

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 3, 2021

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Управлением Роскомнадзора по Челябинской области Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953 от 20 мая 2013г.

Журнал входит в Перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Адрес редакции: 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24

Редакция и издательство журнала:
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»
тел.: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

При информационной поддержке:
Министерства здравоохранения Челябинской области
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Издательство:
Журнал отпечатан с оригинал-макетов в типографии Южно-Уральского Государственного гуманитарно-педагогического университета, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69

Номер подписан в печать 24.12.2021 г. Фактически 24.12.2021 г. Дата выхода 24.12.2021 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+
Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

Главный редактор:
Летяева О.И., д.м.н., доцент (Челябинск)
Заместитель главного редактора
Аклеев А.А., д.м.н.

Редакционный совет:
Долгушин И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Зиганшин О.Р., д.м.н., профессор (Челябинск)
Москвичева М.Г., д.м.н., профессор (Челябинск)
Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Осиков М.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:
Абрамовских О.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Арифов С.С., д.м.н., профессор (Узбекистан)
Балтабаев М.К., д.м.н., профессор (Киргизия)
Важенин А.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Васильев Ю.С., д.м.н. (Челябинск)
Гизингер О.А., д.б.н., профессор (Москва)
Долгушина В.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)

Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)
Казачков Е.Л., д.м.н., профессор (Челябинск)
Кохан М.М., д.м.н., профессор (Екатеринбург)
Латюшина Л.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Малова И.О., д.м.н., профессор (Иркутск)
Молочков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Охлопков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Привалов А.В., д.м.н., профессор (Челябинск)
Сергеева И.Г. д.м.н., профессор (Новосибирск)
Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
Хисматуллина З.Р., д.м.н., профессор (Уфа)
Шишкова Ю.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шаназаров Н.А., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шперлинг Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Юцковская Я.А., д.м.н., профессор (Москва)

Технические редакторы:
Семенова Н.В.
Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal № 3, 2021

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by the Department of Roskomnadzor for the Chelyabinsk Region of the Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Field of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage. Certificate of registration of the mass media PI no. TU74-00953 dated May 20, 2013.

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles Russian Ministry of Education and Science

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

Editorial board:
"THE SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL"
tel: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

With the information support:
The Ministry of health of the Chelyabinsk region
Of the "South Ural state medical University"

Publisher:
The magazine printed the original layouts in South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080 Room signed print on schedule 24.12.2021. In fact 24.12.2021. Release date 24.12.2021.
Distributed free of charge. Subscription index: II5518.

The reprint of materials is allowed only with the written permission of the editorial Board

16+

Circulation: 500 copies
Published at least 2 times a year

Editor in chief:
Letyaeva O. I., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Deputy editor in chief:
Aklev A.A.

Editorial Board:
Dolgushin I. I., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Ziganshin O. R., MD, Professor (Chelyabinsk)
Moskvicheva M. G., MD, Professor (Chelyabinsk)
Telesheva L. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Osikov M. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Members of the editorial Board:
Abramovskiy O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)
Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)

Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopov V. A., MD, Professor (Moscow)
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD, Professor (Novosibirsk)
Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa) Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk) Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:
Semenova N.V.
Frantseva O. V.

Содержание

Трапезникова Т.В., Писклакова Т.П., Губина В.О.

Вирусная инфекция Covid-19 как триггер отсроченной воспалительной реакции на ранее введенный дермальный филлер (клинический случай)-----4

Осиков М.В., Савчук К.С., Рябова Л.В.

Роль факталкина в атерогенезе у больных сахарным диабетом 2 типа ----- 10

Долгушин И.И., Генкель В.В., Савочкина А.Ю., Батурина И.Л., Никушкина К.В., Минасова А.А., Кузнецова А.С., Шапошник И.И.

Анализ диагностической значимости субпопуляций циркулирующих активированных Т-лимфоцитов и моноцитов

в отношении каротидного атеросклероза ----- 16

Коннов П.Е., Арсеньева А.А.

Эффективность и безопасность применения препарата липолив в комплексном лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами распространенного вульгарного псориаза-----28

Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Холопова А.Ю., Казачкова Э.А., Сычуглов Г.В., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н.

Акушерские, перинатальные исходы и состояние последов у женщин с новой коронавирусной инфекцией covid-19, манифестировавшей на сроке доношенной беременности -----35

Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Холопова А.Ю., Сычуглов Г.В., Шамаева Т.Н., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., Жовнирук П.А.

Беременность и роды у женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции Covid-19 в первом триместре гестации-----47

Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Холопова А.Ю., Сычуглов Г.В., Шамаева Т.Н., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., Ускова Н.С.

Особенности гемостаза у беременных женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции Covid-19 в третьем триместре гестации----- 60

Зотов С.О., Антонов В.Н., Осиков М.В., Игнатова Г.Л.

Роль факторов иммунной системы в патогенезе изменений гемостаза при новой коронавирусной инфекции Covid-19 -----75

Пешкова Д.А., Головнева Е.С., Чесноков А.А.

Особенности активации тучных клеток брыжейки при лазерном воздействии на переднюю брюшную стенку и тимус-----88

Осиков М.В., Давыдова Е.В., Кайгородцева Н.В., Бакеева А.Е.

Влияние озона на окислительную деструкцию белков в стенке кишки при экспериментальном колите----- 100

Ковалев М.А., Давыдова Е.В., Зурочка А.В., Лобанова М.В., Бакеева А.Е.

Влияние озонированного растительного масла на уровни провоспалительных цитокинов при хроническом отечно-полипозном ларингите----- 110

Требования к оформлению материалов ----- 118

Для ссылки: Трапезникова Т.В. Вирусная инфекция Covid-19 как триггер отсроченной воспалительной реакции на ранее введенный дермальный филлер (клинический случай)/ Трапезникова Т.В., Пискалова Т.П., Губина В.О. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 4-9.

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 КАК ТРИГГЕР ОТСРОЧЕННОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА РАНЕЕ ВВЕДЕННЫЙ ДЕРМАЛЬНЫЙ ФИЛЛЕР (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Трапезникова Т.В.¹, Пискалова Т.П.², Губина В.О.³

¹ ООО «Клиника «ЛИНЛАЙН»; 454080, г. Челябинск, ул. Карла Маркса 81, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский Государственный Университет» (Национальный Исследовательский Университет); 454080, г. Челябинск, проспект Ленина 76, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет»; 454080, г. Челябинск, ул. Воровского 64, Российская Федерация

COVID-19 VIRAL INFECTION AS A TRIGGER FOR A DELAYED INFLAMMATORY REACTION TO PREVIOUSLY INJECTED DERMAL FILLER (CASE REPORT)

Trapeznikova T.V., Pisklakova T. P., Gubina V. O.

¹ CLINIC LINLINE, 81, Karl Marks street, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation

² Federal state autonomous educational institution of higher education «South Ural State University» (National Research University) 76, Lenin prospect, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation

³ Federal state budget educational institution of higher education «South Ural State Medical University» 64, Vorovsky street, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Поздние или отдаленные осложнения после введения филлера возникают обычно спустя 2-3 месяца. При проведении контурной инъекционной пластики отсроченная воспалительная реакция встречается довольно редко (1-3% случаев). Целью настоящей работы является описание отсроченной воспалительной реакции, возникшей на месте введения филлера на фоне инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Представлен клинический случай отсроченной воспалительной реакции мягких тканей у женщины 30 лет, возникшей на месте введения филлера на основе гиалуроновой кислоты в пальпобромальную борозду и заболевшей COVID-19 через

12 недель после проведения процедуры. В правой подглазнично-скуловой области лица развился отек, эритема мягких тканей, болезненность. Лечение проводилось гиалуронидазой 3000 ЕД.

