 до 12 месяцев включительно вакцину вводят двукратно с интервалом 2 месяца. Детям старше 12 месяцев, подросткам и взрослым вакцину вводят однократно.

Вакцина Менактра зарегистрирована в РФ в 2014 г., рекомендуется для профилактики МИ у лиц в возрасте от 9 мес. до 55 лет. У детей в возрасте от 9 мес. до 23 мес. курс вакцинации состоит из 2 инъекций по одной дозе вакцины (0,5 мл) с интервалом не менее 3 мес. У лиц в возрасте от 2 до 55 лет вакцинация проводится однократно в дозе 0,5 мл.

Введенные в практику конъюгированные вакцины против основных групп нейссерий доказали свою безопасность и эффективность среди лиц всех возрастных групп, включая младенцев.

В настоящее время в развитых странах мира, в большинстве регионов РФ, включая Новгородскую область, в структуре заболеваний МИ преобладают менингококки серогруппы B. На долю N. meningitidis серогруппы B может приходиться до 90% случаев МИ, причем, 50% заболевших — дети младше 2 лет.

Штаммы нейссерий серогруппы B характеризуются большим генетическим разнообразием, но только 4 линии штамма B являются гиперинвазивными и в течение последних 40 лет доминировали во время вспышек и эпидемий. Особенностью вспышек МИ, вызванных серогруппой B, является умеренный рост заболеваемости и значительная продолжительность эпидемии.

Создать полисахаридную вакцину против серогруппы B ученым не удалось из-за схожести полисахарида с нервной тканью человека (вакцина была не иммуногенна). Поэтому до недавнего времени во многих странах мира проблема заболеваемости МИ, вызванной серогруппой B, оставалась неразрешенной.

В 2013-2014 гг. в мире были зарегистрированы 2 новые вакцины, эффективные в отношении широкого спектра генетических линий серогруппы B: Bexsero (Novartis Vaccines and Diagnostics, Италия) и Trumenba (Pfizer Inc, США). Данные вакцины, созданные на основе мембранных везикул возбудителя со встроенными антигенами, разрешены к применению в странах Европы и США. Их отличает отсутст-

вие серьезных побочных явлений, высокая иммуногенность (защитный уровень антител достигается через месяц после вакцинации одной дозой), широкий возрастной диапазон.

Вакцина Bexsero используется для иммунизации детей (2, 4, 6 мес. жизни и старше) и взрослых, зарегистрирована в странах Европы, Австралии, Канады, США.

Вакцина Trumenba разрешена для вакцинации лиц с 10 до 25 лет. Вакцина характеризуется высокой иммуногенностью и безопасностью, действенна в отношении менингококков группы B, а также других серогрупп: A, C, W, Y, что подтверждено в клинической практике, в исследованиях на добровольцах.

Появление новых, современных вакцин для профилактики менингококковой инфекции делает возможным предупреждение заболевания МИ у детей, подростков и взрослых, служит надежной основой для активного вмешательства в эпидемический процесс, делая его управляемым, а также для предотвращения катастрофического воздействия МИ на когорту маленьких детей [8].

В Новгородской области иммунизация против менингококковой инфекции проводится группам риска: призывникам, вступающим в ряды вооруженных сил РФ, паломникам, отправляющимся на Хадж, путешественникам, а также контактными лицам в очагах инфекции.

Суммарное количество привитых в 2018-2020 гг. от МИ в Новгородской области составило 1013 чел, в т. ч. 252 ребенка. В 2018 г. от менингококковой инфекции привито 26 чел., в том числе 23 ребенка, в 2019 г. — 848 чел., из них 205 детей, в 2020 г. — 139 чел. (24 ребенка). Прививки в основном выполнялись вакциной менингококковой гр. A полисахаридной сухой инактивированной (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ). В частном порядке, по желанию отдельных групп населения, вакцинация проводится конъюгированной вакциной Менактра («Санофи Пастер», Франция) в прививочном кабинете НОИБ.

Выводы

1. За период 2018-2020 гг. ситуация по МИ в Новгородской области характеризовалась как стабильно сложная, с признаками межэпидемического периода. Показатели заболеваемости МИ высокие, с превышением среднего показателя по стране в 4,5 раза, в том числе детей до 14 лет — в 2,3 раза.

2. Многолетняя динамика эпидемического процесса ГФМИ характеризуется периодичностью незначительных подъемов заболеваемости каждые 3-5 лет, которая формируется разными серогруппами менингококков.

3. Серологический пейзаж нейссерий, выделенных из ликвора и крови больных, полиморфен: наиболее распространенными по частоте выделения являлись менингококки группы B (45,5%), на долю менингококков серогруппы C пришлось 18,2%. Наблюдается рост заболеваемости ГФМИ, вызванной *N. meningitidis* редкой серогруппы W — 9,1% и снижение долевого участия менингококков серогруппы A — 4,5%. Доля штаммов необозначенной серо-

группы (*NA) составила значительный процент — 22,7%.

4. Особенностью МИ последних лет является увеличение доли взрослых, больных ГФМИ — 56,6%, что является неблагоприятным прогностическим признаком в отношении менингококковой инфекции. Доля детей в возрасте до 14 лет составила 43,5%. В группе детей до года наблюдалась наиболее высокая интенсивность эпидемического процесса, среднемноголетние показатели заболеваемости составили 96,6 на 100 тыс. детей данного возраста.

5. Заболеваемость ГФМИ имеет четко выраженную зимне-весеннюю сезонность. В этот период в области зарегистрировано 17 случаев ГФМИ (73,9%), в октябре-ноябре — 5 случаев заболеваний (21,7%), в июле 2020 г. выявлен один случай ГФМИ (4,3%).

6. Наибольшему риску заражения ГФМИ подвержены неорганизованные дети. Их удельный вес от общего числа заболевших составляет 34,8% (8 чел.). Удельный вес работающих составил 21,7% (5 чел.), неработающего населения, в том числе трудового возраста — 30,4% (7 чел.).

7. ГФМИ чаще болеют городские жители — 65,2% (15 чел.). Жители села болели в 34,8% случаев. Соотношение заболевших ГФМИ жителей села и города составило 1:1,9.

8. ГФМИ чаще болели мужчины — 16 случаев (69,6%) по сравнению с лицами женского пола — 7 случаев (30,4%).

9. Из 23 заболевших ГФМИ умерло 6 человек. Общий показатель летальности на 100 заболевших составил 26,1%. Среди умерших от ГФМИ преобладали взрослые, общее число летальных случаев среди взрослых составило 66,7% (4 чел.). Среди умерших детей были младенцы и годовалые дети — 2 чел. Методом ПЦР с выделением фрагментов ДНК нейссерий лабораторно подтверждены все случаи умерших от ГФМИ больных (100%). В 2-х случаях методом секвенирования в РЦБМ определены генетические свойства менингококков — из трупного материала выделены менингококки серогрупп B и W.

10. Наиболее эффективным средством предотвращения МИ является вакцинопрофилактика. Имеющиеся на международном рынке менингококковые вакцины основаны или на комбинациях групп специфических капсулярных полисахаридов (A и C или A, C, W, Y), или на конъюгатах полисахаридов с белковым носителем.

11. Полисахаридные вакцины доказали свою безопасность и высокую иммуногенность у лиц старше 2 лет. Данные вакцины рекомендуются для иммунизации групп риска, но отсутствие у них способности формировать иммунологическую память и участвовать в развитии популяционного иммунитета значительно сужает область их применения.

12. Внедренные в практику в конце 90-х гг. конъюгированные менингококковые вакцины против основных групп нейссерий (A, C, W, Y) доказали свою безопасность и эффективность среди всех возрастных групп, включая младенцев.

13. До недавнего времени во многих странах мира проблема заболеваемости МИ, вызываемой серо-

группой В, оставалась неразрешенной. В 2013 и 2014 гг. в странах Европы и США были разрешены к применению 2 вакцины: Вexsero и Trumenba, созданные на основе мембранных везикул возбудителя со встроенными антигенами. Проведенные клинические исследования данных вакцин доказали, что уровень заболеваемости МИ, вызванный серогруппой В, успешно контролируется средствами вакцинопрофилактики.

14. В Новгородской области иммунизация против менингококковой инфекции проводится группам риска: призывникам, вступающим в ряды вооруженных сил РФ, паломникам, отправляющимся на Хадж, путешественникам и лицам, отправляющимся на отдых или в командировку в неблагоприятные по МИ территории, а также контактными лицам в очагах инфекции.

15. Прививки в основном выполнялись вакциной менингококковой гр. А полисахаридной сухой инактивированной (ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ). В прививочном кабинете НОИБ проводится иммунизация конъюгированной вакциной Менактра против основных групп нейссерий (А, С, W, Y).

16. Вакцинация против МИ, вызванной N. meningitidis серогруппы «В», наиболее часто встречающейся на территории Новгородской области, не проводится, т. к. вакцины Вexsero (Италия) и Trumenba (США) в РФ не зарегистрированы и на территорию РФ не поставляются.

1. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У. и др. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т.1 (10). С.48-54. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.48-54>
2. Устюгова Е.А., Никитюк Н.Ф., Обухов Ю.И. и др. Эпидемиологические аспекты менингококковой инфекции и вопросы вакцинопрофилактики // Инфекционные болезни. 2016. Т.14. №1. С.55-64.
3. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: Геотар-Мед, 2003. 816 с.
4. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации // Медицинский алфавит. 2015. Т.1 (6). С.27-28.
5. Королева М.А., Грицай М.И., Миронов К.О. и др. Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной N. meningitidis гр. А в Новосибирске в 2019 г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т.2 (11). С.13-21.
6. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Рыжов Г.Э. и др. Пневмония как клиническая форма менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т.1 (10). С.55-59.
7. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Спирихина Л.В. и др. Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. №1. С.5-8.
8. Королева И.С., Королева М.А., Белошицкий Г.В. Современная эпидемиологическая ситуация по менингококковой инфекции в Российской Федерации и возможности вакцинопрофилактики // Мед. алфавит. 2016. Т.6. №1. С.15-18.
9. Зуева Л.А., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. Ч.II. Эпидемиология инфекционных заболеваний. СПб.: Фолиант, 2008. С.416.

10. Платонов А.Е., Шипулин Г.А., Тютюнник Е.Н., Платонова О.В. Генодиагностика бактериальных менингитов и генотипирование их возбудителей. Пособие для врачей. М.: Медицина, 2001. С.21.

References

1. Daminov T.A., Tuichiev L.N., Tadjieva N.U., Murtazayeva Z.B., Kurbanov B.Zh., Kurbanova G.Sh., Magzumov H.B. Kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti meningokokkovoy infektsii [Clinical and epidemiological features of meningococcal infection]. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni — Epidemiology and Infectious Diseases, 2020, vol. 1(10), pp.48–54. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.48-54>
2. Ustyugova E.A., Nikityuk N.F., Obukhov Yu.I., Oliner Yu.V., Merkulov V.A., Bondarev V.P. Epidemiologicheskiye aspekty meningokokkovoy infektsii i voprosy vaksino profilaktiki [Epidemiological aspects of meningococcal infection and issues of vaccination prevention]. Infeksionnyye bolezni — Infectious Diseases, 2016, vol. 14, no. 1, pp. 55–64.
3. Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infeksionnyye bolezni i epidemiologiya [Infectious diseases and epidemiology]. Moscow, Geotar-Med Publ., 2003. 816 p.
4. Koroleva I.S., Beloshitsky G.V., Zakroeva I.M., Koroleva M.A. Meningokokkovaya infektsiya v Rossiyskoy Federatsii [Meningococcal infection in the Russian Federation]. Meditsinskiy alfavit — Medical Alphabet, 2015, vol. 1(6), pp. 27–28.
5. Koroleva M.A., Gritsai M.I., Mironov K.O., Yarygina E.A., Valdokhina A.V., Yakushevich Yu.G., Mikhailova Yu.V., Speranskaya A.S., Melnikova A.A., Koroleva I.S. Epidemiologicheskiye proyavleniya vspyski meningokokkovoy infektsii, obuslovennoy N. meningitidis gr. A v Novosibirsk v 2019 g. [Epidemiological manifestations of an outbreak of meningococcal infection caused by N. meningitidis of gr. A in Novosibirsk in 2019]. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni — Epidemiology and Infectious Diseases, 2021, vol. 2(11), pp. 13–21.
6. Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Ryzhov G.E., Krasnova S.V., Tsvetkova N.A., Smirnova T.Y., Svistunova T.S., Matosova S.V., Kulagina M.G., Kovalenko T.M. Pnevmoniya kak klinicheskaya forma meningokokkovoy infektsii, vyzvannoy meningokokkom serogruppy W [Pneumonia as a clinical form of meningococcal infection caused by meningococcus serogroup W]. Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni — Epidemiology and Infectious Diseases, 2020, vol. 1(10), pp. 55–59.
7. Koroleva I.S., Beloshitsky G.V., Spirikhina L.V., et al. Aktual'nyye problemy meningokokkovoy infektsii i gnoynykh bakterial'nykh meningitov [Actual problems of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis]. Epidemiologiya i vaksino profilaktika — Epidemiology and Vaccination Prevention, 2009, no.1, pp. 5–8.
8. Koroleva I.S., Koroleva M.A., Beloshitsky G.V. Sovremennaya epidemiologicheskaya situatsiya po meningokokkovoy infektsii v Rossiyskoy Federatsii i vozmozhnosti vaksino profilaktiki [The current epidemic situation of meningococcal infection in the Russian Federation and the possibilities of vaccination]. Meditsinskiy alfavit — Medical Alphabet, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 15–18.
9. Zueva L.A., Yafayev R.Kh. Epidemiology. Part II. Epidemiologiya. Ch. II. Epidemiologiya infeksionnykh zabolovaniy [Epidemiology. Part II. Epidemiology of infectious diseases]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008, p. 416.
10. Platonov A.E., Shipulin G.A., Tyutyunnik E.N., Platonova O.V. Genodiagnostika bakterial'nykh meningitov i genotipirovaniye ikh vozбудителей. Posobiye dlya vrachey [Genodiagnostics of bacterial meningitis and genotyping of their pathogens. A manual for doctors]. Moscow, Meditsina Publ., 2001, p. 21.

БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА ЯНТАРЯ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА

Е.И.Дегтярёва, Т.А.Петровская, Н.Н.Веялкина*, Н.А.Лебедев**, А.Н.Лебедев, Д.Д.Зинкевич

BACTERICIDAL PROPERTIES OF AMBER AND SUCCINIC ACID IN RELATION TO STAPHYLOCOCCUS AUREUS

E.I.Degtyareva, T.A.Petrovskaya, N.N.Veyalkina*, N.A. Lebedev**, A.N. Lebedev, D.D.Zinkevich

Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, lebedevna@inbox.ru

*Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель, Республика Беларусь

**Мозырский государственный педагогический университет им. И.П.Шамякина, Республика Беларусь

Целью данной работы было исследование антимикробных свойств необработанного балтийского янтаря и янтарной кислоты в отношении *S. aureus*. Выявлена противомикробная активность спиртового и ацетонового экстрактов из необработанного янтаря и водного раствора янтарной кислоты в отношении таких клинических изолятов *Staphylococcus aureus*, как БС-1, БС-9, БС-12, БС-19, выделенных от госпитализированных пациентов (МПК от 2500 мкг/мл до 5000 мкг/мл), и эталонного штамма из американской коллекции типовых культур *S. aureus* ATCC 29213 (МПК — 2500 мкг/мл). При экспериментальном моделировании кишечной стафилококковой инфекции у мышей установлен положительный эффект янтарной кислоты в отношении клинического изолята *S. aureus* (БС-9). Количество *S. aureus* в содержимом кишечника уменьшилось у всех экспериментальных животных ($2,35 \times 10^4$) по сравнению с животными положительного контроля ($8,58 \times 10^5$). Минимальная ингибирующая концентрация водного раствора янтарной кислоты в отношении *S. aureus* соответствует значению 2,5 мг/мл.

Ключевые слова: янтарь, янтарная кислота, экстракт, противомикробная активность, *Staphylococcus aureus*

Для цитирования: Дегтярёва Е.И., Петровская Т.А., Веялкина Н.Н., Лебедев Н.А., Лебедев А.Н., Зинкевич Д.Д. Бактерицидные свойства янтаря и янтарной кислоты в отношении золотистого стафилококка // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.69-75. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).69-75](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).69-75)

The purpose of this work was to study the antimicrobial properties of untreated Baltic amber and succinic acid in relation to *S. aureus*. The antimicrobial activity of alcohol and acetone extracts from untreated amber and an aqueous solution of succinic acid was revealed against such clinical isolates of *Staphylococcus aureus* as: BS-1, BS-9, BS-12, BS-19, isolated from hospitalized patients (MIC — from 2500 µg/ml to 5000 µg/ml) and a reference strain from the American type culture collection *S. aureus* ATCC 29213 (MIC — 2500 µg/ml). In experimental modeling of intestinal staphylococcal infection in mice, a positive effect of succinic acid on the clinical isolate of *S. aureus* (BS-9) was established. The amount of *S. aureus* in the intestinal content decreased in all experimental animals (2.35×10^4) compared to positive control animals (8.58×10^5). The minimum inhibitory concentration of an aqueous solution of succinic acid in relation to *S. aureus* corresponds to the value of 2.5 mg/ml.

Keywords: amber, succinic acid, extract, antimicrobial activity, *Staphylococcus aureus*

For citation: Degtyareva E.I., Petrovskaya T.A., Veyalkina N.N., Lebedev N.A., Lebedev A.N., Zinkevich D.D. Bactericidal properties of amber and succinic acid in relation to staphylococcus aureus // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.69-75. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).69-75](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).69-75)

Введение

Лечение гнойных инфекций по-прежнему остается одной из актуальных, сложных и трудноразрешимых задач практической медицины. На данный момент времени эта проблема приобрела значимость в масштабах даже не одного государства. Вопрос устойчивости микроорганизмов, возбудителей гнойных инфекций, к антибиотикам имеет глобальное значение и представляет широкий интерес с молекулярно-генетической, экологической и клинической точек зрения. Резистентность микроорганизмов к антибактериальным средствам может быть врожденной и приобретенной, являться одним из примеров эволюции. Современные методики полногеномного секвенирования и комплексные базы данных нуклеотид-

ных последовательностей дают представление о многогранности механизмов природной устойчивости к антибиотикам и способны дать информацию о генах, кодирующих метаболические ферменты, и белках, регулирующих основные процессы физиологии бактерий [1].

Лечение заболеваний, вызванных микроорганизмами, устойчивыми ко многим антибиотикам, становится все более затрудненным и не поддающимся традиционной терапии. В связи с этим требуется поиск альтернативных лекарственных препаратов, обладающих бактерицидным действием в отношении высокорезистентных микроорганизмов. Группа американских ученых провела исследование, доказавшее, что в янтаре содержится природный антибиотик, который успешно справляется с бакте-

риями, устойчивыми к ранее известным антибиотикам. Янтарь (*сукцинит*) — минералоид, окаменевшая ископаемая древесная смола, затвердевшая живица древнейших хвойных деревьев позднего мела и палеогена. Он неоднороден по своему составу: сложная смесь углеводов, смол, янтарной кислоты и масел. В состав янтаря входит более 40 соединений [2].

По данным Ю.С.Шишковой, янтарная кислота оказывает неселективное антимикробное действие в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и дрожжеподобных грибов [3].

Янтарная кислота (ЯК) — универсальный внутриклеточный метаболит организма человека [4]. Она является малотоксичным соединением и не обладает мутагенным и тератогенным действием на организм человека [5]. Диапазон лечения янтарной кислотой довольно широкий: она применяется в качестве антиоксидантического, противовоспалительного, антистрессового средства, укрепляет деятельность почек и кишечника.

Цель исследований: изучить антимикробные свойства необработанного балтийского янтаря и янтарной кислоты в отношении *S. aureus*.

Методы и методология исследования

Экстракция молекул органических кислот из порошка балтийского необработанного янтаря проводилась 96% этиловым спиртом и ацетоном. Для этого применили метод мацерации с 24-часовым периодом нагрева экстракционной смеси до температуры +35°C в шейкере с частотой 120 перемешиваний в минуту. Спиртовые и ацетоновые экстракты через сутки отделяли от янтаря и фильтровали через бактериальные фильтры. С целью снижения физико-химического воздействия спирта и ацетона на тестируемые микроорганизмы в дальнейшем отфильтрованные экстракты вносили во взвешенные пробирки и помещали в термостат с температурой +35°C до полного выпаривания растворителя. Полное выпаривание ацетона произошло в течение суток, спирта — в течение трех суток.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) экстракта определяли методом микроразведений в стерильных полистироловых круглодонных 96-луночных планшетах (Starsedt, Германия).

Сухой ацетоновый экстракт растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), концентрация экстракта в DMSO — 20 мг/мл. ДМСО — апротонный растворитель, в любых пропорциях смешивается с водой. Далее из раствора DMSO готовили двукратные серийные разведения экстракта в питательном бульоне, в диапазоне концентраций от 10000 до 100 мкг/мл.

Для тестирования были использованы суточные культуры 20 клинических изолятов *S. aureus*: БС-1 — БС-20. В панель микроорганизмов для тестирования включен эталонный штамм из американской коллекции типовых культур (ATCC) *S. aureus* ATCC 29213.

Планшеты инкубировали в термостате 24 ч при температуре 35°C. Учет минимальной подав-

ляющей концентрации (МПК) проводили по отсутствию видимого роста микроорганизмов, сравнивая опытные и контрольные лунки, а также лунки с инокулированной питательной средой в камере для визуального считывания (зеркало+увеличитель) Thermo V4007.

Для определения МПК водного раствора ЯК был применен также метод двукратных микроразведений. Для тестирования были использованы суточные культуры тех же 21 штаммов *S. aureus*. Из культур в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия готовили бактериальные суспензии с оптической плотностью 0,5 МакФарланд и разводили их в 10 раз. По 5 мкл полученной суспензии вносили в лунки планшета, содержащие по 100 мкл серийных разведений ЯК. Последнюю лунку, вмещающую 100 мкл питательной среды и 5 мкл микробной суспензии, использовали для контроля роста. Инкубировали в термостате 24 ч при 35°C. Учет МПК проводили по отсутствию видимого роста микроорганизмов, сравнивая опытные и контрольные лунки, а также лунки с неинокулированной питательной средой. Для изучения бактерицидных свойств янтарной кислоты 10 мкл содержимого из каждой лунки планшета после инкубации (A1-A12) переносили на сектор плотной питательной среды, поместив под чашку Петри шаблон для нанесения (рис. 1).

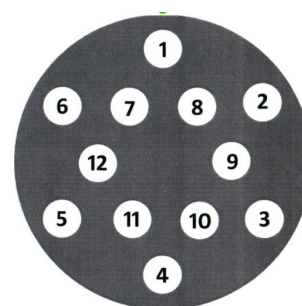


Рис. 1. Шаблон для нанесения содержимого лунок планшета на плотную питательную среду

Для каждой лунки использовали индивидуальные наконечники. Чашки подсушивали в термостате в течение 20 минут и маркировали, обозначив точку совмещения с шаблоном. Для каждого ряда планшета использовали отдельную чашу Петри. Посевы инкубировали в термостате 24 ч при 35°C. Пользуясь шаблоном, оценивали микробиологическую эффективность янтарной кислоты. Положительный результат (бактерицидный эффект) определялся отсутствием микробного роста в определенном секторе либо при наличии роста в нем не более одной колонии микроорганизмов.