Обсуждение. Данный клинический случай продемонстрировал возможность возникновения на фоне вирусной инфекции, вызванной COVID-19, отсроченной воспалительной реакции у пациентов, получивших эстетическую коррекцию лица с помощью филлеров на основе гиалуроновой кислоты.

Заключение. Несмотря на то, что филлеры на основе гиалуроновой кислоты считаются безопасными, имеются сообщения об отсроченных воспалительных реакциях мягких тканей лица после введения дермальных филлеров на фоне новой вирусной инфекции COVID-19. Возможные механизмы развития осложнения и эффективные методы лечения не описаны, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: филлеры на основе гиалуроновой кислоты, инфекция COVID-19, отсроченная воспалительная реакция

SUMMARY

Relevance. Usually late or follow-up complications can occur 2-3 months later after filler injection. A delayed inflammatory reaction is quite rare in the case of injection contour plasty (1-3% of cases). This study aimed to describe a delayed inflammatory response that occurred at the site of filler injection in a patient with COVID-19 infection.

Materials and methods. A 30-year-old woman presented with a delayed inflammatory reaction of soft tissues after injection with hyaluronic acid filler into sulcus palpebromalaris who was infected with COVID-19 12 weeks after the procedure. She developed facial edema, soft tissue erythema, soreness in the right infraorbital-zygomatic region of the face. The patient was treated with 3000 units of hyaluronidase.

Discussion. This clinical case demonstrated the possibility of a delayed inflammatory reaction in patients who received facial aesthetic treatment with injectable hyaluronic acid fillers and were infected with COVID-19 afterward.

Conclusions. Although hyaluronic acid fillers are considered safe, there have been reports of delayed inflammations in the facial soft tissues following dermal fillers injections in the presence of a new COVID-19 viral infection. Possible mechanisms for the complications development and effective treatment methods have not been described, thus further research is required.

Keywords: hyaluronic acid fillers, COVID-19 infection, a delayed inflammatory reaction

ВВЕДЕНИЕ

В современных косметологических инъекционных методиках гиалуроновую кислоту относят к биологически инертным препаратам, так как она обнаружена в тканях млекопитающих. Созданные на ее основе субстанции для инъекционной контурной пластики считаются достаточно безопасными. Пациентами хорошо переносятся данные процедуры. Это позволяет косметологам широко внедрять эти методики для коррекции возрастных изменений кожи лица. Редкие осложнения после контурной инъекционной пластики препаратами на основе гиалуроновой кислоты можно разделить на две группы: ранние и поздние [1]. Поздние или отдаленные осложнения возникают обычно спустя 2-3 месяца после вмешательства. Отсроченная воспалительная реакция довольно редко встречается при проведении

контурной инъекционной пластики (1-3% случаев) и занимает особое место [5]. Эта реакция рассматривается среди поздних осложнений как воспалительно-аллергическая, проявляющаяся клинически в виде длительно существующей хронической эритемы, выраженного отека тканей, болезненности. При этом следует отметить сложность и длительность консервативного лечения. Для предупреждения подобных осложнений необходимо обращать внимание на тщательный сбор анамнеза, информацию об имеющихся заболеваниях, приеме лекарственных препаратов, применяемых ранее методах косметологической коррекции и введенных ранее филлерах [5]. Учитывая современную ситуацию широкого распространения вирусной инфекции COVID-19, риск возникновения воспалительно-аллергических осложнений у пациентов эстетической медицины является достаточно высоким.

Целью настоящей работы является описание осложнения в виде отсроченной воспалительной реакции, возникшей на месте введения филлера на фоне инфекции COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Женщина 30 лет в августе 2020 года обратилась с целью эстетической коррекции пальпебро-маярной борозды. Из анамнеза аллергические реакции на лекарственные препараты и продукты отрицает, хронических соматических заболеваний не выявлено. В январе 2018 года пациентке вводился филлер на основе гиалуроновой кислоты для коррекции контура и объема губ. Осложнений при проведении контурной пластики не отмечала.

В августе 2020 года с помощью канюли в средней зоне лица в подглазнично-скуловую область на уровне подглазничного жирового пакета (The Suborbicularis oculi fat - SOOF) в объеме 0,5 мл на каждую сторону лица пациентке был введен филлер на основе гиалуроновой кислоты [2]. Введение препарата проводилось с соблюдением правил асептики и антисептики. (Рис.1)

Филлер на основе гиалуроновой кислоты, полученный биотехнологическим путем, представляет собой 2% гель стабилизированной гиалуроновой кислоты. В качестве стабилизирующего агента используется 1% бутандиол диглицидил эфир, что позволяет получать материал с заданными свойствами и с заранее известной высокой биосовместимостью с тканями человеческого организма. Препарат имеет регистрационное удостоверение. Общий объем введенного препарата составил 1 мл. Реабилитационный период после инъекций протекал стандартно, без гематом, эритемы и уплотнений мягкий тканей.

Через 4 недели после введения дермального наполнителя (сентябрь 2020г.) у пациентки появились симптомы острого респираторного заболевания (першение горла, насморк, общее недомогание) [8, 9]. После обращения в поликлинику по месту жительства выявлен положительный ПЦР-тест на COVID-19. Учитывая умеренные клинические симптомы вирусной инфекции, пациентка не была госпитализирована. Назначенные медикаментозные препараты не принимала. Клинические проявления инфекционного процесса разрешились полностью через 7 дней.

Через 8 недель от начала заболевания COVID-19 и, соответственно, через 12 недель после введения филлера (ноябрь 2020г) внезапно на коже правой скуловой и подглазничной областей развился отек, эритема, при пальпации определялось некоторое уплотнение, невыраженная болезненность. (Рис. 2)

При сборе анамнеза пациентка уточнила, что после введения филлера отсутствовали кожные инфекции, травмы данной области лица, не проводилось лечение у стоматолога и

отоларинголога. От терапии пероральными глюкокортикостероидами пациентка отказалась. За 2 недели наблюдения у пациентки отмечено увеличение площади эритемы и отека мягких тканей. (Рис.3)

Учитывая, прогрессирование патологического процесса и наличие филлера в тканях как фактор, запустивший и поддерживающий данное состояние, было принято решение о внутриочаговом введении гиалуронидазы с целью биодеградации дермального филлера. Гиалуронидаза в дозе 3000 ЕД была введена непосредственно в воспалительный инфильтрат [6]. Через 6 дней отек и эритема мягких тканей периорбитальной области полностью разрешились, болезненность и уплотнение исчезли. Через 4 недели на повторном приеме клинически изменения тканей правой периорбитальной области не определялись. (Рис. 4)

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование гиалуроновой кислоты в эстетической медицине применяется широко, благодаря высокому профилю безопасности. Гиалуроновая кислота – высокомолекулярный гликозаминогликановый полисахарид, который является компонентом дермы, участвует в регуляции осмотического баланса, пролиферации клеток. Период распада гиалуроновой кислоты без модификации составляет 24-48 часов. Для того, чтобы увеличить время биодеградации филлеров используют сшивающие агенты, которые в свою очередь, также могут вызвать иммунный ответ. В условиях пандемии все чаще стали появляться сообщения об отсроченной воспалительной реакции мягких тканей лица в месте введения дермального филлера на фоне перенесенной вирусной инфекции COVID-19. Вирусная инфекция COVID-19 может вызвать иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, активируя CD 4+ Т-лимфоциты, которые в свою очередь, выделяют цитокины, стимулирующие макрофаги в месте расположения дермального наполнителя. Взаимодействия белков вируса SARS-CoV-2 с кожными рецепторами AGE2 способствуют CD 4+ Т-клеточно опосредованной реакции с последующим формированием гранулемы, которая формируется вокруг остаточных частиц гиалуроновой кислоты, что клинически проявляется как отсроченная воспалительная реакция.

В терапии осложнений, в патогенезе которых лежит гиперчувствительность 4 типа, не рекомендуется использование антигистаминных препаратов вследствие их неэффективности. Рекомендуется применение системных глюкокортикостероидов от 30 до 60 мг в сутки с постепенным снижением в течение 5 дней [1].

Следовательно, дермальный наполнитель является триггером в развитии реакций гиперчувствительности замедленного типа при наличии инфекций COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Провоцирующими факторами возникновения отсроченной воспалительной реакции на введение филлера могут быть не только хронические воспалительные заболевания зубочелюстной системы и ЛОР-органов, нарушения инъекционной техники введения препарата, но и вирусная инфекция COVID-19.

2. Требуется дальнейшие исследования, чтобы установить механизмы возникновения реакций замедленного типа, связанных с комбинацией факторов (введение филлеров и COVID-19), разработка методов профилактики и лечения данной проблемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Chiang Y.Z., Pierone G., Al-Niaimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(3): 405-413.
2. Tong J., Patel B.C. Anatomy, Head and Neck, Eye Orbicularis Oculi Muscle. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441907/> (accessed 03.12.2021).
3. van Loghem J.A.J., Humzah D., Kerscher M. Cannula versus sharp needle for placement of soft tissue fillers: an observational cadaver study. *Aesthet Surg J* 2016; 38(1): 73-88.
4. Cotofana S., Fratila A.A., Schenck T.L. et al. The anatomy of the aging face: a review. *Facial Plast Surg* 2016; 32: 253-260.
5. Ibrahim O., Overman J., Arndt K., Dover J. Filler nodules: inflammatory or infectious? A review of biofilms and their implications on linical practice. *Dermatol Surg* 2018; 44: 53-60.
6. Skippen B., Baldelli I., Hartstein M. et al. Rehabilitation of the dysmorphic lower eyelid from hyaluronic acid filler: what to do after a good periocular treatment goes bad. *Aesthet Surg J* 2019; 40: 197-205.
7. De Pasquale A., Russa G., Pulvirenti M., Di Rosa L. Injection technique and high-frequency ultrasound follow-up evaluation. *Aesthetic Plast Surg* 2013; 37: 587-591.
8. Chen M.-J., Chang K.-J., Hsu C.-C. et al. Precaution and prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in the eye. *J Chin Med Assoc* 2020; 83(7): 648-650.
9. Hao X.U., Zhong L., Deng J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020; 12(1): 8.



Рис.1 Пациентка перед проведением процедуры введения филлера (август 2020 г.)



Рис. 2 Пациентка с отеком, эритемой правой подглазничной области (ноябрь 2020 г.)



Рис. 3 Пациентка с прогрессированием патологического процесса через 2 недели (ноябрь 2020 г.)



Рис. 4 Пациентка через 4 недели после внутриочагового введения фермента. Клинически изменений ткани правой подглазничной области не наблюдается.

Сведения об авторах:

Трапезникова Татьяна Валерьевна – к.м.н., главный врач ООО «Клиника «Линлайн», г. Челябинск, Россия.

Писклакова Татьяна Павловна – д.м.н., профессор Института спорта, сервиса и туризма, г. Челябинск, Россия

Губина Валерия Олеговна – студент 5-й курс ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

Автор, ответственный за переписку: Трапезникова Татьяна Валерьевна, 454080, г. Челябинск, ул. К. Маркса 81, Российская Федерация. Тел. +7(351) 900-63-50, tayana_tr@mail.ru

Information about the authors:

Trapeznikova Tatiana – MD, PhD, the head of department of clinic «Linline», Chelyabinsk

Pisklakova Tatiana P. – MD, PhD, Professor, Institute of Sports, Service & Tourism, Chelyabinsk

Gubina Valeria – student the fifth course South Ural State Medical University of FGBOU VPO "Southern Ural State Medical University"

Correspondence to: Trapeznikova Tatiana Valerievna, 81, Karl Marks street, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation. Tel.: +7(351) 900-63-50, tayana_tr@mail.ru

Для ссылки: Осиков М.В. Роль фракталкина в атерогенезе у больных сахарным диабетом 2 типа / Осиков М.В., Савчук К.С., Рябова Л.В. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 10-15.

РОЛЬ ФРАКТАЛКИНА В АТЕРОГЕНЕЗЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Осиков М.В.¹, Савчук К.С.¹, Рябова Л.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

ROLE OF FRACTALKINE IN ATHEROGENESIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Osikov M.V.¹, Savchuk K.S.¹, Ryabova L.V.¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Изучение при сахарном диабете (СД) 2 типа концентрации фракталкина и его взаимосвязи с показателями атеросклероза может иметь значение в патогенезе, диагностике и терапии этого заболевания. Цель исследования – исследовать концентрацию фракталкина в сыворотке и ее связь с признаками атеросклероза у больных СД 2 типа. В исследование включено 80 пациентов с СД 2 типа, у 40 из которых верифицирован атеросклероз по данным дуплексного сканирования, группа сравнения – 22 клинически здоровых добровольца, сопоставимых по возрасту и полу. Всем пациентам проводилось исследование лабораторных (липидограмма) и инструментальных (дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей) маркеров атеросклероза, концентрации фракталкина в сыворотке крови. У 40 больных выявлены окклюзионно-стенотические поражения брахиоцефальных артерий, артерий нижних конечностей. У всех больных СД 2 типа определено увеличение концентрации фракталкина в сыворотке крови. Определена значимая прямая связь между концентрацией фракталкина в сыворотке крови и толщиной комплекса интима-медии левой общей сонной артерии ($r=0,364$; $p<0,050$), правой общей сонной артерии ($r=0,308$; $p<0,050$) и средним значением толщины комплекса интима-медии общей бедренной артерии ($r=0,630$, $p<0,050$).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, хемокин, фракталкин, корреляция

SUMMARY

The study of the concentration of fractalkine in type 2 diabetes mellitus (DM) and its relationship with indicators of atherosclerosis may be important in the pathogenesis, diagnosis and therapy of this disease. The aim of the study was to investigate the concentration of fractalkine in serum and its relationship with signs of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The study included 80 patients with type 2 diabetes, 40 of whom had atherosclerosis verified by duplex scanning, the comparison group consisted of 22 clinically healthy volunteers matched in age and sex. All patients underwent a study of laboratory (lipidogram) and instrumental (duplex scanning of brachiocephalic arteries, arteries of the lower extremities) markers of atherosclerosis, the concentration of fractalkine in the blood serum. In 40 patients, occlusive-stenotic lesions of the brachiocephalic arteries and arteries of the lower extremities were revealed. All patients with type 2 diabetes showed an increase in the concentration of fractalkine in the blood serum. A significant direct relationship was determined between the concentration of fractalkine in the blood serum and the thickness of the intima-media complex of the left common carotid artery ($r=0,364$; $p<0,050$), the right common carotid artery ($r=0,308$; $p<0,050$) and the mean value of the thickness of the intima complex. media of the common femoral artery ($r=0,630$, $p<0,050$).