Для изучения влияния янтарной кислоты на развитие кишечной стафилококковой инфекции, вызванной введением *S. aureus*, были использованы самцы белых беспородных мышей в возрасте 6 месяцев. Животных содержали в условиях стационарного вивария Института радиобиологии НАН Беларуси согласно установленным нормам. Эксперименты выполнялись в соответствии с международными рекомендациями «Европейской конвенции о защите

позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

Были сформированы 3 группы животных:

1 группа — контроль негативный: животным внутрижелудочно вводили физиологический раствор, в течение периода наблюдения животные находились на стандартном рационе (7 особей);

2 группа — контроль позитивный: животным моделировали патологию (кишечная стафилококковая инфекция), в течение периода наблюдения животные находились на стандартном рационе (7 особей);

3 группа — опыт: животным моделировали патологию (кишечная стафилококковая инфекция), в течение периода наблюдения животные ежедневно получали янтарную кислоту (7 особей).

Бактериальную суспензию клинического изолята *S. aureus* (БС-9) стандартной мутностью 0,5 МакФарланд по 0,25 мл на животное перорально при помощи зонда вводили в желудок в первый день эксперимента. Животным 3 группы ежедневно проводили контролируемое скормливание сухого порошка препарата янтарной кислоты с небольшим количеством корма в дозе 200 мг/кг.

В ходе эксперимента оценивали состояние кожных покровов, пищевое поведение и двигательную активность животных. Проводили оценку массы тела животных перед экспериментом и через каждые 2 дня в течение всего эксперимента; посев фекалий на плотную питательную среду — на 5, 8 и десятые сутки эксперимента, с целью получения изолированных колоний *S. aureus*.

Забор крови у трех мышей из каждой группы осуществлялся по 0,1 мл из хвостовой вены. Гепаринизированные образцы крови анализировали при помощи гематологического анализатора Celltac MEK-63-18J/K.

Через 10 суток после моделирования патологии животные были выведены из эксперимента путем эвтаназии на фоне глубокого эфирного наркоза. При выведении животных из эксперимента проводили общий анализ крови (ОАК), некропсию, препараты отпечатки.

Для изучения влияния янтарной кислоты на *S. aureus*, введенный перорально в ЖКТ мышей, проводился забор фекалий с последующим посевом на плотную питательную среду (ЖСА). Отобранный патологический материал помещали в стерильный физиологический раствор в соотношении 0,2 грамма на 20 мл раствора и помещали в шейкер на 2 часа для разжижения фекалий. Для получения изолированных колоний необходимо приготовить ряд последовательных разведений, так как численность *S. aureus* достаточно велика. Разведения готовили в физиологическом растворе, используя шаг разведения 10^{-1} . Исходный раствор титровали до концентрации 10^{-5} . В центр чашки Петри с подсушенным ЖСА вносили 100 мкл (0,1 мл) раствора соответствующего разведения и распределяли стерильным шпателем по всей поверхности среды. Чашки инкубировали в термостате 48 часов при температуре 35–37°C. После инкубации проводили подсчет изолиро-

ванных колоний с последующим приготовлением препаратов-мазков, окрашиванием по Граму и микроскопией. Количество золотистого стафилококка в патологическом материале вычисляли по числу выросших колоний микроорганизмов (КОЕ), при этом учитывали объем посевного материала и разведение.

Полученные данные подставляли в формулу:

$$\text{КОЕ} = a \cdot 10^n / V,$$

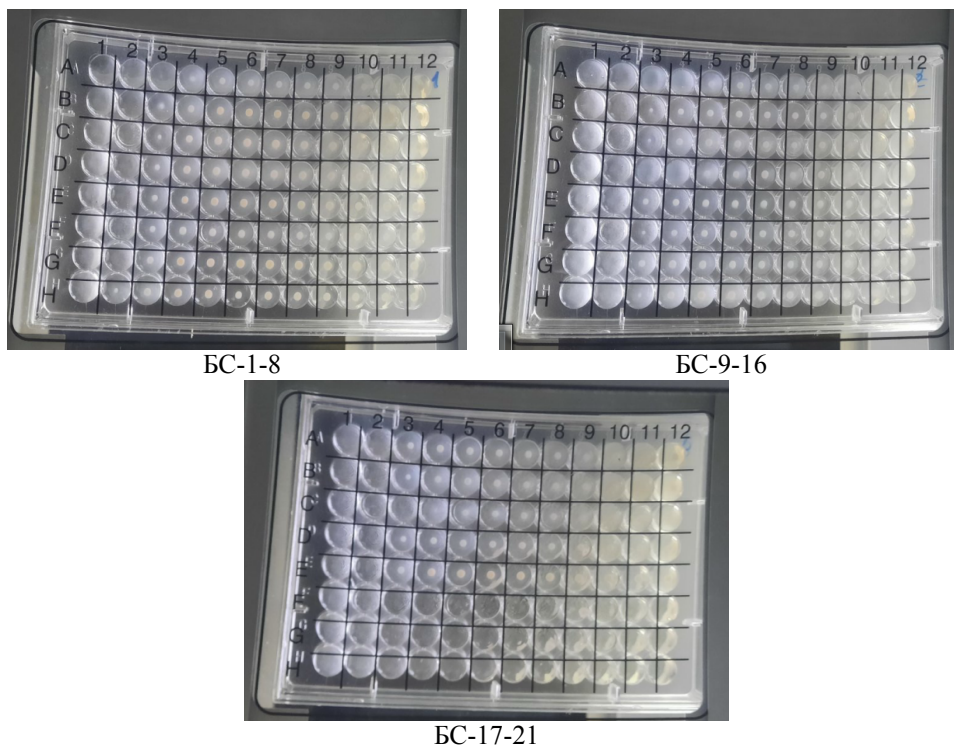
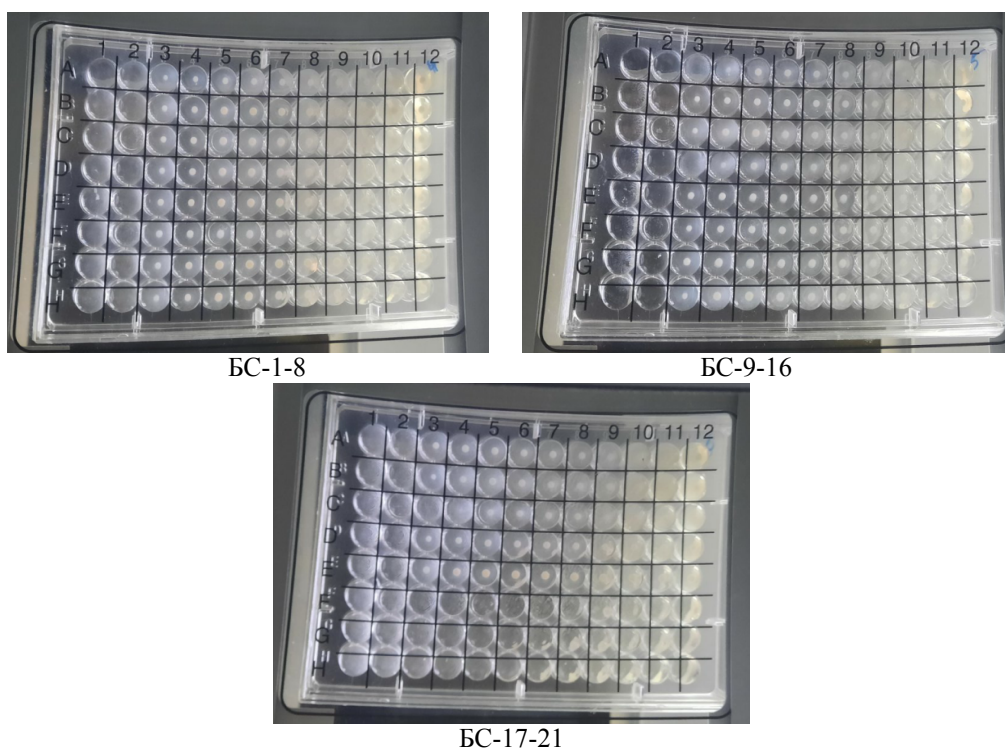
где КОЕ — количество золотистого стафилококка в 1 мл; a — среднее количество колоний при высеве из данного разведения; V — объем суспензии в мл, взятой для посева; 10 — коэффициент разведения; n — порядковый номер разведения.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistics 22». Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования были изучены антибактериальные свойства спиртовых и ацетоновых экстрактов, полученных из порошка балтийского необработанного янтаря. Минимальные концентрации ацетоновых и спиртовых экстрактов, подавляющие рост золотистого стафилококка представлены на рис.2-3.

Из результатов, представленных на рис. 2, 3, видно, что ацетоновые и спиртовые экстракты из порошка балтийского необработанного янтаря обладают антимикробными свойствами в отношении клинических изолятов *S. aureus*. Так как DMSO имеет собственную антибактериальную активность, то минимальные ингибирующие концентрации экстрактов в отношении тест-культур необходимо учитывать с содержания DMSO не более 5% в смеси, что соответствует лункам с концентрацией экстракта 5000 мкг/мл и меньше. МПК спиртовых экстрактов в отношении тест-микроорганизмов выше, чем у ацетоновых. Следует отметить, что и спиртовые и ацетоновые экстракты обладают антимикробными свойствами в отношении одних и тех же клинических изолятов *S. aureus* (БС-9, БС-12, БС-19). Минимальные ингибирующие концентрации спиртовых и ацетоновых экстрактов находились в диапазоне от 2,5 до 5 мг/мл. Чувствительность стафилококков к экстрактам янтаря характеризовалась штаммовой специфичностью (значения МПК в 2 раза отличаются для различных клинических изолятов *S. aureus*). По этой причине для получения сопоставимых данных по противомикробной активности в различных исследованиях необходимо включать в панель тестируемых микроорганизмов эталонные штаммы из международных коллекций. Спирт как экстрагент проявил себя лучше, чем ацетон, о чем свидетельствуют значения МПК и более широкий спектр воздействия на клинические изоляты золотистого стафилококка. Ацетон и спирт, по всей вероятности, экстрагировали из необработанного янтаря смолы и терпены, которые и дали осадок экстракта. Янтарная кислота хорошо растворяется даже в воде, поэтому можно предположить ее нахождение в экстрактах.

Рис.2. Планшеты, заполненные *спиртовыми* экстрактами из необработанного янтаряРис.3. Планшеты, заполненные *ацетоновыми* экстрактами из необработанного янтаря

По литературным данным известно, что при использовании сукцинатсодержащих препаратов в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких (37 больных — острый абсцесс легкого и 6 больных — гангрена легкого) отмечено уменьшение признаков гнойной интоксикации, более быстрое купирование синдрома системной воспалительной реакции, сокращение сроков пребывания в стационаре [6].

Применение реамберина у 59 больных с тяжелыми интраабдоминальными инфекциями, осложненными септическим шоком, имело результатом более быстрое (в среднем на 2,5 дня) разрешение воспалительного синдрома по сравнению с группой сравнения, а также привело к снижению летальности (20,7% против 26,7% в контрольной группе, $p < 0,05$) [7].

Таким образом, можно предположить, что янтарная кислота обладает бактерицидными свойствами в отношении возбудителей гнойно-септических инфекций. Для изучения антимикробных свойств янтарной кислоты были проведены дополнительные исследования.

Минимальные концентрации янтарной кислоты, подавляющие рост золотистого стафилококка, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Концентрации янтарной кислоты, подавляющие рост тест-микроорганизмов (мкг/мл)

Тест-микроорганизмы	Водный р-р ЯК, МПК (мкг/мл)
<i>Staphylococcus aureus</i> БС-1 — БС-20	2500
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	2500

Из результатов, представленных в табл. 1, видно, что водный раствор янтарной кислоты обладает антимикробными свойствами в отношении всех клинических изолятов *S. aureus* и эталонного штамма из американской коллекции типовых культур.

Минимальная ингибирующая концентрация водного раствора янтарной кислоты соответствует значению 2,5 мг/мл (рис. 4).

В ходе изучения бактерицидных свойств янтарной кислоты при экспериментальном моделировании кишечной стафилококковой инфекции у мышей проводился забор фекалий на 5, 8, 10 сутки эксперимента с последующим посевом на желточно-солевой агар. После инкубации проводили подсчет изолированных колоний с положительной реакцией на лецитовителлазу.

Изучение бактерицидных свойств янтарной кислоты в отношении клинического изолята *S. aureus* (БС-9) показало, что данный препарат обладает положительным эффектом, так как количество транзитной флоры (*S. aureus*) уменьшилось у всех экспериментальных животных ($2,35 \times 10^4$) по сравнению с животными положительного контроля ($8,58 \times 10^5$). Динамика количества *S. aureus* в желу-

дочно-кишечном тракте белых мышей во время эксперимента представлена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика количества золотистого стафилококка в кишечном содержимом мышей при пероральном введении янтарной кислоты и без нее

Группы	Содержание живых бактерий в фекалиях, КОЕ/мл		
	5 день	8 день	10 день
2 Контроль+	$6,4 \times 10^5$	$5,31 \times 10^5$	$8,58 \times 10^5$
3 Экспериментальная	$10,8 \times 10^4$	5×10^4	$2,35 \times 10^4$

$P < 0,05$ по отношению к данным 2-й группы.

В фекалиях мышей первой группы каталазопозитивных колоний золотистого стафилококка не обнаружено. Мыши второй и третьей групп проявили естественную резистентность в отношении тест-культуры, так как у животных второй группы отмечено снижение количества *S. aureus* в кишечном содержимом. Следует отметить, что факт самовосстановления кишечной микрофлоры, зафиксированный у мышей, связан с компонентами рациона питания, а именно пищевыми волокнами злаковых, полисахаридами и другими соединениями, обладающими пребиотическим эффектом.

Таким образом, полученные результаты количества *S. aureus* в содержимом кишечника мышей, получавших вместе с рационом янтарную кислоту, свидетельствуют о положительной динамике снижения транзитной микрофлоры у животных. Полученная положительная динамика подтверждается данными клинико-лабораторными исследований.

В ходе эксперимента проводили оценку массы тела животных, полученные результаты сведены в табл. 3. У животных 2-й и 3-й групп, которым был введен *S. aureus*, уже на пятый день отмечалось снижение массы тела. К 11-му и 14-му дню отмечалось восстановление массы тела животных, однако в группе негативного контроля прирост массы тела мышей оставался сниженным.

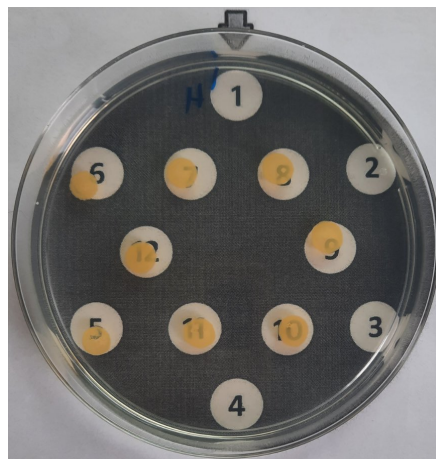


Рис. 4. Бактерицидные свойства янтарной кислоты в отношении золотистого стафилококка

Таблица 3

Изменение массы тела животных в ходе эксперимента

Группы	Прирост массы тела животных, %			
	5 день	8 день	11 день	14 день
1 Контроль–	–0,13±0,71	2,36±0,55	3,590±0,71	4,46±1,12
2 Контроль+	–1,67±0,73*	–1,60±1,13*	–1,73±0,75*	0,06±0,91*
3 Эксперимент	–1,25±0,54*	–0,18±0,47*	0,872±0,54	2,582±0,57

* $P < 0,05$ по отношению к контролю (1 группа).

При наблюдении за животными в течение эксперимента была отмечена следующая закономерность:

— животные первой группы в течение периода наблюдения были активны, имели положительный прирост массы тела;

— у животных второй группы состояние кожных покровов ухудшилось, отмечалась взъерошенность шерсти и сниженная двигательная активность и активность пищевого поведения; наблюдалась диарея и отрицательный прирост массы тела уже с 5-го дня после введения *S. aureus*;

— животные третьей группы в начале эксперимента также теряли в весе, однако к концу периода наблюдения имели положительный прирост массы тела, они были активны, корм поедали охотно.

Гематологические показатели мышей в течение всего эксперимента представлены в табл. 4.

Из результатов, представленных в табл. 3, видно, что у животных, которым моделировали кишечную стафилококковую патологию (2 группа — контроль+), наблюдалось увеличение количества лейкоцитов (до $12,3 \pm 1,7 \times 10^9$ на 8 день), к 14-му дню данный показатель оставался повышенным. В то время как в экспериментальной группе количество лейкоцитов, повышенное на 8 день ($11,7 \pm 2,4 \times 10^9$), далее снижалось до контрольного уровня.

При некропии в тонком кишечнике животных, которым был введен *S. aureus*, отмечались незначительные признаки воспаления, более выраженные в группе позитивного контроля (без введения янтарной кислоты). У одного животного наблюдалось выраженное вздутие кишечника. Значимых изменений других внутренних органов не отмечено.

Таблица 4

Динамика гематологических показателей мышей

Группы	Эритроциты, $\times 10^{12}$	Гемоглобин, г/л	Тромбоциты, $\times 10^3$	Лейкоциты, $\times 10^9$	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Гранулоциты, %
Норма	7-11	126-168	300-700	4-12	60-70	4-6	30-35
Гематологические показатели на 5 сутки эксперимента							
1 Контроль–	7,7±0,4	134,3±9,1	337,3±28,8	5,7±0,8	70,4±4,9	5,4±0,7	24,2±4,3
2 Контроль+	6,7±0,9	121,0±6,8	360,3±66,3	8,8±0,7	61,8±1,9	7,0±0,5	31,1±1,8
3 Эксперимент	6,9±0,53	127,6±8,1	347,3±59,6	8,16±1,3	64,9±4,1	8,9±0,4*	26,1±4,4
Гематологические показатели на 8 сутки эксперимента							
1 Контроль–	7,7±0,56	140,0±5,5	384,0±25,6	6,0±0,5	69,6±4,2	5,6±0,9	24,8±3,7
2 Контроль+	7,3±0,5	116,0±6,8	290,3±31,1	12,3±1,7*	55,8±3,3*	7,9±1,2	36,3±3,2*
3 Эксперимент	7,8±0,9	123,6±4,3	358,6±57,4	11,7±2,4*	59,9±4,9*	8,3±0,6	31,8±5,4*
Гематологические показатели на 11 сутки эксперимента							
1 Контроль–	7,8±0,9	135,6±5,01	395,3±39,9	7,3±0,4	70,7±3,0	7,4±0,7	21,9±3,7
2 Контроль+	8,5±0,6	127,6±3,9	338,6±27,5	9,8±1,5*	63,0±7,4	7,5±2,1	29,5±5,3
3 Эксперимент	8,3±0,5	124,4±4,8	324,0±18,9	8,7±1,67	61,5±1,9	7,6±1,6	30,9±1,6
Гематологические показатели на 14 сутки эксперимента							
1 Контроль–	9,0±0,2	130,3±7,11	394,3±44,6	6,7±0,7	69,7±3,5	6,6±1,5	23,7±1,9
2 Контроль+	9,4±0,4	129,6±2,9	344,3±15,1	7,1±0,3	67,5±1,0	6,1±3,45	26,5±2,7
3 Эксперимент	9,7±0,2	131,3±3,5	311,0±50,6	5,0±0,6	70,8±3,4	5,7±0,6	22,4±2,9

* $P < 0,05$ по отношению к контролю (1 группа).

Выводы

Анализируя полученные данные, можно заключить следующее.

1. Ацетоновые и спиртовые экстракты из порошка балтийского необработанного янтаря обладают антимикробными свойствами в отношении таких клинических изолятов *S. aureus*, как БС-1, БС-9, БС-12, БС-19.

2. Минимальная ингибирующая концентрация водного раствора янтарной кислоты в отношении *S. aureus* соответствует значению 2,5 мг/мл.

3. При включении янтарной кислоты в суточный рацион лабораторных животных отмечено уменьшение количества *S. aureus* в содержимом кишечника у всех экспериментальных животных ($2,35 \times 10^4$) по сравнению с животными положительного контроля ($8,58 \times 10^5$).

4. Полученная положительная динамика влияния янтарной кислоты на стафилококковую кишечную инфекцию подтверждается данными клинко-лабораторных исследований. У животных, которым моделировали кишечную стафилококковую патологию (2 группа — контроль+), наблюдалось развитие заболевания, характеризующееся как внешними проявлениями (снижение пищевой активности и массы тела), так и изменениями гематологических показателей и признаками воспалительного процесса в кишечнике. В то же время в экспериментальной группе животных, получавших с кормом янтарную кислоту в дозе 200 мг/кг, признаки инфекционного заболевания были менее выражены и к концу эксперимента большинство показателей соответствовали норме.

1. Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т.65, №6. С.387-393.
2. Perkovsky E. E. & Wegierek P. Oldest amber species of Palaeoaphididae (Hemiptera) from Baikura (Taimyr amber) // Cretaceous Research. 2017. Vol.80. P.56-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cretres.2017.08.013>
3. Шишкова Ю.С., Симонян Е.В., Абрамовских О.С. и др. Изучение антимикробной активности некоторых двухосновных карбоновых кислот в сочетании с прополисом // Медицинский альманах. 2014. №1 (31). С. 99-101.

4. Ariza A.C., Deen P.M.T. & Robben J.H. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stress-related conditions // Frontiers in Endocrinology. 2012. Vol.3. Article 22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
5. Kushnir M.M., Komaromy-Hiller G., Shushan B. et al. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma, and urine // Clinical Chemistry. 2001. Vol.47. №11. P.1993-2002.
6. Фуфаев Е.Е., Тулупов А.Н. Реамберин в комплексном лечении острых инфекционных деструкций легких // Вести СПбМА им. И.И. Мечникова. 2005. №1. С.137-139.
7. Ржеутская Р.Е. Мембранотропное и дезинтоксикационное действие реамберина в комплексе интенсивной терапии у больных с тяжелой внебольничной пневмонией // Вести СПбМА им. И.И. Мечникова. 2005. №2. С.112-114.

References

1. Davidovich N.V., Kukalevskaya N.N., Bashilova E.N., Bazhukova T.A. Osnovnyye printsipy evolyutsii antibiotikorezistentnosti u bakteriy (obzor literatury) [General principles of antibiotic resistance evolution in bacteria (Literature review)]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika — Russian Clinical Laboratory Diagnostics, 2020, vol. 65, no. 6, pp.387-393.
2. Perkovsky E.E. & Wegierek P. Oldest amber species of Palaeoaphididae (Hemiptera) from Baikura (Taimyr amber). Cretaceous Research, 2017, vol. 80, pp. 56–60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cretres.2017.08.013>
3. Shishkova Yu.S., Simonyan E.V., Abramovskikh O.S. Izucheniye antimikrobnoy aktivnosti nekotorykh dvukhosnovnykh karbonovykh kislot v sochetanii s propolisom [Study of the antimicrobial activity of some dibasic carboxylic acids in combination with propolis]. Meditsinskii Almanakh — Medical Almanac, 2014, no. 1(31), pp. 99–101.
4. Ariza A.C., Deen P.M.T. & Robben J.H. The Succinate Receptor as a Novel Therapeutic Target for Oxidative and Metabolic Stress-Related Conditions. Frontiers in Endocrinology, 2012, vol. 3, art. no. 22. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00022>
5. Kushnir M.M., Komaromy-Hiller G., Shushan B., et al. Analysis of dicarboxylic acids by tandem mass spectrometry. High-throughput quantitative measurement of methylmalonic acid in serum, plasma, and urine. Clinical Chemistry, 2001, vol. 47, no. 11, pp. 1993–2002.
6. Fufaev, E. E., Tulupov A. N. Reamberin v kompleksnom lechenii ostrykh infektsionnykh destruktivnykh legkikh [Reamberin in the complex treatment of acute infectious destructions of the lungs]. Vesti of SPbSMA named after I.I. Mechnikov, 2005, no. 1, pp. 137–139.
7. Rzhetskaya, R. E. Membranotropnoe i dezintoksikatsionnoe deistvie reamberina v komplekse intensivnoi terapii u bolnykh s tyazheloi vnebolnichnoi pnevmoniei [Membranotropic and detoxification effect of Reamberin in the complex of intensive care in patients with severe community-acquired pneumonia]. Vesti of SPbSMA named after I.I. Mechnikov, 2005, no. 2, pp. 112–114.

ФАРМАКОЛОГИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ



УДК 616.98-036-07-08:578.834.11+616.72-002.772

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).76-79](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).76-79)

ЗНАЧЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

К.Ю.Картышева, Т.И.Оконенко, Е.Е.Румянцев, А.К.Искандарян, С.В.Мербах

THE SIGNIFICANCE OF GENETIC DRUGS IN THE THERAPY OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION AND RHEUMATOID ARTHRITIS

K.Y.Kartysheva, T.I.Okonenko, E.E.Rumyantsev, A.K.Iskandaryan, S.V.Merbakh

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, kseniya.kartysheva@mail.ru

Цитокины являются посредниками межклеточных взаимоотношений при воспалении, формировании иммунного ответа. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — это группа лекарственных препаратов, включающая препараты моноклональных антител. Действие ГИБП направлено против провоспалительных цитокинов (когда синтез последних значительно повышен), их рецепторов и сигнальных путей, способствует устранению дисбаланса цитокинов, что развивается при таких заболеваниях, как новая коронавирусная инфекция и ревматоидный артрит. Проанализированы группы ГИБП, которые вводили больным с новой коронавирусной инфекцией и ревматоидным артритом (РА). Были изучены 50 историй болезней пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (1 группа) и 64 — больных, которым диагностирован РА (2 группа). В терапии коронавирусной инфекции у больных средней тяжести и в тяжелых случаях используют препараты 3 групп (ингибиторы рецепторов к ИЛ-6; ингибиторы ИЛ-6, а также ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов группы А). В терапии РА кроме препаратов из группы ингибиторов интерлейкина-6 используются ингибиторы ФНО-α, анти-В-клеточные препараты, ингибиторы активации Т-клеток. Введение генно-инженерных биологических препаратов позволяет добиться улучшения клинических и лабораторных показателей как при новой коронавирусной инфекции, так и при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, патогенез, цитокины, ревматоидный артрит, новая коронавирусная инфекция

Для цитирования: Картышева К.Ю., Оконенко Т.И., Румянцев Е.Е., Искандарян А.К., Мербах С.В. Значение генно-инженерных препаратов в терапии новой коронавирусной инфекции и ревматоидного артрита // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.76-79. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).76-79](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).76-79)

Cytokines are mediators of intercellular correlations during inflammation and the formation of an immune response. Genetically engineered biological products (GEBPs) are a group of medicines that includes monoclonal antibody preparations. The effect of GEBPs is directed against pro-inflammatory cytokines (when the synthesis of the latter is significantly increased), their receptors and signaling pathways, helps to eliminate the imbalance of cytokines, that develops in such diseases as a new coronavirus infection and rheumatoid arthritis. The groups of GEBPs administered to patients with the new coronavirus infection and rheumatoid arthritis (RA) were analyzed. We studied 50 case histories of patients diagnosed with the new coronavirus infection (Group 1) and 64 patients diagnosed with RA (Group 2). In the treatment of coronavirus infection in patients with moderate and severe cases, drugs of 3 groups (inhibitors of IL-6 receptors; IL-6 inhibitors, as well as group A vascular endothelial growth factor inhibitors) are used. In the treatment of RA, TNF-α inhibitors, anti-B-cell drugs, inhibitors of T-cell activation are used in addition to drugs from the group of interleukin 6 inhibitors. The introduction of GEBPs makes it possible to achieve an improvement in clinical and laboratory parameters both with the new coronavirus infection and rheumatoid arthritis.

Keywords: genetically engineered biological products, pathogenesis, cytokines, rheumatoid arthritis, new coronavirus infection

For citation: Kartysheva K.Y., Okonenko T.I., Rumyantsev E.E., Iskandaryan A.K., Merbakh S.V. The significance of genetic drugs in the therapy of a new coronavirus infection and rheumatoid arthritis // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.76-79. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).76-79](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).76-79)

Введение

Как известно, воспаление — типовой патологический процесс, который лежит в основе развития различных заболеваний в организме человека. При любом воспалении происходит активация нейтрофилов, макрофагов, других клеток иммунной системы, которые синтезируют медиаторы воспаления. Цитокины являются посредниками межклеточных взаимоотношений при воспалении, формировании иммунного ответа, что привело к росту интереса к изучению патогенетической роли цитокинов в формировании аутоиммунных, аллергических и инфекционных заболеваний.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — это группа лекарственных препаратов, полученная современными методами биотехнологии, включающая препараты моноклональных антител. Действие ГИБП направлено против провоспалительных цитокинов (когда синтез последних значительно повышен), их рецепторов и сигнальных путей, способствует устранению дисбаланса цитокинов. Многообразие патологий, связанных с воспалением и иммунитетом, предопределяет выделение и характеристику наиболее общих закономерностей их патогенеза. Рассмотрим некоторые из них.

Клеточный и гуморальный иммунный ответ играют весомую роль в повреждении тканей, как при пневмонии, осложняющей течения новой коронавирусной инфекции, так и при ревматоидном артрите. Иммунопатологический процесс при ревматоидном артрите проявляется аутоиммунным воспалением. Происходит антиген специфическая активация Т-хелперов 1 и 2 типа. Т-хелперы 1 типа активируют Т-киллеры и НК-клетки, которые формируют клеточный иммунитет, вырабатываются цитокины (интерлейкины (ИЛ-2, 3), интерфероны (ИФН), фактор некроза опухоли (ФНО- α , гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)). Под воздействием гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α и др.) происходит активация остеокластов, клеток костной ткани, которые уничтожают старую структуру, возникает повреждение костей. В дальнейшем наблюдается синовиальное воспаление и в отдаленной перспективе — деструкция хряща и кости [1]. Т-хелперы 2 типа стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и выработку специфических АТ, обуславливая гуморальный иммунитет, вырабатываются цитокины (ИЛ-4,5,6,3,9,10,13). Цитокины провоцируют разрастание кровеносных сосудов синовиальной оболочки, в результате чего повышенный кровоток приводит к избыточному росту ткани. Синовиальные клетки начинают быстро размножаться, что влечет за собой утолщение синовиальной ткани и образование паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, которые разрушают хрящ. Паннус переходит в зрелую фиброзную ткань, что ведёт к сращению суставных поверхностей, данный процесс говорит о прогрессировании заболевания [2].

При пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, помимо прямого повреждения частицами вируса 2019-nCoV, в деструкции ткани

лёгких также значительную роль играет собственная иммунная система. Альвеолы, как правило, являются воротами новой коронавирусной инфекции COVID-19, так как вирус передается преимущественно аэрозольным путем. Происходит присоединение вируса к ACE-2 (рецептору ангиотензин превращающего фермента 2), его размножение и выведение в полость альвеолы [3]. В результате сигналов от заражённых клеток происходит активация иммунных компонентов иммунной системы, образование провоспалительных цитокинов. Выделяют различные виды механизмов действия, которые обуславливают тяжесть течения инфекции COVID-19. Первый механизм здорового иммунного ответа: при преобладании в очаге Т-хелперов 2 типа происходит активизация В-клеток и выработка специфических антител, которые связывают свободные и связанные с мембранами вирусные антигены, в результате происходит инактивация вируса и минимальное воспаление и повреждение тканей. Т-хелперы 2 типа продуцируют цитокины (ИЛ-4,5,6,3,9,10,13).

Второй механизм дефектного иммунного ответа: Т-хелперы 1 типа преобладают, и вместо активизации плазматических клеток активируются макрофаги и моноциты, что проявляется фагоцитозом измененных клеток организма и усилением секреции цитокинов. Усиливается местное воспаление, происходит мощное повреждение альвеол, далее вирус может проникнуть в кровоток, наступает тяжёлое течение инфекции, которое характеризуется системным цитокиновым штормом, пневмонией, отёком легких и полиорганной недостаточностью [4].

Учитывая, что при названных заболеваниях возникает усиленный синтез и дисбаланс провоспалительных цитокинов, применяют ГИБП с различными механизмами действия: антагонисты рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаба); блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб); ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пегол, голимумаб); анти-В клеточные препараты (ритуксимаб); блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) [5,6].

Цель исследования — изучить место генно-инженерных биологических препаратов, их группы в терапии больных ревматоидным артритом и новой коронавирусной инфекции с учетом их патогенеза.

Материалы и методы

Проанализированы 114 историй болезни пациентов, госпитализированных в лечебные профилактические учреждения Новгородской области. Данным пациентам была оказана высокотехнологичная помощь — введение ГИБП. Исходя из диагноза, выделено 2 группы: пациенты с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» (группа 1, 50 человек) и пациенты с диагнозом «ревматоидный артрит» (группа 2, 64 человека). Пациенты группы 1 поступали для лечения в состоянии средней и тяжелой степени тяжести, возбудитель верифицирован методом ПЦР. Пациенты группы 2 поступали для планового введения ГИБП. Степень тяжести РА оценивалась согласно критериям ACR/EULAR 2010 г. Средний возраст пациентов

группы 1 — $50,53 \pm 11$, возрастная градация составила от 22 до 81 года, длительность лечения — в среднем 15 койко-дней. Соотношение мужчин и женщин 1:1,7. Средний возраст пациентов группы 2 — $59,75 \pm 29$ возрастная градация — от 30 до 83 лет, стаж заболевания также значительно разнился (от 1 до 40 лет) и в среднем составил 17,3 года. Соотношение мужчин и женщин 1:4,9. Проводились следующие исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма и следующие биохимические показатели: С-реактивный белок, АЛТ, АСТ, определялся уровень глюкозы в крови, содержание билирубина, холестерина, креатинина при поступлении и выписке.

Критерием назначения ГИБП пациентам группы 1 были следующие показатели: пневмония средней тяжести (на основании данных компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии), также наличие двух и более признаков:

- а) сатурация крови SpO_2 — 94-97%;
- б) $6N \leq$ уровень СРБ $< 9N$;
- в) температура тела $\geq 38^\circ C$ в течение 3-5 дней;
- г) число лейкоцитов — $3,0-3,5 \times 10^9/л$;
- д) абсолютное число лимфоцитов — $1-1,5 \times 10^9/л$

[7].

ГИБП вводился однократно в дозе, рекомендованной временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 14 от 27.12. 2021.

Критериями оценки тяжести состояния для пациентов группы 1 была рентген-картина пневмонии: степень тяжести 0 — инфильтрация отсутствует; степень тяжести 1 — односторонняя полисегментарная пневмония; степень тяжести 2 — обратное развитие двусторонней полисегментарной пневмонии; степень тяжести 3 — двусторонняя полисегментарная пневмония.

Показанием к назначению ГИБП пациентам с РА были: отсутствие эффекта на два базисных препарата первой линии, высокая степень активности заболевания и индекс DAS28 [8,9]. Больные РА получали ГИБП длительно, по специально разработанным схемам лечения. Для введения лекарственных препаратов данной группы пациенты госпитализировались в отделение ревматологии. Учитывая, что для всех препаратов характерно увеличение риска инфекционных осложнений, инфузионных реакций и наличие иммуногенности, перед каждым введением ГИБП больные проходили обследование с целью выявления осложнений и сопутствующих заболеваний, которые могли бы привести к отмене цитокиновой терапии или снизить ее эффект. Проводился забор общего анализа крови, общего анализа мочи, исследовались такие биохимические показатели, как С-реактивный белок (СРБ — высокочувствительный тест), уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), наличие ревматоидного фактора (РФ). Выполнялись ЭКГ, рентгенография грудной клетки, суставов, УЗИ суставов, брюшной полости и другие. Для оценки динамики воспалительного процесса биохимические анализы и общий анализ крови больные сдавали через 1 и 2 месяца.

Статистическая обработка производилась с использованием программного пакета StatSoft Statistica 10. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку использовался критерий Вилкоксона (Z). При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов 1 группы назначались различные виды ГИБП: ингибиторы рецепторов к ИЛ-6 — левалимаб и сарилумаб; ингибиторы ИЛ-6 — олокизумаб; ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов группы А (VEGF-A) — нетакимаб. Пациентам 2 группы назначались: ингибиторы ФНО- α — адалимумаб, цертолизумаба пэгол, инфликсимаб, голимумаб; анти-В-клеточные препараты — ритуксимаб; ингибиторы активации Т-клеток — абатацепт; ингибиторы ИЛ-6 — тоцилизумаб. Необходимо отметить, что данные лекарственные препараты являются дорогостоящими, что ограничивает их применение.

После лечения ГИБП у пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» содержание лейкоцитов в крови повысилось на $4,4 \pm 0,8 \times 10^9/л$ ($Z = 4,73493319$, $p < 0,00001$), содержание СРБ снизилось на $85,76 \pm 9,51$ мг/л ($Z = 5,90297991$, $p < 0,00001$). У 67% пациентов этой группы площадь поражения легких, по данным рентгенограммы, уменьшилась. Положительная динамика рентгенографической картины поражения легких у пациентов первой группы коррелировала со значениями улучшения по количеству лейкоцитов и содержанию СРБ ($Z = 2,83728289$, $p = 0,00455$ и $Z = 3,8079323$, $p = 0,00014$ соответственно).

В группе пациентов с диагнозом «ревматоидный артрит» после введения ГИБП уменьшение показателя СРБ составило в среднем $5,79 \pm 2,37$ мг/л ($Z = 3,8079323$, $p = 0,00014$). У 23,4% пациентов отмечено снижение активности РА. Установлено, что показатель активности процесса (по DAS28) коррелировал с уровнем снижения содержания СРБ в сыворотке крови ($Z = 3,74222612$, $p = 0,00018$).

Выводы

Таким образом, при рассмотрении основных механизмов развития таких разных по этиологии и патогенезу заболеваний, как ревматоидный артрит и новая коронавирусная инфекция (COVID-19), выявлено, что при обеих нозологиях имеет место усиленный синтез провоспалительных цитокинов, что позволяет в терапии этих состояний с учётом действующих национальных клинических рекомендаций использовать ГИБП. В настоящее время для лечения новой коронавирусной инфекции у больных средней тяжести и в тяжелых случаях используют препараты 3 групп (ингибиторы рецепторов к ИЛ-6; ингибиторы ИЛ-6, а также ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов группы А). В терапии ревматоидного артрита кроме препаратов из группы ингибиторов интерлейкина 6 используются ингибиторы ФНО- α , анти-В-клеточные препараты, ингибиторы активации Т-клеток.

Введение генно-инженерных биологических препаратов позволяет добиться улучшения клинических и лабораторных показателей как при новой коронавирусной инфекции, так и при ревматоидном артрите.

1. Лапотников В.А., Петров В.Н. Ревматоидный артрит // Медицинская сестра. 2015. №7. С.24-25.
2. Зборовская И.А., Ханов А.Г., Капустина Е.А. Учебник практической ревматологии: руководство для врачей. Ростов-на-Дону, 2016. 376 с.
3. Шумпей Й., Есиюки К., Кусуки Н. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т.9. №4 (35). С.13-25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>
4. Костюк С.А., Смирский В.В., Горбич Ю.Л. и др. Цитокиновый шторм при COVID-19 // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2021. №1. С.41-52.
5. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. 2013. Т.51. №6. С.609-622.
6. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Биологическая терапия в эру COVID-19 // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т.19. №2. С.116-122. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2104>
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 14 от 27.12.2021). М.: МЗ РФ, 2021. 232 с.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации // Научно-практическая ревматология. 2016. №54(5). С.557-571. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>
9. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А. и др. Место генно-инженерных биологических и таргетных препаратов в терапии ревматоидного артрита // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т.15. №40. С.36-44. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44>

References

1. Lapotnikov V. A., Petrov V. N. Revmatoidnyj artrit [Rheumatoid arthritis]. Meditsinskaya sestra — Nurse, 2015, no. 7, pp. 24–25.
2. Zborovskaya I.A., Khanov A.G., Kapustina E.A. Uchebnik prakticheskoy revmatologii: rukovodstvo dlya vrachey

[Textbook of practical rheumatology: A guide for physicians]. Rostov-on-Don, 2016. 376 p.

3. Shumpei Y., Yoshiyuki K., Kusuki N. Novaya koronavirusnaya bolezni' (COVID-19) i «tsitokinovyy shtorm». Perspektivy effektivnogo lecheniya s tochki zreniya patofiziologii vospalitel'nogo protsessa [New coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storm. Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process]. Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye — Infectious Diseases: News, Views, Education, 2020, vol. 9, no. 4(35), pp. 13–25. doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>
4. Kostiuk S.A., Simirsky V.V., Gorbich Y.L., et al. Tsitokinovyy shtorm pri COVID-19 [Cytokine storm at COVID-19]. Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye — International Reviews: Clinical Practice and Health, 2021, no. 1, pp. 41–52.
5. Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. Rekomendacii EULAR po lecheniyu revmatoidnogo artrita— 2013: obshchaya harakteristika i diskussionnye problemy [EULAR Recommendations for the Treatment of Rheumatoid Arthritis 2013: General characteristics and discussion problems]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Scientific and Practical Rheumatology, 2013, vol. 51, no. 6, pp. 609–622.
6. Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Ivanov R.A. Biologicheskaya terapiya v eru COVID-19 [Biological Therapy During COVID-19]. Voprosy sovremennoj pediatrii — Current Pediatrics, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 116–122. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2104>
7. Vremennyye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19)» Versiya 14 (27.12.2021) [Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (version 14 of 27.12.2021)]. Moscow, Ministerstvo zdavoohraniya Rossijskoj Federacii [Ministry of Health of the Russian Federation], 2021. 232 p. (In Russ.)
8. Nasonov E.L. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita: rossijskie i mezhdunarodnye rekomendacii [Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya — Scientific and Practical Rheumatology, 2016, no. 54(5), pp. 557–571. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>
9. Mazurov V.I., Belyayeva I.B., Trofimov Ye.A., et al. Place of Mesto genno-inzhenernykh biologicheskikh i targetnykh preparatov v terapii revmatoidnogo artrita [Place of genetically engineered biological and targeted drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Effektivnaya farmakoterapiya — Effective Pharmacotherapy, 2019, vol. 15, no. 40, pp. 36–44. doi: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-40-36-44>

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИТАМИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

Т.И.Оконенко, Г.А.Антропова, Е.С.Егорова

CONTENT OF SOME VITAMINS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME

T.I.Okonenko, G.A.Antropova, E.S.Egorova

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Tatyana.Okonenko@novsu.ru

Витамины С и А имеют иммуностимулирующий эффект, а их дефицит приводит к повышенному риску развития вирусных инфекций. Применение витаминов может снизить риск и тяжесть течения вирусных инфекций, что и показали проведенные ранее исследования. Полученные данные обусловили интерес к изучению эффективности этих витаминов у людей с новой коронавирусной (SARS-CoV-2) инфекцией. Цель статьи — оценить содержание витаминов А, С, состояние перекисного окисления в сыворотке крови больных с постковидным синдромом. Случайным образом были отобраны 30 больных в возрасте от 43 до 63 лет. Для дальнейшего анализа были сформированы 2 группы: 1-я группа — 12 человек, переболевших новой коронавирусной инфекцией. 2-я группа — 18 больных, не болевших COVID-19, но предъявляющих жалобы на бессонницу, тревожность, снижение работоспособности, вялость. Оценивались результаты анализов крови. Измеряли сывороточные уровни витаминов А, С и малонового диальдегида. В образцах мочи определяли содержание витамина С. Выявлено, что у пациентов с постковидным синдромом наблюдаются существенные изменения показателей уровней витамина А и С, которые запускают процессы, приводящие к окислительному стрессу.

Ключевые слова: COVID-19, витамин А, витамин С, постковидный синдром

Для цитирования: Оконенко Т.И., Антропова Г.А., Егорова Е.С. Содержание некоторых витаминов у больных с постковидным синдромом // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.80-84. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).80-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).80-84)

Vitamins C and A have an immunostimulating effect, and their deficiency leads to an increased risk of developing viral infections. Numerous studies have indicated that the administration of vitamins can decrease the risk and severity of viral infections. The data obtained have stimulated an interest in the efficacy of these vitamins in people with a new coronavirus (SARS-CoV-2) infection. The article aims to evaluate the content of vitamins A, C, as well as peroxidation activity in the blood serum of patients with post-COVID syndrome. For the analysis, 30 patients aged 43 to 63 years were randomly selected, and 2 groups were formed. Group 1 included 12 patients with post-COVID syndrome, who have had a severe disease requiring hospitalization. Group 2 included 18 patients who did not have the new coronavirus infection but complained of physical and mental fatigue, muscle weakness. The serum levels of vitamin A, C and malondialdehyde were measured. Vitamin C content was determined in urine samples. It has been found that patients with post-COVID syndrome demonstrate significant changes in vitamin A and C levels, which trigger the processes that result in oxidative stress.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vitamin C, vitamin A, post-covid syndrome

For citation: Okonenko T.I., Antropova G.A., Egorova E.S. Content of some vitamins in patients with post-COVID syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.80-84. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).80-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).80-84)

Во всем мире проводятся исследования патогенеза и клинического течения новой коронавирусной болезни (COVID-19). Одновременно тестируются различные варианты диетотерапии и альтернативные поддерживающие методы лечения. Вся эта работа направлена на снижение смертности, тяжести течения заболевания и выраженности постковидного синдрома. В патогенезе заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, одним из ведущих механизмов является дисфункция иммунной системы с развитием провоспалительного ответа в организме больного после синтеза и высвобождения некоторых вирусных антигенов, что приводит к высвобождению цитокинов. Ингибирование или нарушение регуляции защитных реакций иммунной системы против SARS-CoV-2, а также индукция неэффективной активности различных типов иммунных клеток препятствуют успешному контролю этого вируса и могут приводить к летальному исходу.

Доказано, что дефицит микронутриентов, таких как микроэлементы и витамины, может ослабить противовирусную защиту хозяина и способствовать персистенции некоторых инфекций, опосредованных вирусами. Например, исследования, проведенные у пациентов с хроническими вирусными инфекциями, такими как ВИЧ, показали следующее: а) сывороточные концентрации витаминов А, Е, D и С у больных были снижены [1], б) дефицит витаминов А, D, Е и С связан с более высокими уровнями репликации вируса, а также с более высокими титрами провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей альфа (TNF-α), или с тяжестью заболевания в некоторых исследованиях, проведенных при различных вирус-ассоциированных заболеваниях [1,2].

Далее мы рассмотрим потенциальную противовирусную активность и возможные вирусные мишени витаминов А, D, Е и С.

У жителей Северо-Западного федерального округа (СЗФО), в состав которого входит Новгородская область, и значительной части РФ отмечен дефицит витамина D, магния и железа [3,4].

Витамин D известен как модулятор иммунных реакций, поэтому понятен интерес исследователей к изучению возможности витамина D улучшать или предотвращать пагубные иммунные реакции при коронавирусной болезни (COVID-19). Вирус SARS-CoV-2 снижает экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) в тканях. Это ведет к накоплению ангиотензина-II и ослаблению протективных (противовоспалительного, антиатерогенного) эффектов ангиотензина I, что способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Было обнаружено, что витамин D ослабляет эффекты этих взаимодействий между SARS-CoV-2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Возможно, этим объясняется наличие корреляции между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и тяжестью течения симптомов заболевания COVID-19 [5].