Keywords: type 2 diabetes mellitus, atherosclerosis, chemokine, fractalkine, correlation

Сахарный диабет (СД) входит в число самых распространенных в мире хронических неинфекционных заболеваний. Согласно данным Международной федерации диабета, СД страдают примерно 463 млн человек. Специалисты предсказывают, что при сохранении текущих трендов урбанизации и прироста населения численность людей с СД в 2025, 2030 и 2045 годах будет составлять 438, 578 и 700 млн соответственно. В Российской Федерации (РФ) общая численность пациентов с СД на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12% населения РФ). Среди всех типов СД СД 2 типа занимает первое место по распространенности – 92,4% всех случаев (4,24 млн пациентов) в РФ [1]. При этом до 80% неблагоприятных исходов приходится на долю осложнений, связанных с поражением крупных сосудов, которые морфологически малоотличимы от тяжелого быстро прогрессирующего атеросклероза. В качестве прогностического маркера атеросклеротического поражения при СД 2 типа могут выступать хемокины. Одним из членов семейства хемокинов является хемокин-СХ3СL1 или фракталкин. Уникальность данного хемокина обеспечивается наличием двух его форм – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и выполняет функцию молекулы адгезии. В то же время, высвобождение хемокинового домена фракталкина из клеточной мембраны с образованием растворимой формы обеспечивает его хемоаттрактантные свойства для лейкоцитов, экспрессирующих рецептор фракталкина СХ3СR1 [2]. В рамках метаанализа от 2021 года на 539 пациентах с СД 2 типа отмечены более высокие концентрации СХ3СL1, чем в контроле (стандартизированная разница средних = 1,45; 95% доверительный интервал: 0,42-2,48), но со значительной неоднородностью ($I^2=97\%$) [3]. Имеющиеся сведения о роли СХ3СL1 в атерогенезе неоднозначны, недостаточно данных о его вкладе в атеросклеротическое поражение при СД 2 типа. Подтверждено, что СХ3СL1 экспрессируется на всех стадиях атерогенеза в бляшках сонных артерий человека [4]. Тем не менее, в большой когорте ангиографически подтвержденных пациентов с ишемической болезнью сердца Njerve et al. не обнаружили

различий в циркулирующих уровнях CX3CL1 между пациентами с СД 2 типа или без него [5]. Цель исследования – исследовать концентрацию CX3CL1 в сыворотке и ее связь с признаками атеросклероза у больных СД 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 80 пациентах (20 мужчинах и 60 женщинах) с СД 2 типа в возрасте 54 (49; 57) лет на базе отделения эндокринологии МАУЗ ОТКЗ ГКБ№1. Критерии исключения: перенесенные острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, критическая ишемия нижних конечностей, синдром диабетической стопы, иммунодефицитные состояния и лимфопролиферативные заболевания. Контрольную группу составили клинически здоровые добровольцы (группа 1, n=22). Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №11 от 21.09.2020г.). Диагноз СД соответствовал Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД (2019). На анализаторе BioChem Analette (США) определяли концентрацию в плазме общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) в ммоль/л, концентрацию в плазме липопротеина (а) (Lp(a)) и аполипопротеина В (АПОВ) оценивали с использованием наборов реагентов «Cloud-Clone Corp. Wuhan» (КНР) в нг/дл. С помощью цветового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей на аппарате «Mindray» (КНР) оценивали толщину комплекса интима-медиа (мм) и степень нарушения проходимости просвета сосуда при наличии внутрипросветных образований (%). В зависимости от наличия по данным дуплексного сканирования атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий были сформированы две группы: группа пациентов с СД 2 типа без атеросклероза (группа 2, n=40), группа пациентов с СД 2 и атеросклерозом (группа 3, n=40). Концентрацию фракталкина в сыворотке крови оценивали методом xMap мультиспексного ИФА с использованием наборов реагентов «Merck» (Германия) на проточном цитометре Beckman Coulter (США).

Статистический анализ данных проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistics, Version 19. Количественные данные описывали медианой (Me) с указанием квартилей (Q₁; Q₃). Корреляционный анализ проводили с помощью вычисления ранговой корреляции Спирмена. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Различия между группами считали значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе больных СД 2 типа без атеросклероза не выявлено отличий концентрации в плазме ХС ЛПНП, ОХС, Лп (а), Апо В, при значимом повышении концентрации ТГ (p<0,001) и снижении концентрации ХС ЛПВП (p<0,001) по сравнению с группой контроля (Таблица 1). При проведении дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий не выявлены признаки атеросклеротического поражения. Концентрация CX3CL1 у больных СД 2 типа составила 27,850 (23,273; 31,275) пг/мл, при статистическом анализе выявлено значимое повышение концентрации CX3CL1 у больных СД в сравнении с контрольной группой (уровень CX3CL1 у здоровых добровольцев составил 23,400 (19,770; 27,000) пг/мл).

В группе больных СД 2 типа и атеросклерозом не выявлено отличий концентрации в плазме ХС ЛПНП, ОХС, при значимом повышении концентрации ТГ и снижении концентрации ХС ЛПВП по сравнению с группой контроля, повышении Лп (а), Апо В в сравнении с контрольной группой и группой больных СД 2 типа без атеросклероза. По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлено увеличение толщины комплекса интима-медии (ТКИМ) левой общей сонной артерии (ЛОСА) до 0,86 (0,75-1,00) мм, правой общей сонной артерии (ПОСА) до 0,92 (0,79-1,06) мм, с максимальным стенозом на уровне ЛОСА 32,0%, на уровне ПОСА 30,0%. По результатам дуплексного сканирования артерий нижних конечностей определено увеличение ТКИМ левой общей бедренной артерии (ЛОБА) до 1,30 (0,60; 2,40) мм, правой общей бедренной артерии (ПОБА) до 1,40 (0,90; 2,40) мм. Максимальный стеноз определялся на уровне подколенных (до 75,0%) и берцовых артерий (до 70,0%). Концентрация CX3CL1 у больных СД 2 типа с атеросклерозом составила 30,680 (27,630; 38,695) пг/мл, что статистически было значимо выше в сравнении как с контрольной группой ($p<0,001$), так и с группой больных СД 2 типа без атеросклероза ($p=0,003$). С целью выявления связей между концентрацией CX3CL1 и показателями атеросклеротического поражения артерий проведен корреляционный анализ. Уровень CX3CL1 прямо коррелировал со степенью стенозирования ЛОСА ($r=0,364$; $p<0,050$), ПОСА ($r=0,308$; $p<0,050$). Выявлена значимая корреляция CX3CL1 ($r=0,630$, $p<0,050$) со средним значением ТКИМ ОБА (1,35 (0,75;2,30) мм).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям, в патогенезе СД 2 типа имеют значение провоспалительные и противовоспалительные цитокины и хемокины. Увеличение концентрации в сыворотке крови CX3CL1 способствует преждевременному повреждению сосудов при СД [6]. CX3CL1 считается важным медиатором на всех стадиях атерогенеза, включая рекрутирование моноцитов на начальном этапе формирования атеросклеротического очага, а также способствует миграции гладкомышечных клеток сосудов и неоангиогенезу на стадии развития бляшки [7]. CX3CL1 также проявляет цитотоксические эффекты на эндотелий сосудов, а также антиапоптотические и пролиферативные эффекты на сосудистые клетки, влияя на синтез и стабильность атеросклеротической бляшки. CX3CL1 участвует в стимуляции и активации тромбоцитов. Тромбоциты экспрессируют CX3CR1, а воздействие CX3CL1 способствует активации тромбоцитов. В области эндотелиального взаимодействия тромбоцитов Schulz et al. продемонстрировали, что CX3CL1, экспрессируемый эндотелиальными клетками, запускает воздействие Р-селектина на прикрепленные тромбоциты, что, таким образом, инициирует локальное накопление лейкоцитов при артериальном сдвиге, что является важным этапом в развитии атеросклеротических поражений [8]. Подтверждается роль CX3CL1 в атерогенезе по результатам определения его экспрессии в бляшках сонных артерий человека [4]. В нашем исследовании определены достоверные высокие значения концентрации CX3CL1 в группах больных СД 2 типа, с максимальными значениями в группе больных СД 2 типа и атеросклерозом. Определены значимые корреляции концентрации CX3CL1 со степенью стенозирования ЛОСА ($r=0,364$; $p<0,050$), ПОСА ($r=0,308$; $p<0,050$), выявлена значимая корреляция CX3CL1 со средним значением ТКИМ ОБА ($r=0,630$, $p<0,050$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СД 2 типа выявлено увеличение концентрации СХЗСЛ1 в сыворотке крови по сравнению с клинически здоровыми добровольцами. Установлено, что концентрация СХЗСЛ1 нарастает при наличии атеросклеротического поражения. Выявлена прямая связь между концентрацией СХЗСЛ1 и инструментальными признаками атеросклероза: стеноз ЛОСА, ПОСА, средней ТКМ ОБА.