Витамин A (ретинол) — его предшественниками считаются каротиноиды, (например, бета-каротин). Согласно имеющимся данным, витамин A и его метаболиты способны регулировать как врожденное, так и адаптивное звено иммунного ответа, повышая секрецию интерлейкина-2 (ИЛ-2), а также показано, что ретинол участвует в противовирусной защите организма, активируя интерферон IFN [6].

Добавление этого микроэлемента в схемы лечения снижает заболеваемость и смертность таких заболеваний, как ВИЧ, малярия, корь, корь-ассоциированная пневмония и диарея [7].

Витамин E является жирорастворимым веществом с антиоксидантными свойствами и обнаруживается в повышенных количествах в иммунных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, естественные клетки-киллеры (NK), В-клетки и Т-клетки. Витамин E улавливает пероксильные радикалы, разрывая цепную реакцию перекисного окисления липидов в клеточных мембранах и липопротеинах. Существуют данные о том, что уровень витамина E ниже у пациентов в критическом состоянии с ОРДС, который является одним из наиболее важных побочных эффектов COVID-19 [8].

Витамин C играет важную роль в повышении иммунной функции из-за его антиоксидантных свойств и воздействия на различные клетки иммунной системы. Аскорбиновая кислота способствует увеличению синтеза противовирусных цитокинов, ослаблению чрезмерных воспалительных реакций в организме и гиперактивации иммунных клеток [9]. Витамин C используется организмом во время вирусных инфекций, о чем свидетельствуют более низкие концентрации в лейкоцитах и более низкие концентрации витамина C в моче [10].

Moreira A. et al. (2007) показали снижение риска развития респираторных инфекций у спортсменов на фоне ежедневного приема витамина C, однако добавление другого антиоксиданта (витамина E) не привело к усилению защитных свойств витаминов [11].

Цель исследования — изучить литературные данные о возможности применения витаминов у больных COVID-19 и определить содержание некоторых витаминов в моче и сыворотке больных с постковидным синдромом.

Материалы и методы

Проведен поиск исследований, описывающих возможную эффективность витаминов A, D, E и C в улучшении состояния больных с COVID-19.

Случайным образом отобраны 30 человек, находящихся на амбулаторном лечении в одной из поликлиник Великого Новгорода. Средний возраст $53,1 \pm 9,9$. Женщин — 65,1%, мужчин — 34,9%. Из них для дальнейшего анализа сформированы 2 группы: 1-я группа — 12 человек, переболевших новой коронавирусной инфекцией. Эти больные перенесли заболевание в тяжелой форме, находились на стационарном лечении и в настоящее время наблюдаются амбулаторно с постковидным синдромом. 2-я группа — больные, не перенесшие COVID-19, но предъявляющие жалобы на бессонницу, тревожность, снижение работоспособности, вялость. Исследования проводили в зимнее время. Все исследуемые дополнительно не принимали витаминно-минеральные комплексы и пищевые добавки.

У всех больных определяли уровень витаминов A и C в сыворотке крови, а также содержание малонового диальдегида. У пациентов первой группы забор крови проводили через 3 недели после выписки из стационара. Содержание витамина A и каротина в сыворотке венозной крови проверяли спектрофотометрически по методу Бессей в модификации Л.А.Анисимовой [12].

Аскорбиновую кислоту в сыворотке и в моче определяли по методу Тильманса [12]. Миллиграмм-часовое выделение витамина C устанавливалось титрометрически (метод Тильманса).

Интенсивность перекисного окисления липидов исследовали по накоплению продуктов перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот — малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Содержание МДА в составе фракции ТБК-активных продуктов определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой [13].

Обработка данных проводилась с использованием статистического программного пакета Statistica for Windows 6.0. Все данные представлены в виде средних значений с указанием стандартного отклонения в формате $M \pm m$. Достоверность различий средних величин оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых переменных. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Постковидный синдром у больных после выписки из стационара встречается достаточно часто и достигает 80%. Больные предъявляют жалобы в основном на утомляемость, слабость, сонливость, нарушение концентрации внимания, причем данные симптомы сохраняются более чем у 50% перенесших даже через полгода после выписки из стационара

Таблица 1

Содержание витамина А в сыворотке крови, витамина С в сыворотке крови и моче у больных исследуемых групп

Содержание некоторых витаминов в организме	<i>n</i>	Пациенты, перенёсшие COVID-19	<i>n</i>	Пациенты, не болевшие COVID-19	<i>P</i>
Витамин А в сыворотке крови, мкг/мл	12	0,292±0,037	18	0,357±0,023	<0,2
Витамин С в сыворотке крови, мг/мл	12	0,004 ± 0,001	18	0,007±0,001	<0,001
Витамин С в моче, мг/час	10	0,52±0,07	17	0,70±0,04	<0,05

[14]. Все больные первой группы обращались к врачам с вышеуказанными жалобами.

У пациентов, перенесших COVID-19, уровень витамина А имел тенденцию к снижению, но достоверной разницы между его содержанием в сыворотке больных обеих групп не отмечено (табл.1).

Предлагается назначать витамин А в комплексе с витаминами D, B, C, омега-3 жирные кислоты, селеном и цинком пациентам с COVID-19 [15]. Между тем, несмотря на активное изучение роли витамина А в организме человека, на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства влияния супрафизиологических доз витамина А на улучшение состояния пациентов с COVID-19 [16].

Дефицит витамина С, по-видимому, распространен среди пациентов с COVID-19 [17], что подтвердили наши данные. Уровень витамина С в сыворотке больных первой группы достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл.1).

Экскреция с мочой витамина С у больных с постковидным синдромом достоверно снижена (табл.1), что подтверждает наличие дефицита витамина С в организме.

Введение витамина С увеличивает выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа, модулирования выработки цитокинов, усиления дифференцировки и пролиферации Т- и В-лимфоцитов, повышения уровня антител и защиты от негативного воздействия активных форм кислорода [9,10].

Образование микротромбов, коагулопатия типичны для COVID-19, но и эти симптомы могут быть ослаблены ранним введением витамина С, что приводит к ингибированию экспрессии Р-селектина на поверхности эндотелия и адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам [18]. Внутривенное введение раствора аскорбиновой кислоты снижает уровень Д-димера у пациентов с COVID-19 [19].

Показано, что длительная инфузия (семь месяцев) высокими дозами витамина С, гидрокортизона и тиамина значительно снизила госпитальную смертность пациентов с сепсисом и септическим шоком. У этих больных также удалось избежать прогрессирующей полиорганной недостаточности, связанной с сепсисом [20]. Как известно, COVID-19 может перерасти в острый респираторный дистресс-синдром, вторич-

ную инфекцию и сепсис. Однако РКИ 167 пациентов, известное как CITRUS ALI, не показало пользы от 96-часовой инфузии витамина С для лечения ОРДС [21].

Спустя 3 недели после выписки из стационара уровень МДА в сыворотке крови больных, перенесших COVID-19, был достоверно выше, чем во второй группе (табл.2). Оксидативный стресс обусловлен обильной генерацией активных форм кислорода, связанной со сниженной способностью эндогенных систем организма противодействовать им. Активация прооксидантных путей и повышение уровня воспалительных цитокинов всегда встречаются при вирусных инфекциях, включая SARS-CoV-2 [22].

Таблица 2

Содержание малонового диальдегида в сыворотке крови у больных исследуемых групп, ммоль/л

Пациенты, перенёсшие COVID-19	Пациенты, не болевшие COVID-19	<i>P</i>
3,10±0,09	2,17±0,03	<0,05

Следует учитывать, что применение антибиотиков, которые назначаются в том числе для лечения COVID-19 в стационаре, усугубляет развитие недостаточности витаминов группы В [23], а назначаемые глюкокортикостероиды истощают запасы витамина С в организме. И наоборот, одновременный прием ретинола и ГКС снижает риск побочного действия препарата витамина А. Также доказано, что одновременное использование аскорбиновой кислоты и непрямых антикоагулянтов, гепарина, приводит к снижению эффективности последних.

Полученные результаты подтверждают целесообразность включения комплекса витаминов в сочетании с различными препаратами в фармакологических дозах в мультитерапевтические схемы для лечения SARS-CoV-2 и постковидного синдрома [22]. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие до 100% суточной нормы витаминов, которые пациент может принимать без назначения врача, известны как биологически активные добавки к пище [23]. Тем не менее, время, дозировка и взаимное влияние этих питательных микроэлементов должны быть тщательно продуманы.

1. Manion M., Hullsiek K.H., Wilson E.M.P. et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons // PLOS ONE. 2017. Vol.12(5). Article number: e0175517. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175517>
2. Allard J.P., Aghdassi E., Chau J. et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects // AIDS 1998. Vol. 12(13). P.1653–1659. DOI: <https://doi.org/10.1097/00002030-199813000-00013>
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // Вопросы питания. 2017. Т.86. №4. С.113–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
4. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в северо-западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // Остеопороз и остеопатии. 2013. Т.16. №3. С.3–7. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
5. Giménez V.M.M., Sanz R.L.; Marón F.J.M. et al. Vitamin D-RAAS connection: an integrative standpoint into cardiovascular and neuroinflammatory disorders // Curr. Protein. Pept. Sci. 2020. Vol.21(10). P.948–954. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389203721666200606220719>
6. Кинаш М.И., Боярчук О.Р. Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования // Вопросы питания. 2020. Т.89. №3. С.22–32. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10026>
7. Semba R.D. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections // Proc. Nutr. Soc. 1999. Vol.58(3). P.719–727. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665199000944>
8. Beigmohammadi M.T., Bitarafan S., Hoseindokht A. et al. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial // Trials. 2021. Vol.22(1). Article number: 802. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>
9. Bae M., Kim H. The roles of vitamin C, vitamin D, and selenium in the immune system against COVID-19 // Molecules. 2020. Vol. 25(22). Article number: 5346. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
10. Lordan R., Rando H.M. COVID-19 Review Consortium, Greene C.S. Dietary supplements and nutraceuticals under investigation for COVID-19 prevention and treatment // mSystems 2021. Vol.6. №3. Article number: e00122-21. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00122-21>
11. Moreira A., Kekkonen R., Delgado L. et al. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis // Eur J Clin Nutr. 2007. Vol. 61. P.443–460. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602549>
12. Савченко А.А., Анисимова Е.Н., Борисов А.Г., Кондаков А.Е. Витамины как основа иммунометаболической терапии. Красноярск: Изд-во КрасГМУ, 2011. 213 с.
13. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Г. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. 240 с.
14. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Зимина Т.А. и др. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом // Лечащий Врач. 2022. Т.25. №3. С.80–86. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.3.013>
15. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection // Clin. Nutr. 2020. Vol.39(6). P.1631–1638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
16. Fernandes S.L., Ferreira A.L. dos A., Soriano E. de A. et al. The role of micronutrients on COVID-19 treatment for adults, children and elderly // Research, Society and Development. 2021. Vol.10. №2. Article number: e7010212259. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12259>
17. Arvinte C., Singh M., Marik P.E. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American community hospital intensive care unit in May 2020: a pilot study // Med Drug Discov. 2020. Vol.8. Article number: 100064. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
18. Tyml K. Vitamin C and microvascular dysfunction in systemic inflammation // Antioxidants. 2017. Vol.6. №3. Article number: 49. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox6030049>
19. Hiedra R., Lo K.B., Elbashabsheh M. et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series // Expert Rev Anti Infect Ther. 2020. Vol.18. №12. P. 1259–1261. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>
20. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R. et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study // Chest. 2017. Vol.151(6). P.1229–1238. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>
21. Fowler A.A., Truitt J.D., Hite R.D. et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial // JAMA. 2019. Vol.322(13). P.1261–1270. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
22. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F. et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy // Eur J Med Chem. 2022. Vol.232. Article number: 114175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>
23. Оконенко Т.И., Антропова Г.А., Егорова Е.С. Современные подходы к выбору витаминно-минеральных комплексов в работе аптечного специалиста // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2020. №1(117). С.90–94.

References

1. Manion M., Hullsiek K.H., Wilson E.M.P., et al. Vitamin D deficiency is associated with IL-6 levels and monocyte activation in HIV-infected persons. PLOS ONE, 2017, vol. 12(5), art. no. e0175517. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175517>
2. Allard J.P., Aghdassi E., Chau J., et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. AIDS, 1998, vol. 12(13), pp. 1653–1659. doi: <https://doi.org/10.1097/00002030-199813000-00013>
3. Kodencova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Obespechenost' naseleniya Rossii mikronutrientami i vozmozhnosti ee korrektsii Sostoyaniye problemy [Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem]. Voprosy pitaniya — Problems of Nutrition, 2017, vol. 86, no. 4, pp. 113–124. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
4. Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., Cvetkova E.V., Todieva A.M., Belyaeva O.D., et al. Rasprostranennost' defitsita vitamina D v severo-zapadnom regione RF sredi zhitelej g. Sankt-Peterburga i g. Petrozavodsk [The prevalence of vitamin D deficiency in the northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk]. Osteoporoz i osteopatii — Osteoporosis and Osteopathy, 2013, vol. 16, no. 3, pp. 3–7. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201333-7>
5. Giménez, V.M.M., Sanz R.L.; Marón F.J.M., et al. Vitamin D-RAAS Connection: An Integrative Standpoint into Cardiovascular and Neuroinflammatory Disorders. Curr. Protein. Pept. Sci., 2020, vol. 21(10), pp. 948–954. doi: <https://doi.org/10.2174/1389203721666200606220719>
6. Kinash M.I., Boyarchuk O.R. Zhirorastvorimye vitaminy i immunodefitsitnye sostoyaniya: mekhanizmy vliyaniya i vozmozhnosti ispol'zovaniya [Fat-soluble vitamins and immunodeficiency: mechanisms of influence and opportunities for use]. Voprosy pitaniia — Problems of Nutrition, 2020, vol. 89, no. 3, pp. 22–32. doi: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10026>
7. Semba R. D. Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections. Proc. Nutr. Soc., 1999, vol. 58(3), pp. 719–727. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665199000944>
8. Beigmohammadi, M.T., Bitarafan S., Hoseindokht A., et al. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. Trials, 2021, vol. 22(1), art. no. 802. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05795-4>

9. Bae M., Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*, 2020, vol. 25(22), art. no. 5346. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25225346>
10. Lordan R., Rando H.M. COVID-19 Review Consortium, Greene CS. Dietary supplements and nutraceuticals under investigation for COVID-19 prevention and treatment. *mSystems*, 2021, vol. 6, no. 3, art. no. e00122-21. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00122-21>
11. Moreira A., Kekkonen R., Delgado L., et al. Nutritional modulation of exercise-induced immunodepression in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.*, 2007, vol. 61, pp. 443–460. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602549>
12. Savchenko A.A., Anisimova E.N., Borisov A.G., Kondakov A.E. Vitaminy kak osnova immunometabolicheskoi terapii [Vitamins as the Basis of Immunometabolic Therapy]. *Krasnoyarsk, KrasGМУ Publ.*, 2011. 213 p.
13. Stal'naya I.D., Garishvili G.G. *Sovremennyye metody v biokhimii* [Modern methods in biochemistry]. Moscow: *Medicina Publ.*, 1977. 240 p.
14. Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Zimina T.A., Stepanova I.I., Kudryavceva N.A. COVID-19: mesto korrektorov metabolizma v terapii bol'nyh s postkovidnym sindromom [COVID-19: the place of metabolic correctors in the therapy of patients with post-COVID syndrome]. *Lechashchij vrach — Attending Physician Journal*, 2022, vol. 25, no. 3, pp. 80–86. doi: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.3.013>
15. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Nutrition*, 2020, vol. 39(6), pp. 1631–1638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
16. Fernandes S.L., Ferreira A.L. dos A., Soriano E. de A., et al. The role of micronutrients on COVID-19 treatment for adults, children and elderly. *Research, Society and Development*, 2021, vol. 10, no. 2. e7010212259. doi: [10.33448/rsd-v10i2.12259](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12259)
17. Arvinte C., Singh M., Marik P.E. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American community hospital intensive care unit in May 2020: a pilot study. *Med Drug Discov.*, 2020, vol. 8, art. no. 100064. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
18. Tyml K. Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 2017, vol. 6, no 3, art. no. 49. doi: [10.3390/antiox6030049](https://doi.org/10.3390/antiox6030049)
19. Hiedra R., Lo K.B., Elbashabsheh M., et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 2020, vol. 18, no. 12, pp. 1259–1261. doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1794819>
20. Marik P.E., Khangoora V., Rivera R., et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest.*, 2017, vol. 151(6), pp. 1229–1238. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.036>
21. Fowler A.A., Truitt J.D., Hite R.D., et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2019, vol. 322(13), pp. 1261–1270. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
22. Pisoschi A.M., Pop A., Iordache F. et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. *Eur. J. Med. Chem.*, 2022, vol. 232, article number: 114175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>
23. Okonenko T.I., Antropova G.A., Egorova E.S. *Sovremennyye podhody k vyboru vitaminno-mineral'nykh kompleksov v rabote aptechnogo specialista* [Current approaches to the choice of vitamin and mineral supplements by a pharmacy professional]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Meditsinskiye nauki — Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences*, 2020, no. 1(117), pp. 90–94.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА. СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА



УДК 617-089

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).85-88](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).85-88)

О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПИРАЛЬНОГО ЛАПАРОЛИФТА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

В.П.Байдо, К.П.Нумерицкая

ABOUT THE POSSIBILITY OF USING A SPIRAL LAPAROLIFT WHEN PERFORMING LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

V.P.Baido, K.P.Numerickaya

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, baidovp@mail.ru

В результате апробации на восьми лабораторных животных (свиньях) и десяти нефиксированных трупах (констатация смерти не позднее 24 часов до проведения лапароскопической холецистэктомии) ростом 165-181 см и весом 60-80 кг доказана достаточность оперативного пространства для выполнения лапароскопических операций и минимальная травмируемость брюшной стенки при введении в брюшную полость разработанного спирального лапаролифта. Результаты сравнительного исследования эффективности лапароскопической холецистэктомии двух репрезентативных групп больных с желчнокаменной болезнью с сопутствующими патологиями сердечно-сосудистой и дыхательной систем в условиях напряженного пневмоперитонеума с нагнетанием в брюшную полость углекислого газа под давлением 12-15 мм рт. ст. и с использованием спирального лапаролифта позволяют говорить о сокращении на 10% периода послеоперационной реабилитации, уменьшении негативных последствий для сердечно-сосудистой и дыхательной систем больных при использовании «безгазовой» лапароскопической холецистэктомии.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, сердечно-дыхательная патология, лапароскопическая холецистэктомия, спиральный лапаролифт

Для цитирования: Байдо В.П., Нумерицкая К.П. О возможности использования спирального лапаролифта при выполнении лапароскопической холецистэктомии // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.85-88. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).85-88](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).85-88)

As a result of testing of laboratory animals (pigs) and ten unfixed corpses (death was confirmed no later than 24 hours before laparoscopic cholecystectomy) with a height of 165–181 cm and a weight of 60–80 kg, the sufficiency of the operative space for performing laparoscopic operations and minimal injury to the abdominal wall when the developed spiral laparolift was inserted into the abdominal cavity were proved. The results of a comparative study of the effectiveness of laparoscopic cholecystectomy of two representative groups of patients with cholelithiasis with concomitant pathologies of the cardiovascular and respiratory systems under conditions of intense pneumoperitoneum with injection of carbon dioxide into the abdominal cavity at a pressure of 12–15 mmHg and with the use of a spiral laparolift, make it possible to consider a 10% reduction in the period of postoperative rehabilitation, a reduction in the negative consequences for the cardiovascular and respiratory systems of patients when using "gas-free" laparoscopic cholecystectomy.

Keywords: cholelithiasis, cardiorespiratory pathology, laparoscopic cholecystectomy, spiral laparolift

For citation: Baido V.P., Numerickaya K.P. About the possibility of using a spiral laparolift when performing laparoscopic cholecystectomy // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.85-88. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).85-88](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).85-88)

Одной из главных проблем применения малоинвазивных эндоскопических технологий в абдоминальной хирургии являются осложнения, возникающие у больных пожилого возраста с низким резервом компенсаторных механизмов, связанные с необходимостью создания пневмоперитонеума во время лапароскопической операции [1]. Возможным решением данной проблемы является проведение «безгазовой» лапароскопической операции с использованием лифтинговых систем для создания необходимого оперативного пространства путем механического

подъема брюшной стенки. В настоящее время разработано более десяти видов лифтинговых систем для проведения «безгазовой» лапароскопии, однако ни одна из них не удовлетворяет всем требованиям хирургов [2-5]. Отсюда целью настоящего исследования является оценка эффективности применения спирального лапаролифта для проведения лапароскопической холецистэктомии.

Спиральный лапаролифт (рис.1), изготовленный из нержавеющей стали, представляет собой металлический стержень с рукояткой в виде крюка, пе-

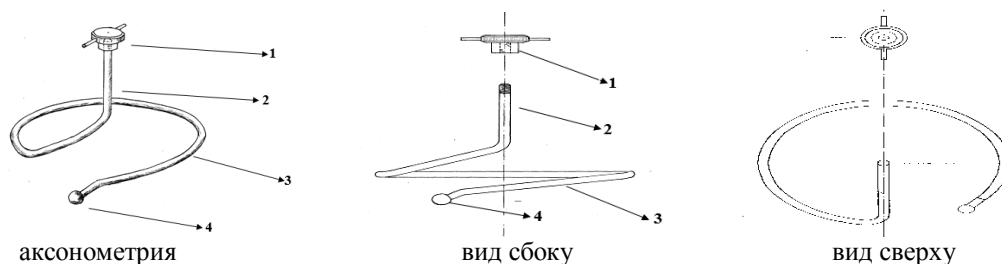


Рис. 1. Спиральный лапаролифт: 1 — крепление; 2 — удерживающая рукоятка; 3 — спиральная часть; 4 — шаровидное утолщение

реходящей в спиралеобразную часть. Подъем лапаролифта вверх осуществляется специальной лебедкой, закрепленной с помощью троса к потолочному креплению [6]. Таким образом, спиральный лапаролифт обеспечивает наиболее удобное для проведения лапароскопии трапециевидное операционное пространство тентообразной формы, объем которого можно изменять, регулируя силу трaкции и высоту подъема.

Спиральный лапаролифт для проведения лапароскопической операции устанавливался следующим образом: для создания щадящего пневмоперитонеума в брюшную полость осуществлялась инсуффляция диоксида углерода через иглу Вереша. В области пупочного кольца устанавливался троакар и проводилась лапароскопия. В операционной области выполнялась минилапаротомия по методике Хассона [7]. В разрез вводилось шаровидное утолщение спирального лапаролифта и вворачивающим движением спиральная часть устанавливалась в брюшной полости параллельно брюшной стенке под контролем лапароскопа. После установки спирального лапаролифта проводилась дисуффляция диоксида углерода, и все дальнейшие оперативные приемы осуществлялись в условиях плоскостного лифтинга.

Экспериментальное исследование проводилось на базе Института медицинского образования Новго-

родского государственного университета имени Ярослава Мудрого в два этапа.

На первом этапе исследования на восьми лабораторных животных (свиньях) и десяти нефиксированных трупах (констатация смерти не позднее 24 часов до проведения лапароскопической холецистэктомии) ростом 165-181 см и весом 60-80 кг выполнялось сравнение доступности оперативного пространства (сила, необходимая для подъема брюшной стенки, травмируемость брюшной стенки, интраабдоминальная свобода манипуляций инструментами) для проведения лапароскопической холецистэктомии, создаваемого с помощью карбоксиперитонеума и спирального лапаролифта.