Результаты проведенного исследования указывают на роль СХЗСЛ1 в патогенезе СД 2 типа и его макрососудистых осложнений. Концентрация СХЗСЛ1 в сыворотке крови может служить диагностическим и прогностическим маркером формирования атеросклероза у больных СД 2 типа.

Таблица 1 – Показатели липидного профиля в сыворотке (Ме (Q25; Q75))

Показатель	Группа 1 Здоровые (n=22)	Группа 2 СД без атеросклероза (n=40)	Группа 3 СД с атеросклерозом (n=40)	Значение p
ОХС, ммоль/л	5,340 (4,520; 5,770) 5,447±0,191	5,130 (4,680; 7,008) 5,841±0,233	5,545 (4,585; 7,380) 6,109±0,302	p ₁₋₂ =0,724 p ₁₋₃ =0,393 p ₂₋₃ =0,758
ХС ЛНП, ммоль/л	3,100 (2,660; 3,360) 2,956±0,116	3,220 (2,580; 3,860) 3,267±0,182	3,270 (3,461; 0,200) 2,350±4,560	p ₁₋₂ =0,235 p ₁₋₃ =0,283 p ₂₋₃ =0,604
ХС ЛВП, ммоль/л	2,130 (1,700; 2,310) 2,095±0,135	1,290 (1,080; 1,580) 1,373±0,056	1,335 (1,118; 1,483) 1,330±0,047	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,563
ТГ, ммоль/л	0,800 (0,600; 1,100) 0,873±0,075	2,250 (1,300; 3,400) 2,620±0,251	2,450 (1,400; 2,975) 3,348±0,773	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,758
Лп (а), нг/дл	11,200 (10,450; 15,243) 12,095±0,619	12,750 (9,318; 16,718) 18,177±2,868	59,950 (54,763; 70,203) 62,559±2,299	p ₁₋₂ =0,768 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Апо В, нг/дл	75,230 (25,580; 144,160) 84,195±14,961	40,227 (10,998; 79,258) 50,984±7,469	131,770 (125,91; 153,393) 139,978±2,767	p ₁₋₂ =0,068 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, Лп (а) – липопротеин (а), Апо В – липопротеин В.				

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv* 2019; 91(10): 4-13. [Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив* 2019; 91(10): 4-13].
2. Mesnyankina O.A., Yanchevskaya E.Yu., Ben M. Fractalkin: pathogenetic role and diagnostic capabilities. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik* 2017; 2: 148-151. [Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю.,

Бен М. Фракталин: патогенетическая роль и диагностические возможности. Кубанский научный медицинский вестник 2017; 2: 148-151].

3. Pan X., Kaminga A.C., Wen S.W., Liu A. Chemokines in Prediabetes and Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. Front Immunol 2021; 12: 622438.

4. Stolla M., Pelisek J., von Brühl M.L. et al. Fractalkine is expressed in early and advanced atherosclerotic lesions and supports monocyte recruitment via CX3CR1. PLoS One 2012; 7 (8): e43572.

5. Njerve I., Pettersen A., Opstad T. et al. Fractalkine and its receptor (CX3CR1) in patients with stable coronary artery disease and diabetes mellitus. Metab Syndr Relat Disord 2012; 10 (6): 400-406.

6. Schinzari F., Tesaro M., Campia U., Cardillo C. Increased fractalkine and vascular dysfunction in obesity and in type 2 diabetes. Effects of oral antidiabetic treatment. Vascu Pharmacol 2020; 128-129: 106676.

7. Apostolakis S., Spandidos D. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway. Acta Pharmacol Sin 2013; 34(10): 1251-1256.

8. Schulz C., Schäfer A., Stolla M. et al. Chemokine fractalkine mediates leukocyte recruitment to inflammatory endothelial cells in flowing whole blood: a critical role for P-selectin expressed on activated platelets. Circulation 2007; 116(7): 764-773.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 89191223799, prof.osikov@yandex.ru

Савчук Ксения Сергеевна, ассистент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 89514521969, ksenyasavchuk@gmail.com

Рябова Лиана Валентиновна, д.м.н., доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 89512605635, lianarabowa@rambler.ru

Для переписки: Савчук Ксения Сергеевна, ассистент кафедры патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 89514521969, ksenyasavchuk@gmail.com

Для ссылки: Долгушин И.И. Анализ диагностической значимости субпопуляций циркулирующих активированных Т-лимфоцитов и моноцитов в отношении каротидного атеросклероза / Долгушин И.И., Генкель В.В., Савочкина А.Ю., Батурина И.Л., Никушкина К.В., Минасова А.А., Кузнецова А.С., Шапошник И.И.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 16-27.

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ АКТИВИРОВАННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ И МОНОЦИТОВ В ОТНОШЕНИИ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Долгушин И.И., Генкель В.В., Савочкина А.Ю., Батурина И.Л., Никушкина К.В., Минасова А.А., Кузнецова А.С., Шапошник И.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ANALYSIS OF THE DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SUBPOPULATIONS OF CIRCULATING ACTIVATED T-LYMPHOCYTES AND MONOCYTES IN RELATION TO CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Dolgushin I.I., Genkel V.V., Savochkina A.Y., Baturina I.L., Nikushkina K.V., Minasova A.A., Kuznetsova A.S., Shaposhnik I.I.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время активно ведутся поиски воспалительных путей и механизмов, ответственных за инициацию и прогрессирование атеросклероза. Их идентификация и изучение является необходимым этапом трансляции полученных данных в клиническую медицину.

Цель исследования. Изучить диагностическую ценность различных субпопуляций циркулирующих Т-лимфоцитов и моноцитов в отношении наличия прогностически неблагоприятного атеросклеротического поражения сонных артерий.

Организация и методы. В исследование включали пациентов в возрасте 40-64 лет, направленных лечащим врачом на дуплексное сканирование (ДС) артерий каротидного бассейна с целью уточнения КВР и/или скрининга гемодинамически значимого поражения сонных артерий. При обнаружении АСБ определяли ее толщину (высоту) в месте самого выступающего участка бляшки, фиксируя максимальное значение из всех максимальных высот, имеющих у пациента АСБ. Фенотипирование субпопуляций лимфоцитов и моноцитов осуществляли методом проточной цитометрии на аппарате «Navios 6/2» («Beckman Coulter»).

Результаты. В исследование были включены 150 пациентов, которые в зависимости от результатов ДС сонных артерий были разделены на две группы. В первую группу были включены пациенты с АСБ в сонных артериях с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм, во вторую группу – пациенты без каротидных АСБ и/или АСБ $< 2,5$ мм. По результатам ДС сонных артерий пациенты первой группы имели статистически значимо большее количество АСБ, а также большую степень стенозирования сонных артерий. С целью определения возможной предиктивной ценности количества циркулирующих Т-лимфоцитов и моноцитов в отношении наличия АСБ в сонных артериях $\geq 2,5$ мм был проведен ROC-анализ. Установлена сопоставимая диагностическая ценность количества циркулирующих $CD4^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов, $CD3^+CD11b^+$ -лимфоцитов и М2-моноцитов в отношении наличия выраженного атеросклероза сонных артерий.

Закключение. Пациенты с каротидными АСБ с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм имели статистически значимо большие значения $CD3^+CD11b^+$ -лимфоцитов и М1-моноцитов, и меньшие – $CD4^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов и М2-моноцитов. По данным ROC-анализа количество циркулирующих $CD4^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов, $CD3^+CD11b^+$ -лимфоцитов и М2-моноцитов продемонстрировали сопоставимую диагностическую ценность в отношении наличия выраженного атеросклероза сонных артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, моноциты, Т-лимфоциты, атеросклеротическая бляшка.

SUMMARY

Introduction. Currently, we are actively searching for inflammatory pathways and mechanisms responsible for the initiation and progression of atherosclerosis. Their identification and study is a necessary step in translating the obtained data into clinical medicine.

Purpose of the study. To study the diagnostic value of different subpopulations of circulating T-lymphocytes and monocytes with respect to the presence of prognostically unfavorable atherosclerotic lesions of the carotid arteries.

Organization and methods. The study included patients aged 40-64 years referred by the attending physician for duplex scanning (DS) of carotid arteries in order to clarify CVD and/or screening of hemodynamically significant carotid artery lesions. If an ASD was detected, its thickness (height) was determined at the site of the most protruding plaque area, fixing the maximum value of all maximal heights available in the ASD patient. Phenotyping of lymphocyte and monocyte subpopulations was performed by flow cytometry using a Navios 6/2 (Beckman Coulter) device.

Results. The study included 150 patients, who were divided into two groups depending on the results of carotid artery DS. The first group included patients with carotid artery ASDs with maximum height ≥ 2.5 mm; the second group included patients without carotid ASDs and/or ASDs < 2.5 mm. According to the results of carotid artery DS, the patients of the first group had statistically significantly higher number of ACBs as well as a greater degree of carotid artery stenosis. An ROC analysis was performed to determine the possible predictive value of the number of circulating T lymphocytes and monocytes with respect to the presence of ASBs in carotid arteries ≥ 2.5 mm. A comparable diagnostic value of the number of circulating $CD4^+HLA-DR^+$ lymphocytes, $CD3^+CD11b^+$ lymphocytes, and М2 monocytes with respect to the presence of marked carotid atherosclerosis was established.

Conclusion. Patients with carotid ASDs with maximum height ≥ 2.5 mm

had statistically significantly higher values of CD3+CD11b+ lymphocytes and M1 monocytes, and lower values of CD4+HLA-DR+ lymphocytes and M2 monocytes. According to ROC analysis, the numbers of circulating CD4+HLA-DR+ lymphocytes, CD3+CD11b+ lymphocytes, and M2 monocytes demonstrated comparable diagnostic value with respect to the presence of marked carotid atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, monocytes, T-lymphocytes, carotid plaque.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз представляет собой хроническое заболевание, одним из основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования которого является воспаление [1, 2]. Различные традиционные и новые кардиоваскулярные факторы риска индуцируют репрограммирование иммунокомпетентных клеток и способствуют стойкой активации врожденного и адаптивного иммунитета [3, 4]. Моноциты и Т-лимфоциты играют критически важную роль в поддержании хронического воспаления на всех этапах развития атеросклероза [5]. В настоящее время активно ведутся поиски воспалительных путей и механизмов, ответственных за инициацию и прогрессирование атеросклероза [6]. Их идентификация и изучение является необходимым этапом трансляции полученных данных в клиническую медицину для совершенствования диагностики атеросклероза и поиска потенциальных мишеней для противовоспалительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Иммунофенотипирование Т-лимфоцитов и моноцитов, находящихся как в системной циркуляции, так и в атеросклеротической бляшке, по результатам ряда клинических исследований были признаны перспективными подходами к поиску новых биомаркеров атеросклероза [8, 9]. Следует отметить, что опубликованные исследования по данной теме зачастую отличаются небольшим количеством включенных пациентов, большим разнообразием критериев включения в исследование, а также исследуемых клеточных популяций и маркеров. С учетом актуальности вопроса это диктует необходимость дальнейших исследований. Целью данного исследования являлось изучение диагностической ценности различных субпопуляций циркулирующих Т-лимфоцитов и моноцитов в отношении наличия прогностически неблагоприятного атеросклеротического поражения сонных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включали пациентов в возрасте 40-64 лет, направленных лечащим врачом на дуплексное сканирование (ДС) артерий каротидного бассейна с целью уточнения КВР и/или скрининга гемодинамически значимого поражения сонных артерий.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол №10 от 27.10.2018). Необходимым условием для включения пациента в исследование было подписанное информированное согласие. Критериями не-включения в исследование являлись следующие клинические состояния: тяжелые нарушения функции печени и почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²), злокачественные новообразования, установленные хронические воспалительные заболевания, острые воспалительные или инфекционные заболевания в предшествующие 28 дней.

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование (ДС) артерий каротидного бассейна. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении

следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА). АСБ считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКМ, либо на 50% больше ТКМ прилежащих участков ОСА [10]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли согласно методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА). При обнаружении АСБ определяли ее толщину (высоту) в месте самого выступающего участка бляшки, фиксируя максимальное значение из всех максимальных высот, имеющих у пациента АСБ [11]. Прогностически неблагоприятными считали АСБ третьей (максимальной) степени (АСБ с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм) в соответствии с клиническими рекомендациями Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography) по оценке каротидных АСБ с целью стратификации КВР [12].

Всем пациентам проводили забор крови в утренние часы натощак. Определяли следующие показатели: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), гликированный гемоглобин, креатинин с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мочева кислота, высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ).