На втором этапе исследования проведено сравнение эффективности лапароскопической холецистэктомии двух репрезентативных групп больных с желчнокаменной болезнью с сопутствующими патологиями сердечно-сосудистой и дыхательной систем в условиях напряженного пневмоперитонеума с нагнетанием в брюшную полость углекислого газа под давлением 12-15 мм рт. ст. (57 пациентов в возрасте 50-56 лет, желчнокаменная болезнь в анамнезе 1-7 лет) и с использованием спирального лапаролифта (62 пациента в возрасте 58-70 лет, желчнокаменная болезнь в анамнезе 1-7 лет). Факторный анализ

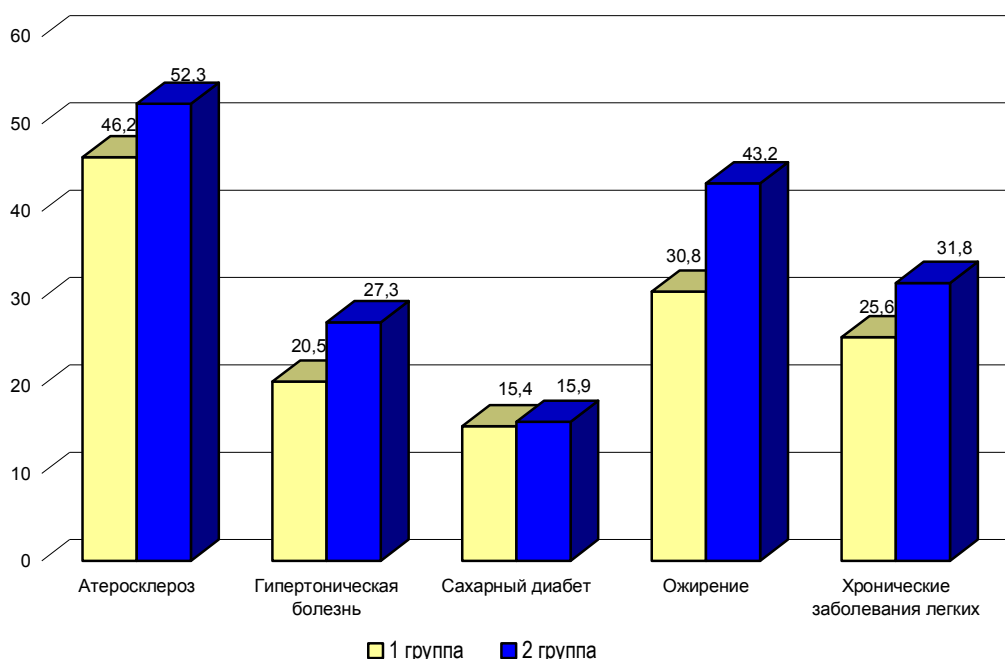


Рис. 2. Структура и частота сопутствующих заболеваний у пациентов двух групп

Таблица 1

Результаты интракорпоральных измерений доступности операционного пространства и оценки экстракорпоральных степеней свободы во время проведения лапароскопической холецистэктомии

Параметр сравнения	Карбоксиперитонеум [8] (15 мм рт. ст.)	Спиральный лапаролифт (сила тяги 8,3 кг)
Расстояние (в см) от шейки желчного пузыря до париетальной брюшины в месте введения:		
— лапароскопа	18,9±4,9	17,2±2,9
— первого граспера	13,8±2,9	12,6±3,4
— диссектора	13,1±2,2	12,0±2,6
Расстояние (в см) от дна желчного пузыря до париетальной брюшины в месте введения второго граспера	12,8±3,8	10,8±3,0
Расстояние (в см) от париетальной брюшины до поверхности внутренних органов в проекции дна желчного пузыря	9,2±2,7	9,2±2,7
Угол (в град.) между:		
— лапароскопом и операционным столом	46,4±2,7	48,3±3,1
— первым граспером и диссектором	92,4±9,4	100,4±8,3
Степень свободы (в град.):		
— лапароскопа	360,0±0,0	311,2±5,5
— диссектора	360,0±0,0	360,0±0,0
— первого граспера	360,0±0,0	360,0±0,0
— второго граспера	360,0±0,0	360,0±0,0

структуры и частоты сопутствующих патологий у пациентов обеих групп показал, что у пациентов второй группы показатель встречаемости сопутствующих патологий более выражен по сравнению с пациентами, входящими в первую группу (рис.2).

Результаты интракорпоральных измерений доступности операционного пространства и оценки экстракорпоральных степеней свободы во время проведения лапароскопической холецистэктомии приведены в табл.1.

Из представленных данных видно, что операционное пространство, создаваемое спиральным лапаролифтом сопоставимо по размерам с операционным пространством при карбоксиперитонеуме. Спиральный лапаролифт не ограничивает свободы дви-

жений рабочих инструментов, а «мертвая зона» для движений лапароскопа возникает вне операционного пространства при выполнении лапароскопической холецистэктомии. Необходимо отметить минимальную травмируемость брюшной стенки и сохранение целостности париетальной брюшины при введении лапаролифтов в брюшную полость.

Сравнение эффективности лапароскопической холецистэктомии двух репрезентативных групп больных с желчекаменной болезнью с сопутствующими патологиями сердечно-сосудистой и дыхательной систем в условиях напряженного пневмоперитонеума с нагнетанием в брюшную полость углекислого газа под давлением 12-15 мм рт. ст. и с использованием спирального лапаролифта представлено в табл.2.

Таблица 2

Результаты клинических исследований

Параметр сравнения	ЛХЭ в условиях напряженного пневмоперитонеума	ЛХЭ с помощью спирального лапаролифта
Средняя продолжительность операции, мин	49,6±6	65±5
Длительность лечения в палате интенсивной терапии, мин.	245	140
Обезболивание с введением спазмолитических препаратов, % случаев	47	28
Моторика кишечника, балл:		
— до лапароскопии	5	5
— через 2 часа после лапароскопии	0	1
— через 24 часа после лапароскопии	2	3
— через 72 часа после лапароскопии	5	5
Осложнения раннего послеоперационного периода, % случаев:		
— обострение хронического бронхита	3,5	0
— серома или нагноение троакарной раны	1,1	1,6
— всего	4,6	1,6

Из представленных данных видно, что при лапароскопической холецистэктомии с использованием спирального лапаролифта наблюдается незначительное увеличение продолжительности операции и сокращение срока лечения в реанимации. Достоверных различий в количестве потребовавшихся обезболивающих средств между двумя группами сравнения не выявлено. У больных первой группы отмечается уменьшение активности моторики кишечника в первые часы послеоперационного периода.

Результаты выполненного исследования позволяют говорить о перспективности проведения «безгазовой» лапароскопической холецистэктомии с применением спирального лапаролифта у пациентов с сопутствующей сердечно-дыхательной патологией.

1. Лобанов А.И., Захаров Ю.И., Филижанко В.И. и др. Возможности современных малоинвазивных вмешательств в абдоминальной хирургии // Альманах клинической медицины. 2003. №6. С.131-141.
2. Голубев А.А., Еремеев А.Г., Волков С.В. Сравнительная оценка малоинвазивных холецистэктомий, выполненных по разным методикам, на этапе освоения метода // Эндоскопическая хирургия. 2000. №2. С.21.
3. Седов В.М., Стрижелецкий В.В. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика. СПб.: Санкт Петербургское медицинское общество, 2002. 179 с.
4. Рахматуллаев Р.Р., Рахматуллаев А.Р., Хасанов С.М. и др. Симультиантные операции из единого лапароскопического доступа // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2017. №1(21). С.67-80.
5. Богуанов Р.Р., Тимербулатов Р.Р., Караваев Б.И. Малоинвазивные оперативные вмешательства в абдоминальной хирургии (проблемы хирургии, анестезиологии и реабилитации) // Эндоскопическая хирургия. 2009. №4. С.47-59.
6. Патент РФ №2003105086. Эндолифт для безгазовых лапароскопических операций / С.В.Байдо, В.П.Байдо, Н.В.Зимовая, Н.С.Старикова. Заявл. 19.02.2003. Опубл. 10.09.2004.
7. Федоров И.В., Чугунов А.Н., Славин Л.Е., Федоров В.И. Открытая лапароскопия по Хассону в профилактике троакарных осложнений // Поволжский онкологический вестник. 2019. №10(1). С.25-30.

8. Борисов А.Е. Оценка эффективности эндолифта при выполнении лапароскопической холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. 1997. №1. С.7-12.

References

1. Lobanov A.I., Zakharov Yu.I., Filizhanko V.I., et al. Vozmozhnosti sovremennykh maloinvazivnykh vmeshatel'stv v abdominal'noy khirurgii [Possibilities of modern minimally invasive interventions in abdominal surgery]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny — Almanac of Clinical Medicine, 2003, no. 6, pp. 131–141.
2. Golubev A.A., Eremeev A.G., Volkov S.V. Sravnitel'naya otsenka maloinvazivnykh kholetsistektomiy, vypolnennykh po raznym metodikam, na etape osvoyeniya metoda [Comparative evaluation of minimally invasive cholecystectomies performed by different methods at the stage of mastering the method]. Endoskopicheskaya khirurgiya — Endoscopic Surgery, 2000, no. 2, p. 21.
3. Sedov V.M. Oslozhneniya v laparoskopicheskoy khirurgii i ikh profilaktika [Complications in laparoscopic surgery and their prevention]. St. Petersburg, Sankt Peterburgskoye meditsinskoye obshchestvo Publ., 2002. 179 p.
4. Rakhmatullaev R.R., Rakhmatullaev A.R., Khasanov S.M., et al. Simul'tantnyye operatsii iz yedinogo laparoskopicheskogo dostupa [Simultaneous operations from a single laparoscopic access]. Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana — Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan, 2017, no.1(21), pp. 67–80.
5. Boguanov P.P., Timerbulatov R.R., Karavaev B.I. Maloinvazivnyye operativnyye vmeshatel'stva v abdominal'noy khirurgii (problemy khirurgii, anesteziologii i reabilitatsii) [Minimally invasive surgical interventions in abdominal surgery (problems of surgery, anesthesiology and rehabilitation)]. Endoskopicheskaya khirurgiya — Endoscopic Surgery, 2009, no. 4, pp. 47–59.
6. Baido S.V., Baido V.P., Zimovaya N.V., Starikova N.S. Endolift dlya bezgazovykh laparoskopicheskikh operatsiy [Endolift for gas-free laparoscopic operations]. Patent RF, no. 2003105086, 2003.
7. Fedorov I.V., Chugunov A.N., Slavin L.E., Fedorov V.I. Otkrytaya laparoskopiya po Khassonu v profilak-tike troakarnykh oslozhneniy [Open laparoscopy according to Hasson in the prevention of trocar complications]. Povolzhskiy onkologicheskii vestnik — Volga Oncological Bulletin, 2019, no. 1, pp. 25–30.
8. Borisov A.E. Otsenka effektivnosti endolifta pri vypolnenii laparoskopicheskoy kholetsistektomii [Evaluation of the effectiveness of endolift during laparoscopic cholecystectomy]. Endoskopicheskaya khirurgiya — Endoscopic Surgery, 1997, no. 1, pp. 7–12.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ

В.В.Глущенко, П.В.Стариков, Е.К.Леушин

SOME ASPECTS OF POST-COVID-19 SYNDROME IN PATIENTS OF THE NEUROLOGICAL DEPARTMENT

V.V.Glushchenko, P.V.Starikov, E.K.Leushin

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, vitaglu@mail.ru

Представлена клиничко-динамическая квалификация постковидного синдрома в рамках личной истории COVID-19 у пациентов со стационарным типом лечения коронавирусной инфекции. Обследовано 43 реконвалесцента пневмонии, ассоциированной с COVID-19, в возрасте от 34 до 84 лет, средний возраст $63,15 \pm 2,14$ (19 мужчин и 24 женщины), пролеченных в течение 20 дней в неврологическом отделении Новгородской клиники с диагнозом «синдром усталости после вирусной болезни» в период с февраля по май 2021 г. Использовались методы клиничко-динамического неврологического обследования, нейропсихологический скрининг когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessment). Оценивались субъективные жалобы пациентов на утомляемость, нарушение сна, что верифицировалось опросником САН и опросником показателей сна Эпворт. Уровень личностной и реактивной тревожности оценивался по шкале Спилберга—Ханина. Уровень депрессии оценивался по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Применялся метод клиничко-динамической оценки с использованием статистической обработки вычислением доверительного коэффициента, достоверности показателей и разности средних величин. Выявлены компоненты пост-ковидного синдрома: астенический; диссомнический; аффективный с преобладанием тревожно-депрессивного варианта. Выявлено, что у женщин достоверно значительнее выраженность нарушений физической активности в астеническом комплексе ($p < 0,05$), но достоверно быстрее (в течение 20 дней) происходит нормализация показателей самочувствия ($p < 0,01$) и активности ($p < 0,05$). Выявлены высокая личностная и реактивная тревожность с достоверным преобладанием в группе женщин ($p < 0,05$) и в начале, и в конце наблюдения с выраженностью до клинического уровня без достоверной разницы в динамике, что расценено как аффективный компонент постковидного синдрома с тревожным расстройством у женщин; выявлена субклинически выраженная депрессия без гендерной разницы.

Ключевые слова: *постковидный синдром, астения, диссомния, аффективное расстройство, тревога, депрессия*

Для цитирования: Глущенко В.В., Стариков П.В., Леушин Е.К. Некоторые аспекты постковидного синдрома у пациентов неврологического отделения // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.89-93. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).89-93](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).89-93)

Clinical and dynamic qualification of post-COVID syndrome within the personal history of COVID-19 in patients with inpatient treatment for coronavirus infection is presented. We examined 43 convalescents of pneumonia associated with COVID-19, aged 34 to 84 years, mean age of 63.15 ± 2.14 (19 men and 24 women), for 20 days, treated in a Novgorod clinic neurological department with a diagnosis of fatigue syndrome after a viral disease in the period from February to May 2021. Methods of clinical and dynamic neurological examination, neuropsychological screening of cognitive impairments (Montreal Cognitive Assessment) were used. Patients' subjective complaints about fatigue and sleep disturbance were assessed, which was verified by the State of health, Activity, and Mood (SAM) and the Epworth Sleepiness Scale questionnaires. The level of personal and reactive anxiety was assessed using the Ch.D. Spielberger and Yu.L. Khanin Anxiety Test. The level of depression was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The method of clinical and dynamic assessment was used with statistical processing by calculating the confidence coefficient, the reliability of the indicators and the difference in the average values. The study revealed such components of post-covid syndrome as: asthenic; dyssomnic; affective with a predominance of anxiety-depressive variant. When comparing the study groups by gender, it was revealed that in women, the severity of physical activity disorders in the asthenic complex is significantly greater ($p < 0.05$), but the normalization of well-being ($p < 0.01$) and activity ($p < 0.05$) indicators is significantly faster (within 20 days). High personal and reactive anxiety was revealed with a significant predominance in the group of women ($p < 0.05$) both upon their admission to the neurological department and after three weeks of observation with severity up to the clinical level without a significant difference in dynamics, which was regarded as an affective component of post-COVID syndrome with anxiety disorder in women. There was also subclinical depression without gender difference.

Keywords: *post-covid syndrome; asthenia; dyssomnia; affective disorder, anxiety, depression*

For citation: Glushchenko V.V., Starikov P.V., Leushin E.K. Some aspects of post-COVID-19 syndrome in patients of the neurological department // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.89-93. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).89-93](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).89-93)

Введение

Постковидный синдром (Лонг Ковид) признан ВОЗ всемирной проблемой здравоохранения и зарегистрирован в Международном классификаторе болезней (МКБ-10 и МКБ-11) как отдельная нозологическая единица под кодом «для экстренного использования» (U09.9 Post-COVID). Ранее предлагалось использовать код МКБ G93.3 — синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни. В сентябре 2020 г. предложен набор дополнительных кодов, чтобы иметь возможность документировать или отмечать условия, возникающие в контексте COVID-19. В частности, необходимость устранения неоднозначности между острым заболеванием, поздними эффектами или длительным течением привела к нейтральной формулировке «постковид». Этот термин не исключает каких-либо этиопатологических связей и оставляет место для ассоциации любого состояния с предшествующим острым COVID. Среди рубрик классификации используются такие, как «личная история COVID-19»; «состояние после COVID-19»; «мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19» [1]. Однако следует отметить, что рекомендации по кодированию — технические и включают только некоторые примеры шаблонов, но в повседневной работе вопросы могут возникнуть из-за терминологической неопределенности в квалификации клинического состояния пациента. Кроме того, формирование синдрома начинается в острый период и возникает необходимость акцента на актуальном нейропсихологическом состоянии для прогнозирования реабилитационной программы. Ведение пациентов с неврологическими нарушениями в условиях пандемии характеризуется рядом особенностей, обусловленных постоянным обновлением информации о коронавирусной инфекции и реабилитации больных, потребностью в разработке программ помощи пациентам после COVID-19.

Цель исследования: клиничко-динамическая квалификация пост-ковидного синдрома в рамках «личной истории COVID-19» у пациентов со стационарным типом лечения коронавирусной инфекции. Необходимость проведения исследования продиктована малой изученностью неврологических осложнений инфекции COVID-19 и значимостью уточнения временных интервалов формирования постковидных осложнений. Новизна исследования заключается в клиничко-динамическом неврологическом методе обследования с гендерным анализом полученных результатов.

Материалы и методы

В исследование включено 43 реконвалесцента пневмонии, ассоциированной с COVID-19, поступившие в неврологическое отделение из соматического отделения Новгородской клиники в период с февраля 2021 г. по май включительно. Среди обследованных реконвалесцентов пневмонии нижнедолевая пневмония была у 9 пациентов, полисегментарная пневмония наблюдалась у 25 пациентов. При поступлении в неврологическое отделение и в динамике ос-

новной диагноз формулировался как «синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни» (G 93.3 по МКБ-10). Участники исследования были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, всеми процедурами диагностического, лечебного, реабилитационного плана, которые были включены в исследование, после чего подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и оказание рутинной медицинской помощи. Обследование проводилось методом клиничко-динамической оценки неврологического состояния и расширенными нейропсихологическими исследованиями двукратно (при поступлении в неврологическое отделение и на 20 день заболевания). Критерии исключения из исследования: пациенты с сатурацией (spO₂) ниже 90%, нарушениями сознания и лихорадкой выше 37,5°. В неврологическом отделении пациенты проходили полное клиническое терапевтическое обследование, нейропсихологическое тестирование, измерялось среднесуточное артериальное давление, частота сердечных сокращений. Обследование включало в себя оценку субъективных жалоб пациентов и соматического статуса. Формализованная оценка выраженности субъективных симптомов проводилась по 5-балльным рейтинговым шкалам со стандартизованными критериями оценки выраженности каждого субъективного симптома (от 0 — нет нарушений, до 4 — грубые нарушения, аналогично субъективным проявлениям). Оценивались следующие субъективные симптомы: головная боль, головокружение, «шум в голове», нарушение памяти и сна, утомляемость. Для оперативной оценки самочувствия, активности и настроения предлагался опросник «САН», где положительные состояния получают высокие баллы, а отрицательные — низкие [2].

Нейропсихологическое обследование включало в себя скрининг когнитивных нарушений (Montreal Cognitive Assessment, МОСА). Максимальное количество баллов по шкале составляло 30; нормой считалось от 26 и более баллов. К сумме баллов добавляли один балл, если обследуемый имел 10 лет образования или меньше. Инструкции включали в себя: черчение ломаной линии; оптико-пространственную деятельность (куб; часы); название; память; оценку внимания; повторение предложений; оценку скорости, абстрактного мышления, ориентировки [3]. Для субъективной оценки качества ночного сна использовался опросник показателей сна Эпворт (Epworth Sleepiness Scale — ESS, Johns M.W., 1997). Эпвортская шкала считается простым и надежным методом измерения выраженности сонливости (слабой, средней или сильной степени) у взрослых по восьми различным жизненным ситуациям. Разброс значений может достигать от 0 до 24 баллов. Суммарный балл 0–10 отражает нормальные значения, 11–15 — избыточную сонливость, 16–24 — выраженную сонливость [4]. Изменения в аффективной сфере верифицировались по шкале самооценки уровня личностной и реактивной тревожности Спилбергера—Ханина, где сумма баллов до 30 расценивалась как низкая тревожность; 31–45 как умеренная тревожность, а баллы от 46 и более указывали на высокую тревожность [2].

Дополнительно использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS по Zigmond A., Snaith R., 1983) [2]. В течение периода наблюдения все пациенты получали стандартную терапию препаратами метаболического и ноотропного типа действия в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи при данном состоянии пациента, что учитывалось в психометрических показателях, но исследование было направлено не столько на анализ динамики самочувствия пациентов, сколько на преимущественно оценку качественных особенностей постковидного состояния.

Ранее в ряде исследований постковидного синдрома уже были выявлены нарушения мозговой микроциркуляции, микротромбозы и зоны ишемического микроповреждения структур мозга; четко показана роль иммунного воспаления в повреждении ствола мозга и обонятельных луковиц при COVID-19 и нарушений в регуляции цикла «сон — бодрствование», изменения эмоционального состояния, памяти, внимания, мышления [5]. Наше исследование направлено на клиническую квалификацию в рамках постковидного синдрома с гендерным анализом нейropsychологического состояния. Среди обследуемых пациентов 19 мужчин в возрасте от 58 до 77 лет (средний возраст $65,35 \pm 1,49$) и 24 женщины в возрасте от 34 до 84 лет (средний возраст $61,5 \pm 3,24$). По семейному положению группы мужчин и женщин равномерно представлены. Так, в группе мужчин 9 одиноких (43%) и 10 женатых (57%); в группе женщин — 11 одиноких (44%) и 13 замужних (55%) женщин. Ишемическая болезнь сердца как сопутствующее заболевание отмечалась у 9 мужчин (57%) и 15 женщин (72%). Преобладающие жалобы у всех обследуемых пациентов на момент первого осмотра: усталость, утомляемость.

Результаты и их обсуждение

Пациенты отмечали, что физические или умственные усилия приводили к усугублению чувства усталости до значительной утомляемости, что соотносилось с показателями опросника «САН». Так, на момент первого осмотра средняя оценка для мужчин составила: по самочувствию — $3,17 \pm 0,33$ (неудовлетворительное); по активности — $3,5 \pm 0,31$ (неудовлетворительная) и по настроению — $3,98 \pm 0,27$ (относительно удовлетворительное). Соотношение показателей отражает преобладание усталости за счет снижения самочувствия и активности по сравнению со снижением настроения. При повторном исследовании параметры выросли: показатель самочувствия — до $3,97 \pm 0,28$ (относительно удовлетворительное); показатель активности до $4,2 \pm 0,24$ (удовлетворительная); показатель настроения по самоопроснику «САН» составил $4,65 \pm 0,25$ (удовлетворительное). Среди женщин на момент поступления в неврологическое отделение показатель самочувствия составил $2,44 \pm 0,35$ (крайне неудовлетворительное); показатель активности — $2,69 \pm 0,34$ (крайне неудовлетворительная) ($p < 0,05$ по отношению к подгруппе мужчин) и показатель настроения — $3,44 \pm 0,38$ (неудовлетворительное). При повторном исследовании показатели выросли соот-

ветственно: показатель самочувствия до $3,97 \pm 0,23$ (относительно удовлетворительное); показатель активности — до $3,59 \pm 0,24$ (неудовлетворительная); показатель настроения — до $4,32 \pm 0,29$ (удовлетворительное). Итак, согласно опроснику САН тяжесть состояния по показателям активности при поступлении у женщин была достоверно выраженнее, чем в группе мужчин, но в то же время в первые три недели у реконвалесцентов коронавирусной инфекции положительная динамика достоверно отмечалась только в группе женщин по показателям самочувствия ($p < 0,01$) и по показателям физической активности ($p < 0,05$). Тем не менее, длительность синдрома утомляемости после перенесенной вирусной болезни позволяет выделить астеническую форму постковидного синдрома у реконвалесцентов коронавирусной инфекции, ассоциированной с пневмонией. При сравнении групп исследования по гендерному признаку выявлено, что у женщин достоверно значительнее выраженность нарушений физической активности в астеническом комплексе ($p < 0,05$), но достоверно быстрее (в течение 20 дней) происходит нормализация показателей самочувствия ($p < 0,01$) и активности ($p < 0,05$). Полученные данные дополняют рекомендации по медицинской реабилитации пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, и могут быть включены как диагностический контроль в комплексную программу качества жизни, адаптации и реабилитации пациентов с Лонг-COVID-19 [6].