Фенотипирование субпопуляций лимфоцитов и моноцитов осуществляли методом проточной цитометрии на аппарате «Navios 6/2» («Beckman Coulter») с использованием конъюгатов моноклональных антител: CD3 (PE-eFluor 610, eBioscience), CD4 (APC, eBioscience), CD8 (PE-Cy5.5, Invitrogen), CD11b (FITC, eBioscience), CD25 (PE-Cy7, eBioscience), HLA-DR (APC, eBioscience), CD127 (FITC, eBioscience), CD14 (PerCP-Cy5.5, eBioscience), CD68 (PE-Cy7, eBioscience), CD163 (Alexa Fluor 488, eBioscience). Фенотипирование лимфоцитов и моноцитов проводили в цельной крови с детекцией не менее 30 000 событий.

Анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics, версия 18. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для оценки значимости различий между двумя группами использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при критическом уровне значимости 0,05. С целью установления пороговых значений исследуемых показателей проводили ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности, а также расчетом площади под характеристической кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 150 пациентов, которые в зависимости от результатов ДС сонных артерий были разделены на две группы. В первую группу были включены пациенты с АСБ в сонных артериях с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм, во вторую группу – пациенты без каротидных АСБ и/или АСБ $< 2,5$ мм. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Показатели	Группа №1 (n=15)	Группа №2 (n=135)	Всего (n=150)	p
Возраст, лет, Ме (ИИ)	57,0 (52,5; 59,5)	47,5 (43,0; 55,0)	48,5 (43,0; 56,0)	<0,0001
Мужчины/женщины, n (%)	7 (46,6) / 8 (53,4)	70 (51,8) / 65 (48,2)	77 (51,3) / 73 (48,7)	0,789
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	27,6 (26,5; 29,7)	26,8 (24,0; 30,3)	27,0 (24,4; 30,1)	0,182
Ожирение, n (%)	4 (26,6)	35 (25,9)	39 (26,0)	0,531
Абдоминальное ожирение, n (%)	10 (66,6)	72 (53,3)	82 (54,6)	0,024
Курение, n (%)	3 (20,0)	15 (11,1)	18 (12,0)	0,559
СД 2 типа, n (%)	2 (13,3)	4 (2,96)	6 (4,00)	0,111
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	12 (80,0)	69 (51,1)	81 (54,0)	0,053
Дезагреганты, n (%)	3 (20,0)	14 (10,3)	17 (11,3)	0,381
Бета-адреноблокаторы, n (%)	7 (46,6)	22 (16,3)	29 (19,3)	0,011
Ингибиторы РААС, n (%)	7 (46,6)	36 (26,6)	43 (28,6)	0,133
Диуретики, n (%)	2 (13,3)	12 (8,88)	14 (9,33)	0,634
Статины, n (%)	7 (46,6)	29 (21,5)	36 (24,0)	0,051
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	1 (6,66)	8 (5,92)	9 (6,00)	0,623
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	6,24 (5,26; 6,40)	5,70 (4,97; 6,50)	5,73 (4,99; 6,50)	0,518
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	3,67 (3,07; 4,33)	3,53 (2,94; 4,23)	3,54 (2,94; 4,26)	0,707
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,36 (1,23; 1,49)	1,40 (1,19; 1,63)	1,40 (1,19; 1,62)	0,592
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,83 (1,41; 2,13)	1,20 (0,80; 1,56)	1,30 (0,85; 1,73)	0,003
ВчСРБ, мг/л, Ме (ИИ)	2,45 (1,61; 3,12)	2,52 (1,22; 3,12)	2,51 (1,25; 3,12)	0,966
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,42 (5,10; 6,05)	5,61 (5,20; 5,99)	5,61 (5,20; 6,00)	0,973
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	71,0 (54,3; 88,0)	71,0 (62,5; 86,5)	71,0 (62,0; 87,0)	0,589
Мочевая кислота, мкмоль/л, Ме (ИИ)	373 (316; 400)	301 (227; 352)	306 (246; 373)	0,012
АСБ в сонных артериях, n (%)	15 (100%)	83 (61,5)	98 (65,3)	0,001
Количество АСБ в сонных артериях, Ме (ИИ)	2,00 (2,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)	<0,0001
МаксСтСА, %, Ме (ИИ)	45,0 (42,0; 50,5)	20,0 (0,00; 25,0)	23,0 (0,00; 28,0)	<0,0001
Стенозы СА ≥50%, n (%)	7 (46,6)	0 (0,00)	7 (4,66)	<0,0001
Максимальная высота АСБ, мм, Ме (ИИ)	2,71 (2,69; 2,87)	1,30 (0,00; 1,60)	1,35 (0,00; 1,80)	<0,0001

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ОСА – общая сонная артерия; СА – сонные артерии.

Таким образом, пациенты с АСБ в сонных артериях с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм были статистически значимо старше, а также чаще страдали абдоминальным ожирением. По результатам ДС сонных артерий пациенты первой группы имели статистически значимо большее количество АСБ, а также большую степень стенозирования сонных артерий. Результаты проточной цитофлуорометрии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты иммунологического исследования

Показатели	Группа №1 (n=15)	Группа №2 (n=135)	p
1	2	3	4
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты)			
Абсолютные значения, кл/мкл	1461 (1258; 1823)	1447 (1254; 1809)	0,897
Относительные значения, %	78,9 (73,9; 80,9)	74,8 (69,7; 80,1)	0,246
CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Т-хелперы)			
Абсолютные значения, кл/мкл	1071 (767; 1135)	906 (731; 1100)	0,537
Относительные значения, %	49,2 (46,1; 55,4)	46,1 (41,0; 51,9)	0,111
CD3 ⁺ CD8 ⁺ (Т-цитотоксические)			
Абсолютные значения, кл/мкл	473 (337; 544)	477 (350; 680)	0,858
Относительные значения, %	23,9 (22,2; 28,6)	23,6 (19,4; 29,8)	0,720
CD3 ⁺ CD25 ⁺ (Т-лимфоциты активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	23,5 (15,7; 58,0)	42,0 (24,5; 87,2)	0,077
Относительные значения, %	1,12 (0,60; 3,32)	2,49 (1,30; 4,49)	0,095
CD4 ⁺ CD25 ⁺ (Т-хелперы активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	46,5 (26,5; 79,0)	48,3 (34,0; 88,0)	0,806
Относительные значения, %	2,25 (1,60; 3,43)	2,45 (1,68; 4,24)	0,953
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 ⁻ (Т-лимфоциты регуляторные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	126 (89,0; 141)	134 (99,7; 177)	
Относительные значения, %	6,00 (5,20; 7,50)	6,60 (5,30; 8,30)	
CD8 ⁺ CD25 ⁺ (Т-цитотоксические лимфоциты активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	6,00 (1,75; 50,0)	6,00 (1,00; 25,5)	0,797
Относительные значения, %	0,30 (0,07; 2,74)	0,35 (0,06; 1,26)	0,672
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ (Т-лимфоциты активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	62,5 (22,5; 87,0)	43,0 (20,0; 82,5)	0,644
Относительные значения, %	3,28 (1,32; 5,04)	2,26 (1,08; 3,83)	0,554
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ (Т-хелперы активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	15,5 (8,50; 20,2)	27,0 (12,0; 54,5)	0,028
Относительные значения, %	0,84 (0,48; 0,94)	1,32 (0,66; 2,47)	0,017
CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ (Т-цитотоксические лимфоциты активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	35,8 (12,2; 64,5)	13,0 (5,00; 33,1)	0,201
Относительные значения, %	1,26 (0,84; 3,40)	0,70 (0,26; 1,57)	0,209
CD3 ⁺ CD11b ⁺ (Т-лимфоциты активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	148 (125; 246)	109 (43,5; 184)	0,074
Относительные значения, %	8,30 (6,65; 10,2)	5,10 (2,30; 9,30)	0,039
CD4 ⁺ CD11b ⁺ (Т-хелперы активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	39,0 (25,0; 79,0)	30,0 (10,0; 58,2)	0,310
Относительные значения, %	2,20 (1,05; 4,00)	1,65 (0,60; 3,05)	0,262