Все пациенты жаловались на постоянную сонливость, при которой сон не приносил чувства восстановления, бодрости. Действительно, по данным субъективной оценки качества сна по показателям опросника Эпворт у всех пациентов отмечалась избыточная сонливость как при первом, так и при повторном обследовании: у мужчин соответственно $13,0 \pm 0,31$ и $13,57 \pm 0,31$ баллов; у женщин — $12,88 \pm 0,26$, а при повторном обследовании — $14,11 \pm 0,32$ балла ($p < 0,01$). Итак, за трехнедельный период у реконвалесцентов пневмонии, вызванной COVID-19, сохранялась избыточная сонливость, причем в группе женщин с достоверным нарастанием тяжести гиперсомнии. Полученные данные позволяют выделить диссомнический синдром у пациентов с постковидным расстройством. Причем исследования роли сна в регуляции иммунной системы, отмечающие значимость нарушений дыхания во время сна, которые ассоциированы с повышением риска как инфицирования SARS-CoV-2, так и более тяжелого течения заболевания, указывают на то, что изменения качества и продолжительности сна пациентов не способствуют успешной реабилитации выздоравливающих после перенесенного COVID-19 [7].

В связи с недостаточностью информации о преморбидном когнитивном функционировании реконвалесцентов COVID-19, по особенностям их понимания и использования речи, выполнения инструкций при заполнении опросников не представлялось возможным качественно оценивать особенности когнитивной сферы пациентов [8]. Однако при первом обследовании объективно отмечалось нарушение внимания, его пассивность, неустойчивость, малая

интенсивность, быстрая истощаемость. В то же время на момент первого обследования по шкале МОСА среди мужчин нормальный уровень когнитивного функционирования отмечался только у 5 пациентов (35,71%), при повторном обследовании — у 6 пациентов (42,85%). Среди женщин по шкале МОСА нормальный уровень когнитивного функционирования отмечался у 13 женщин (61,11%) при первом визите и у 15 женщин (66,66%) при повторном обследовании. Предыдущие результаты исследований показали, что коронавирусная инфекция влечет за собой когнитивные осложнения в виде ухудшения внимания, снижения способности к семантическому решению проблем. После коронавирусной инфекции нередко развивается эмоциональная лабильность [7].

В нашем исследовании обращало на себя внимание относительное однообразие выявленных нарушений внимания и запоминания, предъявляемых жалоб на разнообразные стойкие психопатологические феномены, клиническую специфику которых определяли аффективные нарушения. Так, клинически выявлялся астенодепрессивный феномен с явлениями двигательной и идеаторной заторможенности на фоне снижения настроения, сочетающийся с общей вялостью, повышенной психической утомляемостью и истощаемостью, снижением побуждений. В поведении доминировала пессимистическая и негативная оценка настоящего и будущего. Кроме того, у ряда пациентов, помимо астенических проявлений, психическое состояние эпизодически характеризовалось наличием эмоциональной напряженности, раздражительности, конфликтности, часто настороженности и мнительности. Временами некоторые пациенты демонстрировали повышенное внимание к своему самочувствию, фиксации на тех или иных болезненных ощущениях. Они были многословными, активно обсуждали свое состояние с другими больными, отмечался тревожный компонент в поведении. В то же время были зафиксированы эпизоды приподнятости настроения с элементами благодушия и беспечности, пациенты не соблюдали чувства дистанции при контакте с медицинским персоналом, немотивированно шутили, в ответах присутствовали поверхностные и легковесные суждения. В редких случаях отмечалось не критичное отношение к своему состоянию с эмоциональной нестабильностью, придирчивым отношением к другим больным и персоналу, капризностью.

Изменения в аффективной сфере верифицировались по шкале самооценки уровня личностной и реактивной тревожности Спилбергера — Ханина. Отмечалась высокая личностная тревожность, как при первом, так и повторном обследовании: в группе мужчин — $47,93 \pm 1,26$ и $47,5 \pm 1,10$ балла соответственно; в группе женщин значение показателя выше: $52,61 \pm 1,42$ балла ($p < 0,05$ по отношению к группе мужчин при поступлении), а при повторном исследовании у женщин показатель личностной тревожности уменьшился до $50,44 \pm 1,49$ и по отношению к группе мужчин показатель стал характеризоваться как недостоверный. Кроме того, реактивная тревожность также была высокой при первом и повторном обследовании:

у мужчин $45,15 \pm 2,36$ и $46,21 \pm 1,96$ соответственно; в группе женщин — $53,06 \pm 2,53$ и $48,0 \pm 2,21$. Таким образом, зафиксирована высокая личностная тревожность как устойчивая характеристика человека со склонностью воспринимать ситуации как угрожающие, так и высокая реактивная тревожность как состояние напряжения, беспокойства, что вызывает нарушения внимания. Причем выявлены высокая личностная и реактивная тревожность с достоверным преобладанием в группе женщин ($p < 0,05$) при поступлении в неврологическое отделение, без достоверной разницы в динамике, но с высокими показателями, что было расценено как аффективный компонент постковидного синдрома с тревожной акцентуацией.

Известно, что очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и с психосоматическими заболеваниями [9]. При аффективных нарушениях тревога коморбидна с депрессивным синдромом, поэтому дополнительно уточнялись уровень как тревожности, так и депрессивного компонента по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). По этим данным при первом обследовании у мужчин средний показатель тревожности — $8,21 \pm 0,78$, депрессии — $9,21 \pm 0,71$. Однако при повторном обследовании показатели недостоверно нормализовались (тревога — $6,85 \pm 1,10$ баллов; депрессия — $7,78 \pm 0,78$ баллов). У женщин как при первом, так и при повторном обследовании показатель тревожности свидетельствовал о клинически выраженной тревоге в диапазоне $11,83 \pm 0,52$ баллов, что достоверно выше, чем у мужчин (при $p < 0,001$ по отношению к группе мужчин при поступлении) без динамики при повторном обследовании: $11,22 \pm 2,21$ (при $p < 0,01$ по отношению к группе мужчин). В то же время показатель депрессии как при первом, так и при втором обследовании указывал на субклинически выраженную депрессию ($9,88 \pm 0,65$ и $7,67 \pm 0,84$ соответственно) без гендерной разницы. Итак, был выделен аффективный компонент пост-ковидного синдрома с преобладанием тревожно-депрессивного варианта. Данный факт соотносится с исследованием FAIR Health жителей США, которое показало, что в течение одного месяца или позже после инфицирования у 23% людей появились психические проблемы, причем самой распространенной была тревожность. За ней следовали депрессия и нарушение адаптации [10].

Выводы

Таким образом, постковидный синдром, классифицированный как синдром усталости после вирусной болезни, можно расценивать по ведущему компоненту как астенический, диссомнический, аффективный с ведущим тревожно-депрессивным комплексом. При сравнении групп исследования по гендерному признаку выявлено, что у женщин достоверно значительнее выраженность нарушений физической активности в астеническом комплексе ($p < 0,05$), но достоверно быстрее (в течение 20 дней) происходит нормализация показателей самочувствия

($p < 0,01$) и активности ($p < 0,05$). Диссомнический компонент стойкий, причем в группе женщин с достоверным нарастанием тяжести гиперсомнии ($p < 0,01$). Выявлены высокая личностная и реактивная тревожность с достоверным преобладанием в группе женщин ($p < 0,05$) как при поступлении в неврологическое отделение, так и до клинически выраженного уровня без достоверной разницы в динамике, что было расценено как аффективный компонент постковидного синдрома с тревожным расстройством у женщин. Выявлена субклинически выраженная депрессия без гендерной разницы.

1. WHO family of international classifications network. URL: <https://www.who.int/groups/who-family-of-international-classifications-network> (дата обращения: 15.07.2021).
2. Психологические тесты / Под ред. А.А.Карелина. Т.1. М.: ВЛАДОС. 1999. 312 с.
3. Maust D., Cristancho M., Gray L. et al. Chapter 13. Psychiatric rating scales // Handbook of Clinical Neurology. 2012. Vol.106. P.227–237. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52002-9.00013-9>
4. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // Sleep. 1991. Vol.14(6). P.540–545. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
5. Schwabenland M., Salié H., Tanevski J. et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T cell interactions // Immunity. 2021. Vol.54 (7). P.1594–1610.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.002>
6. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Бадтиева В.А. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т.97(3). С.5–13. doi: <https://doi.org/10.17116/kurort2020970315>
7. Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Шумейко А.А. COVID-19: каковы риски для пациентов с нарушениями сна? // Артериальная гипертензия. 2020. Т.26(4). С.468–484. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-4-468-484>
8. Глушенко В.В. Особенности когнитивного расстройства у пациентов с первичной артериальной гипертензией // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2012. №66. С.100–102.
9. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т.26 (3). С.317–326. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326>
10. Постковидный синдром развивается у каждого пятого после бессимптомного COVID-19 // Медпортал. URL: <https://medportal.ru/mednovosti/postkovidnyy-sindrom-razvivaetsya-u-kazhdogo-pyatogo-posle-bess> (дата обращения: 15.07.2021).

References

1. WHO Family of International Classifications Network. Available at: <https://www.who.int/groups/who-family-of-international-classifications-network>. (accessed: 15.07.2021). (In Russ.)
2. Psikhologicheskiye testy [Psychological tests]. Ed. A.A. Karelin, vol. 1. Moscow, VLADOS Publ., 1999, 312 p.
3. Maust D., Cristancho M., Gray L., Rushing S., Tjoa Ch. Chapter 13. Psychiatric rating scales. Handbook of Clinical Neurology, 2012, vol. 106, pp. 227–237. doi: 10.1016/b978-0-444-52002-9.00013-9
4. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep, 1991, vol. 14(6), pp. 540–545. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
5. Schwabenland, M., Salié, H., Tanevski, J., Killmer, S., Lago, M.S., Schlaak, A.E., Mayer, L., Matschke, J., Püschel, K., Fitzek, A., Ondruschka, B., Mei, H.E., Boettler, T., Neumann-Haefelin, C., Hofmann, M., Breithaupt, A., Genc, N., Stadelmann, C., Saez-Rodriguez, J., Bronsert, P., Knobeloch, K.-P., Blank, T., Thimme, R., Glatzel, M., Prinz, M., Bengsch, B. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T cell interactions. Immunity, 2021, vol. 54(7), pp. 1594–1610.e11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.002>
6. Razumov A.N., Ponomarenko G.N., Badtieva V.A. Meditsinskaya reabilitatsiya patsientov s pnevmoniyami, assotsirovannyimi s novoy koronavirusnoy infektsiey COVID-19 [Medical rehabilitation of patients with pneumonia associated with the new coronavirus infection COVID-19]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury — Issues of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy, 2020, vol. 97(3), pp. 5–13. doi: <https://doi.org/10.17116/kurort2020970315>
7. Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Shumeyko A.A., Kucherenko N.G., Bebekh A.N., Gorelov A.I., Sviryaev Yu.V., Konradi A.O. COVID-19: kakovy riski dlya patsientov s narusheniyami sna? [COVID-19: what are the risks for patients with sleep disorders?]. Arterial'naya gipertenziya — Arterial Hypertension, 2020, vol. 26(4), pp. 468–484. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-4-468-484>
8. Glushchenko V.V. Features of cognitive impairment in patients with primary arterial hypertension [Features of cognitive impairment in patients with primary arterial hypertension]. Vestnik NovGU. Ser.: Meditsinskiye nauki — Vestnik NovGU. Issue: Medical sciences, 2012, no. 66, pp. 100–102.
9. Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F. Nevrologicheskie i psikhicheskie rasstroystva, assotsirovannyye s COVID-19 [Neurological and mental disorders associated with COVID-19]. Arterial'naya gipertenziya — Arterial Hypertension, 2020, vol. 26(3), pp. 317–326. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326
10. Postkovidnyy-sindrom-razvivaetsya-u-kazhdogo-pyatogo-posle-bessimptomnogo COVID-19 [Post-COVID syndrome develops in every fifth person after asymptomatic COVID-19]. Medportal. Available at: <https://medportal.ru/mednovosti/postkovidnyy-sindrom-razvivaetsya-u-kazhdogo-pyatogo-posle-bess>. (accessed: 15.07.2021).

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ТЕЧЕНИЯ ЛЕГКОЙ ФОРМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**А.С.Денисенко, М.Е.Рисс, Н.Н.Никитина, И.Г.Кропачев*****FEATURES OF THE CLINIC AND THE COURSE OF MILD CORONAVIRAL INFECTION****A.S.Denisenko, M.E.Riss, N.N.Nikitina, I.G.Kropachev****Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, dsstasy-98@yandex.ru***Центр общей врачебной (семейной) практики №3 поликлиники №4*

В условиях пандемии COVID-19 практическое значение имеет изучение клинических особенностей не только тяжелой, но и легкой формы этого заболевания. Целью настоящего исследования стал анализ клинических особенностей течения легкой формы коронавирусной инфекции. Выявлено, что наиболее частыми жалобами при легкой форме COVID-19 стали субфебрильная температура, кашель, общая слабость, потеря обоняния и вкуса, насморк, боль в горле. Получены данные о возрастно-половой структуре больных легкой формой COVID-19 и о встречаемости избыточной массы тела в этой группе пациентов. Результаты исследования дополняют известную информацию, полученную при рассмотрении среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, и подтверждают гипотезы о роли изучаемых факторов в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: легкая форма COVID-19, возрастно-половая структура, избыточная масса тела, лица молодого и среднего возраста, НК-активирующие рецепторы

Для цитирования: Денисенко А.С., Рисс М.Е., Никитина Н.Н., Кропачев И.Г. Особенности клиники и течения легкой формы коронавирусной инфекции // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.94-97. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).94-97](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).94-97)

In the context of the COVID-19 pandemic, it is of practical importance to study the clinical features of not only severe, but also mild forms of this disease. The aim of this research was to study the clinical features of the course of a mild form of coronavirus infection. It was revealed that the most frequent complaints in mild COVID-19 were low-grade fever, cough, general weakness, loss of smell and taste, rhinitis, sore throat. Data were obtained on the age-sex structure of patients with mild COVID-19 and on the incidence of overweight in this group of patients. The results of the research complement the known information obtained in the study of moderate and severe forms of the disease and confirm the hypotheses about the role of the studied factors in the pathogenesis of COVID-19.

Keywords: mild form of COVID-19, age-sex structure, overweight, young and middle-aged people, NK-activating receptors

For citation: Denisenko A.S., Riss M.E., Nikitina N.N., Kropachev I.G. Features of the clinic and the course of mild coronaviral infection // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.94-97. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).94-97](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).94-97)

Актуальность

В условиях пандемии COVID-19 изучение клинических особенностей различных форм коронавирусной инфекции представляет особую важность. Многие исследователи обращают внимание на развитие тяжелых форм заболевания у лиц пожилого возраста, при этом группу риска с летальностью, достигающей 15%, составляют пациенты старше 80 лет [1]. Также значительная часть исследований посвящена течению заболевания у лиц с сопутствующей патологией. У больных COVID-19 чаще всего обнаруживают артериальную гипертензию [2], сахарный диабет, кардиоваскулярные заболевания [3], реже — хронические заболевания легких и онкологическую патологию. Кроме того, увеличение риска неблагоприятного течения COVID-19 связывают с половой принадлежностью [4, с.502]. Помимо гендерных различий, вызывают интерес и возрастные особенности, которые проявляются не только в цифрах летальности, но и в средних сроках от появления симптомов до смерти [1].

Тем не менее, не следует забывать и о легкой форме заболевания, которая чаще встречается среди лиц молодого и среднего возраста. Несомненно, лица с легкой формой COVID-19 являются одним из наиболее активных источников распространения инфекции, ведь в структуре заболевших COVID-19 по степени тяжести именно они занимают наибольшую долю, поэтому особенности клинического течения легкой формы также имеют колоссальное значение.

Целью нашего исследования стало изучение клинических особенностей течения легкой формы коронавирусной инфекции.

В задачи исследования входило:

- 1) изучение клинических проявлений заболевания у пациентов с легкой формой COVID-19;
- 2) изучение роли возрастно-половых характеристик в структуре заболеваемости больных легкой формой коронавирусной инфекции;
- 3) поиск возможных причин выявленных особенностей.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Центра общей врачебной (семейной) практики №3 поликлиники №4 Великого Новгорода с использованием медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Согласие на обработку данных получено. Всего обследовано 147 пациентов: 75 больных легкой формой COVID-19 и 72 контактных. Статистическая обработка данных проводилась с применением критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Только 3 пациента покидали границы нашего региона, в остальных случаях заражение произошло на территории Новгородской области.

Из 75 исследованных пациентов 24% не предъявляли жалоб, у 57,3% наблюдалась повышенная температура, у 48% — кашель, у 50,7% — слабость, у 41,3% — потеря обоняния, у 13,3% — потеря вкуса, у 45,3% — насморк, у 28% — боль в горле. Среди редких жалоб отмечались боли в области лопаток, затруднение отхождения мокроты и одышка.

По данным объективного обследования, состояние всех больных было удовлетворительным, у 41 из 75 пациентов отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр, у 21 — гиперемия зева, у 8 — аускультативно сухие хрипы в легких. Индекс массы тела превышал нормальные показатели у 24 пациентов (рис.1).

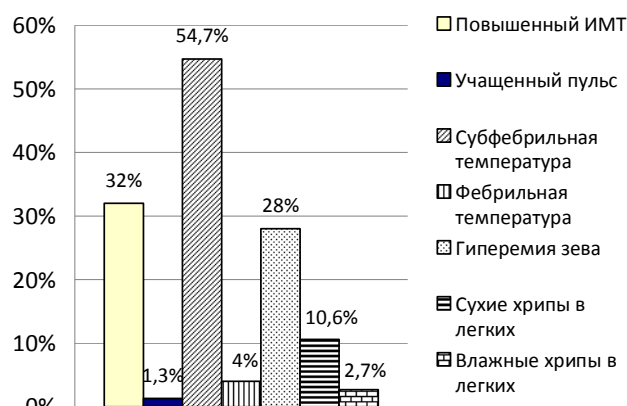


Рис.1. Данные объективного обследования лиц с легкой формой COVID-19

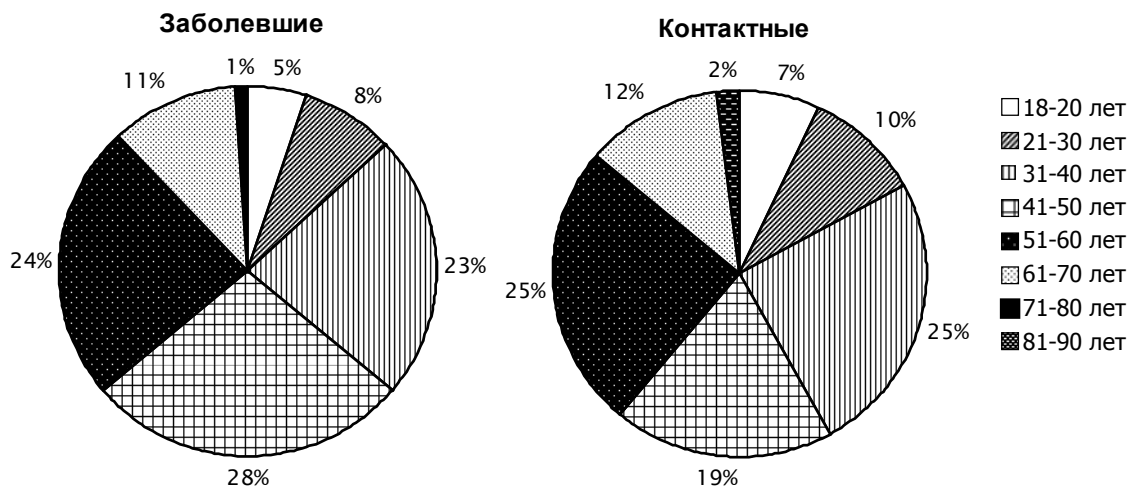


Рис. 2. Возрастная структура больных легкой формой COVID-19 и контактных лиц

Средняя длительность нетрудоспособности составила около 26 дней, минимальная — 10 дней, максимальная — 56 дней.

Возрастно-половая структура исследованных групп не имеет достоверных различий ($p > 0,5$). Самая большая доля заболевших приходится на возраст 41-50 лет, среди контактных лиц немного чаще встречаются лица 31-40 и 51-60 лет. Женщин, как среди контактных лиц, так и среди заболевших, больше, чем мужчин (рис.2,3).

Напомним, что в целом для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции, включая увеличение температуры тела, кашель — сухой или с незначительным количеством мокроты, одышку, общую слабость, чувство заложенности в грудной клетке и, кроме того, боли в горле, насморк, потерю обоняния и вкуса, конъюнктивит [4, с.500].

Согласно существующим клиническим рекомендациям, COVID-19 может проявляться как ОРВИ, если поражение затрагивает лишь верхние отделы респираторного тракта; при поражении нижних дыхательных путей может возникнуть пневмония с дыхательной недостаточностью или без нее, острый респираторный дистресс-синдром; в тяжелых и крайне тяжелых случаях возможны сепсис, инфекционно-токсический шок [5]. Одними из наиболее важных осложнений являются тромбозы и тромбозмболии.

В зависимости от выраженности проявлений выделяют легкую, среднетяжелую, тяжелую и крайне тяжелую форму заболевания, каждая из которых имеет свои признаки и критерии.

Легкое течение инфекции характеризуется лихорадкой с преимущественно субфебрильными значениями температуры тела, сухим кашлем, общей слабостью и утомляемостью, болями в горле и отсутствием в клинической картине критериев форм средней и тяжелой степеней тяжести [5].

При среднетяжелом течении COVID-19 температура тела повышается до фебрильных значений. Частота дыхательных движений превышает 22 в минуту, отмечается одышка при физических нагрузках. При обследовании, в том числе по данным КТ, выявляются признаки пневмонии. Сатурация кислорода составляет менее 95%, С-реактивный белок сыворотки крови как маркер воспалительных изменений составляет более 10 мг/л [5].

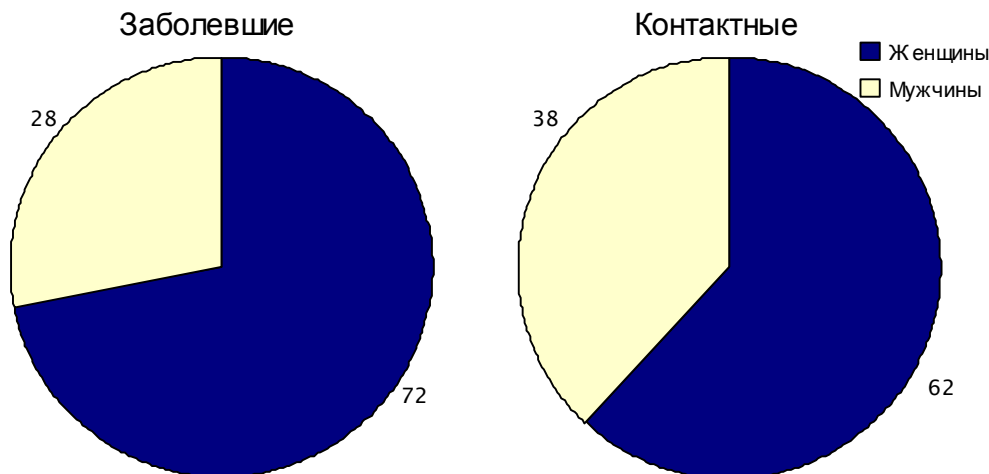


Рис. 3. Половая структура больных легкой формой COVID-19 и контактных лиц

В случае тяжелого течения инфекции частота дыхательных движений достигает 30 в минуту и более. Сатурация кислорода снижается до 93% при парциальном давлении кислорода 300 мм рт. ст. Признаки пневмонии прогрессируют: распространенность изменений в легких возрастает более чем на 25%, возникают симптомы других патологических состояний. Значительно страдает общее состояние, снижается уровень сознания, наблюдается ажитация. При тяжелой форме заболевания нередко регистрируется нестабильная гемодинамика со значениями систолического артериального давления менее 90 мм рт.ст. или диастолического артериального давления менее 60 мм рт.ст., с уменьшением диуреза менее 20 мл/час. В биохимическом анализе крови значение лактата артериальной крови превышает 2 ммоль/л. При оценке по шкале ранней тревоги quick SOFA полученное значение составляет более 2 баллов [5].

При крайне тяжелом течении COVID-19 отмечаются признаки острой дыхательной недостаточности, диктующие необходимость инвазивной вентиляции легких, а также инфекционно-токсический шок и симптомы полиорганной недостаточности [5].

Все клинические проявления, обнаруженные в ходе исследования, а также их частота укладываются в клиническую картину легкой формы исследуемого заболевания, в то же время незначительная частота встречаемости болей в области лопаток, затруднения отхождения мокроты и одышки указывает на легкую степень тяжести и отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

У большинства пациентов исследуемой группы — с легким течением инфекции — нет признаков лишнего веса, что косвенно подтверждает информацию об избыточной массе тела как факторе риска тяжелого течения COVID-19. Действительно, исследования показывают, что наличие ожирения любой степени выраженности ассоциируется с более чем трехкратным увеличением риска тяжелого течения COVID-19 и десятикратным увеличением риска смерти [6, с.5].

Кроме того, говоря об ожирении как факторе риска тяжелого течения инфекции, нельзя не вспомнить о метаболическом синдроме, одним из проявлений которого является гипергликемия и нарушение

толерантности к глюкозе. Данные последних исследований позволяют предположить, что гипергликемия является лучшим предиктором рентгенографической тяжести COVID-19 [7, с.5]. Повышение уровня гликированного гемоглобина связано с увеличением риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. При этом значение уровня гликированного гемоглобина, в особенности у людей с сахарным диабетом, рассматривается и как независимый фактор риска летального исхода при коронавирусной инфекции, и как фактор, ассоциированный с воспалением и гиперкоагуляцией, в свою очередь повышающими потенциальную возможность летального исхода [7, с.8].

Выявленная возрастная структура дополняет данные, полученные при изучении тяжелых форм коронавирусной инфекции. Как говорят материалы исследований, частота тяжелого течения инфекции среди молодых лиц значительно ниже, в то время как лица старшего возраста чаще болеют в тяжелой форме. Пациенты старше 60 лет признаются самым уязвимым контингентом с точки зрения тяжести течения COVID-19 и риска летального исхода. При этом легкая и среднетяжелая формы встречаются наиболее часто, преимущественно в возрасте 19-39 и 40-59 лет [8, с.29], что в целом совпадает с полученными нами данными. Кроме того, значительное число контактных лиц и больных легкой формой COVID-19 в этой возрастной группе обусловлено также их большей мобильностью и, соответственно, большей возможностью инфицирования.

Преобладание женщин среди пациентов с легкой формой заболевания тоже имеет под собой основу [8, с.30]. В недавнем исследовании установлено, что лица мужского и женского пола имеют различия в иммунных реакциях на SARS-CoV-2. У мужчин возможна сниженная регуляция специфичных для В-клеток транскриптов, пониженная регуляция NK-активирующего рецептора и повышенная регуляция нескольких ингибиторов передачи сигналов [9]. Измененная регуляция В-клеточных маркеров свидетельствует о различиях в составе лимфоцитов или их распространенности у мужчин. Кроме того, снижение активирующих NK-клетки рецепторов и усиление регуляции негативных регуляторов иммунной эффек-

торной функции и, как следствие, дросселирование эффекторной функции согласуется с более тяжелым течением COVID-19 у мужчин [6]. Статистически такое предположение подкрепляется данными, полученными при анализе показателей во Франции, Швейцарии и Италии, показавшими большее число госпитализаций с тяжелыми респираторными заболеваниями после инфекции SARS-CoV2 среди мужчин, а также 3-4-кратное превышение госпитализации мужчин в отделения интенсивной терапии по сравнению с женщинами [10, с.8].

Выводы

Таким образом, наиболее частыми жалобами при легкой форме COVID-19 являются субфебрильная температура, кашель, общая слабость, потеря обоняния и потеря вкуса, насморк, боль в горле. Большинство пациентов не имеют избыточной массы тела, что подтверждает ее роль как фактора развития тяжелых форм заболевания. Среди контактных лиц и больных легкой формой COVID-19 преобладают лица среднего возраста, что, вероятнее всего, связано с более частым развитием тяжелых форм у лиц пожилого возраста и большей мобильностью лиц среднего возраста, и женского пола, что предположительно объясняется различием в регуляции В-клеточных маркеров и количестве НК-активирующих рецепторов у мужчин и женщин, лежащим в основе более тяжелого течения COVID-19 у мужчин.

1. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020 // China CDC Weekly, 2020. Vol.2(8). P.113-122.
2. Li J., Wang X., Chen J. et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5(7). P.825-830. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
3. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S. et al. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in COVID-19 // N Engl J Med. 2020. Vol.382. Article number: e102. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
4. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol.395(10223). P.497-506.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 10 от 08.02.2021). М.: МЗ РФ, 2021. 260 с.
6. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г. и др. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями // Русский медицинский журнал. 2020. №11. С.4-8.
7. Xiaoting Lu, Zhenhai Cui, Feng Pan et al. Glycemic status affects the severity of coronavirus disease 2019 in patients with diabetes mellitus: an observational study of CT radiological manifestations using an artificial intelligence algorithm // Acta Diabetol. 2021. Vol.58(5). P.575-586. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01654-x>
8. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве // Проблемы особо

опасных инфекций. 2020. Т.3. С.27-35. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>

9. Lieberman N.A.P., Peddu V., Xie H. et al. In vivo antiviral host transcriptional response to SARS-CoV-2 by viral load, sex, and age // PLoS Biol. 2020. Vol.18(9). Article number: e3000849. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000849>
10. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. Т.1. С.6-13. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>

References

1. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly, 2020, vol. 2(8), pp. 113–122.
2. Li J., Wang X., Chen J., et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol., 2020, vol. 5(7), pp. 825–830. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
3. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., et al. Cardiovascular disease, drug therapy and mortality in COVID-19. N. Engl. J. Med., 2020, vol. 382, art. no. e102. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
4. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 2020, vol. 395(10223), pp. 497–506.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 10 от 08.02.2021) [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (version 10 dated 08.02.2021)]. Moscow, MZ RF [Ministry of Health of the Russian Federation], 2021. 260 p. (In Russ.)
6. Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Bakulin I.G. Osobennosti techeniya i faktory neblagopriyatnogo prognoza koronavirusnoy infektsii COVID-19 u pa-tsientov s immunovospalitel'nymi zabolovaniyami [Peculiarities of the course and factors of unfavorable prognosis of coronavirus infection COVID-19 in patients with immunoinflammatory diseases]. Russkiy meditsinskiy zhurnal — Russian Medical Journal, 2020, no. 11, pp. 4–8.
7. Xiaoting Lu, Zhenhai Cui, Feng Pan, et al. Glycemic status affects the severity of coronavirus disease 2019 in patients with diabetes mellitus: an observational study of CT radiological manifestations using an artificial intelligence algorithm. Acta Diabetol., 2021, vol. 58(5), pp. 575–586. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01654-x>
8. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A. Gen-derno-vozrastnaya kharakteristika patsiyentov s COVID-19 na raznykh etapakh epidemii v Moskve [Gender and age characteristics of patients with COVID-19 at different stages of the epidemic in Moscow]. Problemy osobo opasnykh infektsiy — Problems of especially dangerous infections, 2020, vol.3, pp.27-35. doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
9. Lieberman N.A.P., Peddu V., Xie H., et al. In vivo antiviral host transcriptional response to SARS-CoV-2 by viral load, sex, and age. PLoS Biol., 2020, vol. 18(9), art. no. e3000849. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000849>
10. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolenskiy V.Yu. Epidemiologicheskiye osobennosti novoy koronavi-rusnoy infektsii (COVID-19). Soobshcheniye 1: Modeli realizatsii profilakticheskikh i protivoepidemicheskikh meropriyatiy [Epidemiological features of the new coronavirus infection (COVID-19). Message 1: Models for the implementation of preventive and anti-epidemic measures]. Problemy osobo opasnykh infektsiy — Problems of especially dangerous infections, 2020, vol. 1, pp. 6–13. doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 В МУНИЦИПАЛЬНОЙ МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

А.П.Уханов***, Д.В.Захаров***, Д.В.Кочетыгов*, С.А.Жилин***, С.В.Большаков*, К.Д.Муминов*,
Ю.А.Асельдеров*

REMODELING OF THE SURGICAL SERVICE AND FEATURES OF THE MANAGEMENT OF SURGICAL PATIENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC IN THE MUNICIPAL MULTIDISCIPLINARY CLINICAL HOSPITAL

A.P.Ukhanov***, D.V.Zakharov***, D.V.Kochetygov*, S.A.Zhilin***, S.V.Bolshakov*, K.D.Muminov*,
Yu.A.Aselderov*

*Центральная городская клиническая больница, Великий Новгород, ukhanov1953@mail.ru

**Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого

Проведение оперативных вмешательств в период пандемии требует учета целого ряда специфических факторов, затрагивающих выполнение операций как больным коронавирусной инфекцией, так и условно «чистым» пациентам. Проведен анализ лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в Центральной городской клинической больнице Великого Новгорода за период с 2017 по 2021 гг. и отдельно изучены результаты лечения 4455 больных с «острым животом», в том числе 267 пациентов с COVID-19 в период пандемии 2020-2021 гг. Рассмотрены вопросы маршрутизации и отбора больных, нуждающихся в выполнении экстренных и плановых операций, принципы функционирования хирургического и операционного отделений, особенности обеспечения безопасности персонала при операциях у инфицированных больных, выбор приоритетного вмешательства для оперативного лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

Ключевые слова: экстренная хирургическая помощь, абдоминальная хирургия, лапароскопическая хирургия, пандемия COVID-19

Для цитирования: Уханов А.П., Захаров Д.В., Кочетыгов Д.В., Жилин С.А., Большаков С.В., Муминов К.Д., Асельдеров Ю.А. Ремоделирование хирургической службы и особенности ведения хирургических больных в период пандемии COVID-19 в муниципальной многопрофильной клинической больнице // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.98-102. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).98-102](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).98-102)

Conducting surgical interventions during a pandemic requires taking into account a number of specific factors affecting the performance of operations both in patients with coronavirus infection and conditionally "clean" patients. An analysis was made of the treatment of patients with acute surgical diseases of the abdominal cavity in the Central City Clinical Hospital of Veliky Novgorod for the period from 2017 to 2021, and the results of treatment of 4455 patients with "acute abdomen", including 267 patients with COVID-19 during the pandemic 2020-2021, were separately studied. 2021 The issues of routing and selection of patients in need of emergency and planned operations, the principles of functioning of the surgical department, the operating room, the features of ensuring the safety of personnel during operations in infected patients, the choice of priority intervention for the surgical treatment of patients with acute surgical diseases of the abdominal organs are considered.

Keywords: emergency surgical care, abdominal surgery, laparoscopic surgery, COVID-19 pandemic

For citation: Ukhanov A.P., Zakharov D.V., Kochetygov D.V., Zhilin S.A., Bolshakov S.V., Muminov K.D., Aselderov Yu.A. Remodeling of the surgical service and features of the management of surgical patients during the COVID-19 pandemic in the municipal multidisciplinary clinical hospital // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.98-102. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).98-102](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).98-102)

Введение

Пандемия COVID-19 (от англ. *coronavirus disease*) признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) самой крупной вспышкой атипичной вирусной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV, которая ведет к возникновению тяжелого остро-

го респираторного синдрома. О начале пандемии ВОЗ было объявлено 11 марта 2020 г. [1]. Проблема организации хирургической помощи в условиях пандемии очень актуальна, поскольку высока вероятность заражения медицинского персонала при выполнении хирургических вмешательств у пациентов с COVID-19 без соблюдения соответствующих мер защиты

персонала [2,3]. Стало очевидным, что проведение оперативных вмешательств в период пандемии требует учета целого ряда специфических факторов, затрагивающих выполнение операций как больным коронавирусной инфекцией, так и условно «чистым» пациентам [4].

Несмотря на перепрофилирование стационаров, сокращение в ряде учреждений числа хирургических коек, уменьшение значительной части плановых оперативных вмешательств, говорить о снижении нагрузки на хирургические подразделения не приходится. При этом хирурги столкнулись с необходимостью проведения оперативных вмешательств как у больных без подозрения на коронавирусную инфекцию, но уже в условиях пандемии, так и у пациентов с возможным и подтвержденным инфицированием COVID-19 [5].

При организации оказания хирургической помощи в период пандемии COVID-19 следует решить ряд вопросов:

- маршрутизация и отбор больных, нуждающихся в выполнении экстренных и плановых операций, принципы функционирования хирургического и операционного отделений,

- особенности обеспечения безопасности персонала при операциях у инфицированных больных,

- выбор приоритетного вмешательства для оперативного лечения больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости.

Рассмотрим данные вопросы подробнее.

Принципы организации деятельности хирургической службы в муниципальной многопрофильной больнице в условиях пандемии COVID-19

Центральная городская клиническая больница (ЦГКБ) является многопрофильным межрайонным центром, оказывающим помощь жителям Великого Новгорода (население 223 000 человек) и восьми прикрепленных районов (161 000 человек). Общее количество обслуживаемого населения — 384 000 человек. ЦГКБ является стационаром 2-го уровня и оказывает медицинскую помощь по специальностям: хирургия, гнойная хирургия, травматология и ортопедия, гинекология, отоларингология, офтальмология, терапия, неврология, кардиология.

До 2020 г. хирургическая помощь оказывалась в двух хирургических стационарах, специализирующихся на оказании экстренной и плановой помощи. В течение последних 5 лет отмечался постоянный рост числа пролеченных больных и количества проведенных операций. Силами двух хирургических отделений общим количеством 95 коек ежегодно выполнялось порядка 2 тысяч операций и пролечивалось более 3 тысяч больных. В 2019 г. был поставлен своеобразный максимум. Число пролеченных больных вплотную приблизилось к 4 тысячам, с показателями оперативной активности 60,8 %, общей летальности 2,8% и послеоперационная летальность 3,6% (рис.1).



Рис.1. Динамика госпитализированных и оперированных больных в ЦГКБ в 2017-2021 гг.

В 2020 г. в связи с развитием пандемии новой коронавирусной инфекции COVID -19 произошла реорганизация хирургической службы. В связи с открытием на базе клиники №2 госпиталя для лечения больных с коронавирусной инфекцией отделение плановой хирургии было закрыто, и вся хирургическая стационарная помощь была перемещена в клинику №1.

При оказании медицинской помощи в новых условиях возник ряд проблем, в частности высокая опасность внутрибольничного инфицирования, снижение числа общехирургических и реанимационных коек, перераспределение потока больных с увеличением числа пациентов, требующих неотложного оперативного лечения, в том числе и из прикрепленных районов области, необходимость оказания экстренной хирургической помощи пациентам с COVID-19.

В настоящее время мы имеем 2 типа больных при поступлении в хирургический стационар: обычные хирургические пациенты, которые требуют традиционного подхода, и больные с острой хирургической патологией и коронавирусной инфекцией, когда могут быть общие осложнения, требующие как хирургического, так и терапевтического вмешательства (спонтанные гематомы, острая абдоминальная патология, тромбоэмболические осложнения, осложнения со стороны легочной и сердечно сосудистой систем и др.).

Помощь в нашем стационаре 2-го уровня оказывается по двум направлениям. Если у пациента имеется травма, гинекологическая, ЛОР, общая и гнойная хирургическая патологии, то помощь оказывается специалистами данной больницы. При выявлении патологии, требующей оперативного вмешательства, вызывалась подготовленная бригада специалистов по санитарной авиации из областной клинической больницы, и помощь больному оказывалась фактически как в стационаре третьего уровня.

В соответствии с требованиями Роспотребнадзора территория клиники №1 была разбита на 3 зоны: обсервационно-диагностическая зона, красная зона (больные с лабораторно подтвержденным мазком на COVID-19, требующие стационарного лечения) и зеленая зона (отрицательный мазок на COVID-19). Все зоны строго разделены между собой шлюзами-

санпропускниками для предотвращения распространения инфекции среди больных и медперсонала. Если возникали случаи лабораторного выявления COVID-19 в зеленой зоне, то больного немедленно переводили в красную зону.

Для уменьшения риска распространения коронавирусной инфекции была подготовлена диагностическая бригада. Для осмотра больных бригаде создавали специальный временный коридор, когда им приходилось осматривать пациента. Чтобы работа шла более продуктивно, с наименьшими затратами времени на поиски медицинской документации, истории ковид-больных выделяются особыми маркерами.

Материалы и методы

В 2020 г. пролечено 2277 больных, из них 132 пациента с COVID-19 (5,7%), в 2021 г. — 2178 больных, из них 135 — с COVID-19 (6%). Следует отметить следующую особенность госпитализации больных. Около 6% больных, не имевших симптоматики коронавирусной инфекции и поступающих с клиникой острого хирургического заболевания органов брюшной полости, впоследствии оказывались ковидинфицированными, что требовало перевода их в отделения красной зоны.

Во время первой волны пандемии 84% сотрудников хирургического отделения переболели COVID-19, что вызывало постоянный кадровый дефицит, и для решения этой проблемы были введены еще две ставки врачей для оказания экстренной хирургической помощи, которые были укомплектованы за счет врачей-стажеров, проходящих обучение в клинической ординатуре по хирургии. Для предотвращения внутрибольничного инфицирования производилась сортировка больных в приемном покое, создание обсервационных отделений, разделение потоков больных. Всем больным проводился забор биоматериала для ПЦР-исследования РНК SARS-CoV2.

В последующем по мере роста числа больных коронавирусом с ноября 2020 г. общехирургическая помощь оказывалась на 40 койках, по 10 коек были перепрофилированы для лечения гинекологических и ЛОР-больных.

Еще одной особенностью работы хирургического стационара явилось увеличение числа больных, требующих неотложного хирургического лечения из-за невозможности оказания хирургической помощи в стационарах первого уровня, а именно прикрепленных к ЦГКБ 8 центральных районных больниц. Причинами явились карантинные мероприятия с закрытием хирургических отделений при выявлении пациентов с COVID-19, снижение объемов хирургической помощи на 31%, прежде всего, с острой хирургической патологией (ОХП) за счет плохой обеспеченности кадрами хирургов и анестезиологов. Оперативная активность при ОХП сократилась с 50 до 28% (рис.2).

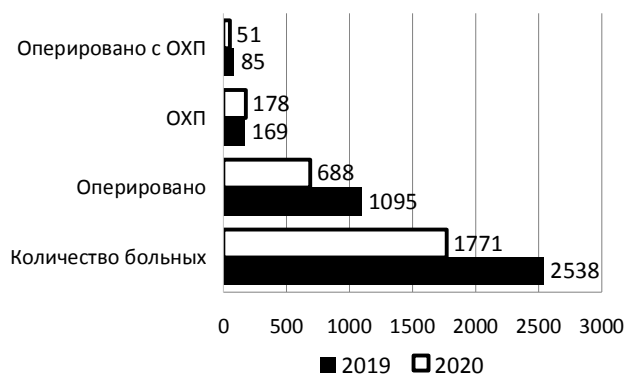


Рис.2. Снижение объемов оказания хирургической помощи в 8 прикрепленных к ЦГКБ центральных районных больницах

Результаты и их обсуждение

В условиях постоянно растущей оперативной нагрузки и дефицита коечного фонда решением проблемы эффективного качества хирургической помощи явилась организация работы по принципу ускоренной реабилитации больных. Это стало возможно за счет увеличения оперативной активности и резкого сокращения периода пребывания больного в стационаре. Базисом этой концепции явилось более широкое использование малоинвазивной хирургии. При этом операцию старались выполнять в максимально сжатые от момента поступления в стационар сроки. После операции при отсутствии осложнений использовали раннюю возможность пребывания пациента в домашних условиях. В среднем от момента поступления и до операции проходило 8,6 ч. Перераспределение потоков больных из стационаров 1-го уровня привело к беспрецедентной оперативной активности, достигшей 78%. В 2021 г. отмечен самый короткий койко-день (рис.3).



Рис.3. Показатели оперативной активности и среднего периода пребывания в стационаре в 2018-2021 гг.

Приоритетное использование миниинвазивных технологий (МИТ) при лечении острых абдоминальных заболеваний позволило до минимума сократить сроки стационарного пребывания больных. При остром аппендиците лапароскопию использовали при всех формах воспаления червеобразного отростка, и в настоящее время в ЦГКБ открытый метод применяется только в 1% случаев, что практически полностью исключает аппендэктомию при отсутствии воспаления в червеобразном отростке. Одним из преимуществ

ществ использования малоинвазивных технологий лечения острого аппендицита является сокращение периода пребывания больного в стационаре, который в течение последних двух лет пандемии снизился в 1,6 раза (5,3 и 8,6 койко-дней соответственно).

Больные острым холециститом в эпоху коронавирусной инфекции стали основным контингентом среди пациентов, поступающих в хирургический стационар для оказания экстренной помощи, при этом использование лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) является в настоящее время приоритетным направлением. Так, в течение последних двух лет пандемии COVID-19 ЛХЭ использовалась в подавляющем числе случаев (733 из 738 больных, или 99,3%), в то время как открытые вмешательства составили лишь 0,7% (5 пациентов).

Значительные изменения в последние годы претерпела и тактика ведения больных острым панкреатитом. Если ранее при оперативном лечении использовались лапаротомии, частота которых в 3,5 раза превышала долю миниинвазивных технологий, то в течение последних лет количество лапаротомий уменьшилось в 4 раза, а миниинвазивные вмешательства, в частности лапароскопия и пунктирно-дренирующие процедуры под контролем УЗИ, в 2020-2021 гг. стали применяться в 1,8 раза чаще.

За последние 2 года в период пандемии COVID-19 серьезные изменения произошли в организации лечебно-профилактической работы у больных с грыжами брюшной стенки. Резкое сокращение количества плановых хирургических операций привело к существенному увеличению числа ущемленных грыж. Они вышли на третью строчку в частоте ургентной патологии живота, потеснив острый панкреатит. Послеоперационная летальность при ущемленных грыжах за период наблюдения была в пределах 2,8% и не отличалась от общероссийского показателя. При этом не наблюдалось летальных исходов после выполнения лапароскопических вмешательств [6].

Следует отметить, что лапароскопическая герниопластика в эпоху COVID-19 стала преобладающим методом в лечении ущемленных паховых и бедренных грыж в нашей клинике, что позволило резко сократить послеоперационный койко-день и до минимума свести возможность госпитального инфицирования COVID-19 у этой категории больных.

Еще один аспект использования малоинвазивных технологий — это лапароскопическое ушивание перфоративных язв, которое проведено у 142 (70,6%) из 201 больных. Послеоперационная летальность при лапароскопическом ушивании перфоративной язвы в период 2017-2021 гг. составила 1,4% (2 из 142 оперированных) и была значительно ниже, чем при открытых вмешательствах, при этом в период двухлетней пандемии COVID-19 послеоперационной летальности при перфоративных гастродуоденальных язвах не отмечено.

Следует отметить значительное увеличение МИТ в хирургическом лечении острой кишечной непроходимости. Лапароскопическое рассечение спаек применялось у 102 из 277 больных, или 36,8%, и более чем в 9,3 раза превысило количество аналогичных

вмешательств в предыдущий период до пандемии COVID-19 (11 из 249 больных, или 4%).

Язвенные желудочно-кишечные кровотечения (ЯЖКК) занимают четвертое место в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, и за анализируемый период отмечена тенденция к их снижению (620 и 558 больных соответственно). Одним из путей снижения неблагоприятных показателей при ЯЖКК является более широкое и, самое главное, качественное использование эндоскопического гемостаза. Оснащение нашей клиники современной эндоскопической аппаратурой позволило в этом году впервые за долгое время избежать летальных исходов после операций по поводу ЯЖКК, так как эндоскопическая служба эффективно использовала различные методы комбинированного эндогемостаза, позволив резко снизить количество экстренных операций при ЯЖКК на высоте кровотечения.

В целом, удельный вес миниинвазивных вмешательств в экстренной хирургии органов брюшной полости достиг 80%, и распределение их доли при различных видах «острого живота» в сравнении с общероссийскими показателями приведено на рис.4.

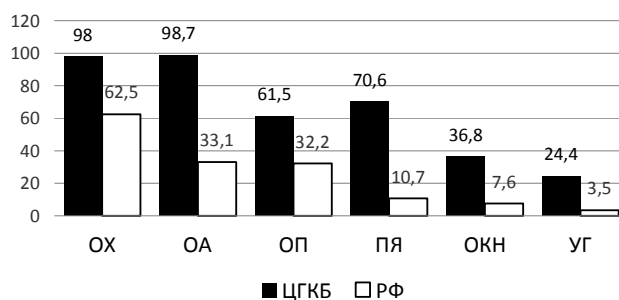


Рис.4. Удельный вес миниинвазивных вмешательств (%) при различных видах острой хирургической патологии. ОХ — острый холецистит, ОА — острый аппендицит, ОП — острый панкреатит, ПЯ — прободная язва, ОКН — острая кишечная непроходимость, УГ — ущемленная грыжа

Интегральным показателем качества работы хирургической службы является показатель послеоперационной летальности. Следует отметить, что в период пандемии COVID-19 отмечено уменьшение этого показателя (рис.5).

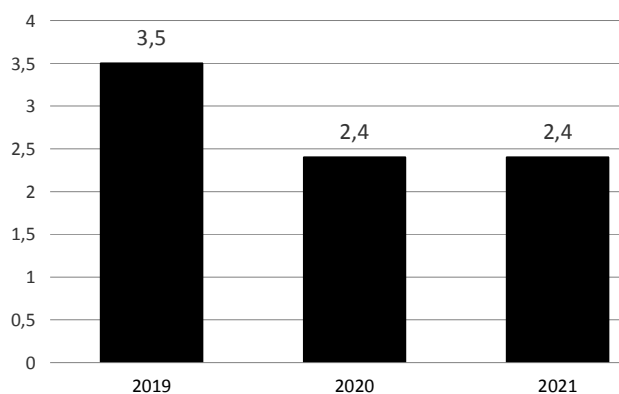


Рис.5. Динамика послеоперационной летальности в период 2019-2021 гг.

Мы считаем, что данная тенденция обусловлена отсутствием задержки с госпитализацией больных с острой хирургической патологией из стационаров I-го уровня, тщательным соблюдением порядков и стандартов диагностики и лечения больных с приоритетным использованием малоинвазивных технологий на этапе городского многопрофильного стационара ЦГКБ.

Выводы

Показания к экстренной операции у больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости при пандемии COVID-19 не отличаются от показаний, применяемых в доковидную эпоху.

При принятии решения о хирургическом лечении пациентов с подозрением на COVID-19, а также при дифференциальной диагностике COVID-19 с другими видами пневмонии перед хирургическим вмешательством следует использовать весь арсенал малоинвазивных средств, и если COVID-19 не может быть полностью исключен, а хирургическое лечение абсолютно показано, необходимо обеспечить самый высокий уровень защиты для хирургического, медицинского и анестезиологического персонала.

Использование малоинвазивных технологий является приоритетным трендом в оказании экстренной помощи данному контингенту больных, однако во время операции использование электрокоагуляторов и ультразвукового скальпеля должно быть ограничено (или снижена мощность) в максимальной степени, чтобы уменьшить риск аэрозольного рассеивания вирусов, особенно когда средства защиты недостаточны.

Бригада хирургов, анестезиологов, медсестер, операционных сестер должна быть обеспечена полным набором средств индивидуальной защиты. Число хирургов, анестезиологов, медсестер должно быть ограничено до минимума, необходимого для выполнения операции.

Послеоперационное ведение, проведение инфузионно-трансфузионной терапии, перевязки у больных COVID 19, перенесших хирургическое вмешательство, должны проводиться в специально выделенных отделениях красной зоны, при этом данные пациенты нуждаются в более частых послеоперационных осмотрах и контроле.

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 6 от 28.04.2020) [Электронный ре-

2. Cocolini F., Perrone G., Chiarugi M. et al. Surgery in COVID-19 patients: operational directives // World Journal of Emergency Surgery. 2020. Vol.15 (1). Article number: 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00307-2>
3. Pryor A. Sages and eases recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis [Электронный ресурс]. URL: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>
4. Накатис Я.С., Ратников В.А., Кащенко В.А. и др. Организация хирургической помощи в многопрофильном стационаре в условиях пандемии COVID-19 // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. Т.4(22). С.101-105. DOI: <https://doi.org/10.47183/mes.2020.015>
5. Федоров А.В., Курганов И.А., Емельянов С.И. Хирургические операции в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (Covid-19) // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2020. Т.9. С.92-101. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202009192>
6. Ревиниши А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации // Хирургия. Журнал имени Н.И.Пирогова. 2019. Т.3. С.88-97. DOI: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>

References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации (версия 6 от 28.04.2020) [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines (version 6 of 28.04.2020)]. Available at: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID_U_v6.pdf
2. Cocolini F., Perrone G., Chiarugi M., Di Marzo F., Luca Ansaloni, Scandroglio I., et al. Surgery in COVID-19 Patients: Operational Directives. World Journal of Emergency Surgery, 2020, vol. 15(1), art. no. 25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00307-2>
3. Pryor A. Sages and eases recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. 2020 March 29. Available at: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>
4. Nakatis Ya.A., Ratnikov V.A., Kashchenko V.A., Lodygin A.V., Mitsinskaya A.I., Mitsinskii M.A., Akhmetov A.D. Organizatsiya khirurgicheskoy pomoshchi v mnogoprofil'nom statsionare v usloviyakh pandemii COVID-19 [Surgical care arrangement at the general hospital during the COVID-19 pandemic]. Meditsina ekstremal'nykh situatsiy — Extreme Medicine, 2020, vol. 4(20), pp. 101–105. doi: <https://doi.org/10.47183/mes.2020.015>
5. Fedorov A.V., Kurganov I.A., Emelyanov S.I. Khirurgicheskiye operatsii v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infektsii (Covid-19) [Surgical care during the new coronavirus (Covid-19) pandemic]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova — Pirogov Russian Journal of Surgery, 2020, vol. 9, pp. 92–101. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202009192>
6. Revishvili A.SH., Fedorov A.V., Sazhin V.P., Olovyanney V.Ye. Sostoyaniye ekstremnoy khirurgicheskoy po-moshchi v Rossiyskoy Federatsii [Emergency surgery in Russian Federation]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova — Pirogov Russian Journal of Surgery, 2019, vol. 3, pp. 88–97. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201903188>

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА



УДК 616-035.9:616-08-035

DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).103-106](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).103-106)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ — ИНГИБИТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

С.Е.Калач*, А.С.Денисенко, М.Е.Рисс, И.В.Щелочкова, В.Э.Исаков, И.А.Степин, Г.Р.Чепцов

EXPERIENCE WITH THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES, INTERLEUKIN-6 INHIBITORS, IN PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION OF MEDIUM DEGREE OF SEVERITY

S.E.Kalach*, A.S.Denisenko, M.E.Riss, I.V.Shchelochkova, V.E.Isakov, I.A.Stepin, G.R.Cheptsov

*Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, dsstasy-98@yandex.ru***Новгородская областная инфекционная больница, infbol2006@mail.ru*

В связи с появлением новых, более агрессивных штаммов SARS-CoV-2, особое значение приобретают исследования, направленные на создание наиболее эффективных стратегий применения препаратов, уже зарекомендовавших себя при лечении COVID-19 и зарегистрированных для использования при тяжелых формах этого заболевания. Целью данной работы стал анализ опыта применения моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у взрослых пациентов со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции. Согласно полученным результатам, у большинства пациентов со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции с угрозой утяжеления состояния назначение моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 оказалось эффективным в отношении предотвращения перехода в тяжелую форму. Препаратами, используемыми в подобной клинической ситуации, стали олокизумаб (артлегия) и левилимаб (илсира). Третий препарат, изучавшийся в данном исследовании — тоцилизумаб (актемра) — применялся лишь при тяжелых формах заболевания и при ухудшении состояния, несмотря на введение олокизумаба. Результаты исследования показывают фактическую возможность применения моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 с целью предотвращения перехода в тяжелую форму и доказывают необходимость дальнейших исследований для обоснования данного подхода.

Ключевые слова: COVID-19, среднетяжелые и тяжелые формы, моноклональные антитела — ингибиторы интерлейкина-6, олокизумаб, левилимаб, тоцилизумаб

Для цитирования: Калач С.Е., Денисенко А.С., Рисс М.Е., Щелочкова И.В., Исаков В.Э., Степин И.А., Чепцов Г.Р. Опыт применения моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №2(127). С.103-106. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).103-106](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).103-106)

In connection with the emergence of new, more aggressive strains of SARS-CoV-2, research aimed at creating the most effective strategies for the use of drugs that have already proven themselves in the treatment of COVID-19 and are registered for use in severe forms of this disease is of particular importance. The aim of this study was to analyze the experience of using monoclonal antibodies, interleukin-6 inhibitors, in adult patients with a moderate form of the new coronavirus infection. According to the results obtained, in the majority of patients with a moderate form of the new coronavirus infection with a threat of deterioration of the condition, the administration of monoclonal antibodies, interleukin-6 inhibitors, was effective in preventing the transition to a severe form. The drugs used in such clinical situations were olokizumab (artlegia) and levilimab (ilsira). The third drug studied in this research, tocilizumab (actemra), was used only for severe cases and when the condition worsened despite the administration of olokizumab. The results of the study show the actual possibility of using monoclonal antibodies, interleukin-6 inhibitors, in patients with a moderate form of COVID-19 in order to prevent the transition to a severe form and prove the need for further research to justify this approach.

Keywords: COVID-19, moderate and severe forms, monoclonal antibodies — interleukin-6 inhibitors, olokizumab, levilimab, tocilizumab

For citation: Kalach S.E., Denisenko A.S., Riss M.E., Shchelochkova I.V., Isakov V.E., Stepin I.A., Cheptsov G.R. Experience with the use of monoclonal antibodies, interleukin-6 inhibitors, in patients with a new coronavirus infection of medium degree of severity // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №2(127). P.103-106. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2\(127\).103-106](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.2(127).103-106)

Введение

За время, прошедшее с начала пандемии COVID-19, ученые и представители практического направления медицины накопили значительный опыт в вопросах лечения этого заболевания. Известно, что в настоящее время в зависимости от тяжести симптомов уже разработаны алгоритмы терапии, которые позволяют достичь по возможности наиболее быстрой стабилизации состояния и клинического выздоровления. Тем не менее, вопросы применения отдельных групп препаратов по-прежнему нуждаются в дальнейшем исследовании, что связано не только и не столько с недостаточной изученностью механизмов их действия в организме, пораженном вирусом SARS-CoV-2, сколько появлением новых штаммов возбудителя, вызывающих формы заболевания, отличные от описанных ранее, и требующих постоянной коррекции подходов к лечению.

Так, в связи с появлением более агрессивных штаммов возбудителя новой коронавирусной инфекции изменились взгляды исследователей и клиницистов на стратегию применения так называемых антицитокиновых препаратов, в первую очередь, моноклональных антител, действующих как ингибиторы интерлейкина-6 [1]. Если после получения первого опыта применения препаратов данной группы у пациентов с COVID-19 было рекомендовано в большей степени их применение у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции [2], то теперь в последних исследованиях либо не указывают тяжесть течения, оценивая лишь динамику развития клинических проявлений заболевания, либо одобряют назначение препаратов данной группы пациентам с формами средней тяжести и стремятся оценить результат их применения с точки зрения предотвращения (и притом быстрого предотвращения) утяжеления течения [3].

В связи с вышеизложенным, а также с учетом роли интерлейкина-6 в патогенезе среднетяжелых и тяжелых форм новой коронавирусной инфекции чрезвычайно актуальным представляется анализ опыта, накопленного в условиях одной клиники (т. е. в идентичных условиях) и оцениваемого не одновременно, а в течение нескольких месяцев.

Цель исследования: анализ опыта применения моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у взрослых пациентов со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции.

В задачи исследования входило:

1) сбор данных о частоте и результатах применения моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19;

2) анализ полученных данных и решение вопроса об эффективности и клинической обоснованности применения моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 у пациентов со среднетяжелыми формами новой коронавирусной инфекции с точки зрения предотвращения утяжеления течения заболевания;

3) оценка результатов в аспекте научной и практической значимости.

Материалы и методы

Исследование проводилось ретроспективно на базе второго взрослого отделения Новгородской областной инфекционной больницы с использованием медицинских карт стационарного больного. Согласие на обработку данных получено. Всего обследовано 370 пациентов с диагностированными среднетяжелыми и тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции. Были проанализированы следующие данные: листы назначений, данные осмотров, дневники наблюдений, выписные эпикризы.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ медицинских карт стационарного больного показал, что препараты, ингибирующие интерлейкин-6, были применены у 123 из 370 обследованных пациентов, что составляет 33,2%. Это были пациенты с тяжелым течением или со средней тяжестью течения COVID-19 с угрозой утяжеления состояния. В результате применения указанной группы препаратов в схеме лечения у 93 из указанных 123 человек (75,6%) удалось предотвратить переход заболевания в тяжелую форму. У 30 пациентов (24,4%) была определена тяжелая форма заболевания. Однако у 26 пациентов (21%) тяжелые формы заболевания были диагностированы до назначения ингибиторов интерлейкина-6, а после их применения наблюдалась выраженная положительная динамика с улучшением состояния уже в первые сутки после введения препарата; и только у 4 пациентов (3,3%) было отмечено прогрессирующее ухудшение состояния, потребовавшее последовательного назначения двух препаратов из анализируемой фармакологической группы (олокизумаб и тоцилизумаб). Более подробно, с отдельным подсчетом по каждому препарату или комбинации в зависимости от формы заболевания и клинической ситуации, результаты представлены в таблице.

Статистическая оценка результатов применения моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 в исследуемой группе пациентов

Форма заболевания	Применяемый препарат	Количество пациентов	
		абс.	отн.*
Средней тяжести, предотвращение тяжелой формы	Олокизумаб (артлегиа)	84	68,3%
	Левилимаб (илсира)	9	7,3%
Тяжелая форма, улучшение состояния	Олокизумаб (артлегиа)	16	13%
	Тоцилизумаб (актемра)	4	3,2%
	Левилимаб (илсира)	6	4,9%
Ухудшение состояния с развитием тяжелой формы, потребовавшее смены препарата	Олокизумаб (артлегиа), затем тоцилизумаб (актемра)	4	3,2%

* Процентное отношение было рассчитано по отношению к количеству пациентов, получавших моноклональные антитела — ингибиторы интерлейкина-6 (123 человека).

Среди 370 пациентов исследуемой группы не было зарегистрировано ни одного летального исхода. Среди 247 пациентов, не получавших препаратов моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6, у 6 человек (2,4%) отмечена тяжелая форма новой коронавирусной инфекции, у 241 чел. — средней тяжести.

Несмотря на то, что в настоящее время все три препарата, рассматриваемые в данном исследовании, относят к одной и той же фармакологической группе, в связи с недостаточной изученностью целесообразно рассматривать каждый из них в отдельности как оригинальный и уникальный.

Олокизумаб (артлегиа) является препаратом, изначально предложенным для терапии ревматоидного артрита. Для лечения новой коронавирусной инфекции он был впервые одобрен в Российской Федерации [1]. Согласно результатам нашего исследования, именно олокизумаб использовался чаще других. При этом применение данного препарата показало возможность не только облегчения клинических проявлений заболевания у больных с тяжелыми формами COVID-19, но и предотвращения утяжеления состояния при средней тяжести заболевания. Скорее всего, такой эффект обусловлен возможностью олокизумаба останавливать и даже предотвращать так называемый «цитокиновый шторм». Уже в декабре 2020 г. рядом авторов была предложена возможность использования препарата в качестве превентивной противовоспалительной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [3]. Настоящее исследование подтверждает эффективность олокизумаба в достижении этой цели. Однако именно при применении данного препарата в нашем исследовании были отмечены 4 случая, когда улучшения состояния не произошло, и на фоне дальнейшего утяжеления возникла необходимость назначения тоцилизумаба. Вероятнее всего, наличие подобных случаев является исключением, подтверждающим правило, и связано с большей распространенностью применения олокизумаба по сравнению с другими препаратами, рассматриваемыми в исследовании.

Тоцилизумаб можно назвать одним из самых противоречивых препаратов среди указанных в настоящем исследовании. С одной стороны, этому препарату посвящено достаточно много исследований с высокой степенью достоверности; с другой стороны — результаты этих исследований неоднозначны и противоречат друг другу. Это противоречие отмечается и при оценке выживаемости, и при сравнении сроков госпитализации, и при расчете последующего риска инвазивной вентиляции легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, получающих Тоцилизумаб [2;4]. В связи с такими противоречиями тоцилизумаб, как правило, рекомендуют для применения у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [4]. Опыт, описанный в настоящем исследовании, не противоречит этой рекомендации. Тоцилизумаб применялся всего у 8 пациентов: у 4 пациентов с тяжелой формой заболевания, и у 4 пациентов с утяжелением состояния, несмотря на введение олокизумаба (артлегии).

Левелимаб (илсира) — это лекарственный препарат, который разрабатывался для лечения рев-

матоидного артрита, а летом 2020 г. был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Принцип его действия заключается в том, что он связывается с альфа-субъединицей рецептора интерлейкина-6 и блокирует передачу сигнала этого цитокина в клетки [1]. В работе, опубликованной в 2021 г., показаны убедительные доказательства эффективности данного препарата у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции: в многоцентровом сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании было продемонстрировано устойчивое клиническое улучшение в данной группе пациентов [5]. Для левелимаба доказано преимущество его раннего введения [5]. Следовательно, описанное в настоящем исследовании можно учитывать как предположение о возможности применения данного препарата пациентам со среднетяжелыми формами новой коронавирусной инфекции с угрозой утяжеления состояния для предотвращения перехода в тяжелую форму.

Прежде чем сформулировать выводы, отметим, что на основании полученных результатов представляется целесообразным продолжить исследования в этом направлении, детально оценив лабораторные изменения, ассоциированные с получением пациентом препарата моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6, а также сроки госпитализации.

Выводы

Таким образом, треть исследованных пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами новой коронавирусной инфекции получала препараты моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6. У большей части этих пациентов удалось предотвратить развитие тяжелых форм заболевания, несмотря на угрозу утяжеления состояния. Среди пациентов с тяжелой формой заболевания у большинства пациентов применение ингибиторов интерлейкина-6 привело к улучшению состояния, и лишь в единичных случаях потребовалось введение другого препарата той же фармакологической группы для достижения эффекта.

Чаще всего в условиях Новгородской областной инфекционной больницы применялся олокизумаб (артлегиа). Этот препарат, реже — левелимаб (илсира), назначались, в том числе, пациентам со среднетяжелой формой заболевания при угрозе ухудшения состояния и показали свою эффективность в предотвращении перехода заболевания в тяжелую форму. Тоцилизумаб (актемра) применялся только при тяжелой форме заболевания, в том числе при ухудшении состояния несмотря на применение олокизумаба.

Поскольку применение моноклональных антител — ингибиторов интерлейкина-6 оказалось эффективным для предотвращения перехода из среднетяжелой в тяжелую форму COVID-19, приобретают смысл дальнейшие, более детальные и масштабные исследования в этом направлении, которые позволили бы с максимально возможной степенью убедительности обосновать применение олокизумаба и левелимаба как препаратов для предотвращения перехода в тяжелую форму COVID-19.

References

1. Kaplon H., Reichert J.M. Antibodies to watch in 2021 // MAbs. 2021. Vol.13(1). Article number: 1860476. DOI: <https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1860476>
2. Ghosn L., Chaimani A., Evrenoglou T. et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review // Cochrane Database Syst Rev. 2021. Vol.3(3). Article number: CD013881. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>
3. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у пациентов с COVID-19 // Терапевтический архив. 2020. Т.92(12). С.148-154. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.200522>
4. Richier Q., Plaçais L., Lacombe K., Hermine O. COVID-19: encore une place pour le tocilizumab? // La Revue de Médecine Interne. 2021. Vol.42. Issue 2. P.73-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.11.016>
5. Lomakin N.V. Bakirov B.A., Protsenko D.N. et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study // Inflamm Res. 2021. Vol.70(10-12). P.1233-1246. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>
1. Kaplon H., Reichert J.M. Antibodies to watch in 2021. MAbs, 2021, vol. 13(1), art. no. 1860476. doi: 10.1080/19420862.2020.1860476
2. Ghosn L., Chaimani A., Evrenoglou T., et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst. Rev., 2021, vol. 3(3), art. no. CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881
3. Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V., et al. Opyt primeneniya olokizumaba u patsiyentov s COVID-19 [Experience of olokizumab use in COVID-19 patients]. Terapevticheskiy arkhiv — Therapeutic Archive, 2020, vol. 92(12), pp. 148–154. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200522
4. Richier Q., Plaçais L., Lacombe K., Hermine O. COVID-19: Still a place for tocilizumab? Rev. Med. Interne., 2021, vol. 42, iss. 2, pp. 73–78. doi: 10.1016/j.revmed.2020.11.016 (In French)
5. Lomakin N.V. Bakirov B.A., Protsenko D.N., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. Inflamm. Res., 2021, vol. 70(10-12), pp. 1233–1246. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>