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4
CD8 ⁺ CD11b ⁺ (Т-цитотоксические лимфоциты активированные)			
Абсолютные значения, кл/мкл	98,0 (39,5; 149)	122 (53,7; 198)	0,588
Относительные значения, %	6,00 (2,40; 6,45)	5,30 (2,40; 9,75)	0,985
Моноциты			
Абсолютные значения, кл/мкл	27,5 (15,5; 41,5)	24,5 (14,0; 34,0)	0,675
Относительные значения, %	4,95 (3,64; 7,85)	4,86 (3,09; 6,42)	0,515
CD14 ⁺ CD68 ⁺ CD163 ⁻ (M1-моноциты)			
Абсолютные значения, кл/мкл	390 (280; 456)	196 (69,0; 384)	0,032
Относительные значения, %	82,6 (72,1; 87,9)	32,7 (12,7; 85,0)	0,024
CD14 ⁺ CD163 ⁺ CD68 ⁻ (M2-моноциты)			
Абсолютные значения, кл/мкл	2,50 (2,00; 12,5)	13,5 (2,00; 41,0)	0,025
Относительные значения, %	0,42 (0,30; 2,47)	3,34 (0,42; 9,23)	0,007

Примечания: кл/мкл – количество клеток в одном микролитре.

По результатам оценки циркулирующих Т-лимфоцитов было установлено, что пациенты первой группы имели статистически значимо большие значения CD3⁺CD11b⁺-лимфоцитов, и меньшие – CD4⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов. Кроме того, пациенты с АСБ в сонных артериях с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм отличались значимо большим содержанием M1-моноцитов и меньшим – M2-моноцитов.

С целью определения возможной предиктивной ценности количества циркулирующих Т-лимфоцитов и моноцитов в отношении наличия АСБ в сонных артериях $\geq 2,5$ мм был проведен ROC-анализ. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 1 и в таблице 3.

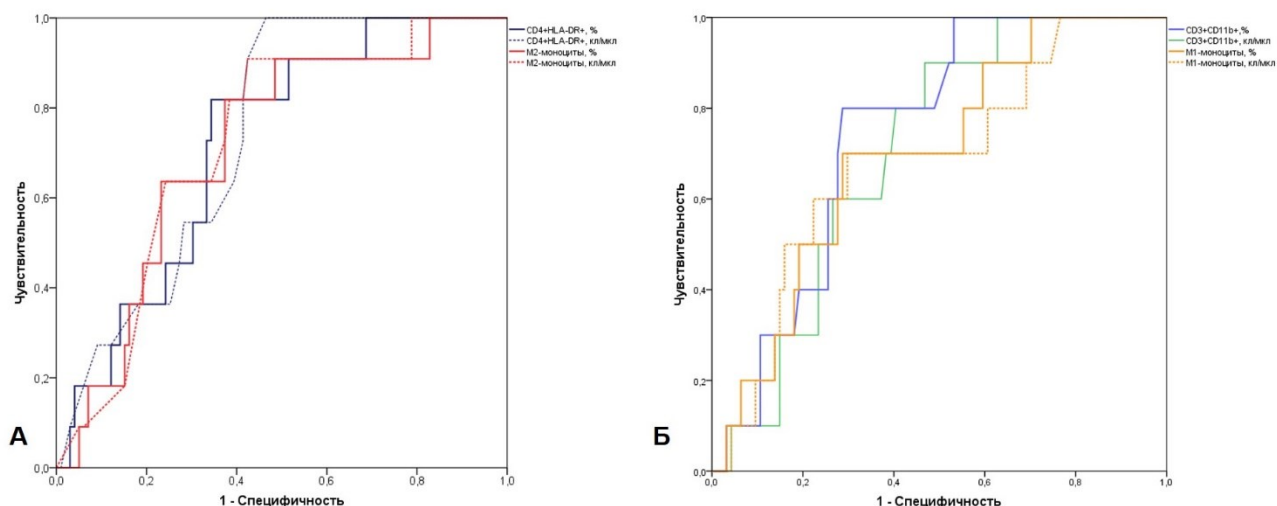


Рисунок 1. ROC-кривые, демонстрирующие диагностическую ценность исследуемых субпопуляций циркулирующих Т-лимфоцитов и моноцитов в отношении наличия прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза

Таблица 3. Данные ROC-анализа

Показатель	AUC	95% ДИ для AUC		Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p
		Нижняя граница	Верхняя граница				
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	0,719	0,590	0,848	≤ 0,90	81,8	65,7	0,017
CD4 ⁺ HLA-DR ⁺ , кл/мкл	0,738	0,625	0,851	≤ 20,9	81,8	58,6	0,010
CD3 ⁺ CD11b ⁺ , %	0,746	0,629	0,830	≥ 8,15	80,0	71,3	0,011
CD3 ⁺ CD11b ⁺ , кл/мкл	0,705	0,581	0,830	≥ 134	80,0	59,6	0,033
M1-моноциты, %	0,698	0,547	0,849	≥ 70,6	70,0	71,3	0,040
M1-моноциты, кл/мкл	0,684	0,517	0,851	-	-	-	0,056
M2-моноциты, %	0,713	0,573	0,854	≤ 2,09	81,8	62,6	0,021
M2-моноциты, кл/мкл	0,723	0,590	0,858	≤ 11,0	81,8	61,6	0,016

Примечания: ДИ – доверительный интервал; AUC – area under curve.

Таким образом, была установлена сопоставимая диагностическая ценность количества циркулирующих CD4⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов, CD3⁺CD11b⁺-лимфоцитов и M2-моноцитов в отношении наличия выраженного атеросклероза сонных артерий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее важных открытий в изучении атеросклероза за последние годы является подтверждение “воспалительной теории” атеротромбоза [13, 14]. Это способствовало интенсификации исследований, направленных на поиск новых воспалительных маркеров и терапевтических мишеней при атеросклерозе [15, 16]. Исследование клеточных популяций периферической крови методом проточной цитометрии является одним из приоритетных направлений в определении новых диагностических и прогностических маркеров, отражающих тяжесть атеросклеротического процесса [17].

Основной задачей представленного исследования являлся поиск возможных маркеров каротидного атеросклероза по результатам исследования циркулирующих активированных Т-лимфоцитов и моноцитов. Во-первых, было установлено, что среди циркулирующих Т-лимфоцитов, экспрессирующих различные маркеры активации, диагностическую ценность в отношении каротидного атеросклероза продемонстрировали CD4⁺HLA-DR⁺-лимфоциты и CD3⁺CD11b⁺-лимфоциты. CD4⁺-Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR антигены, считающиеся маркером поздней активации Т-клеток, в настоящее время рассматриваются как отдельная субпопуляция регуляторных Т-лимфоцитов с иммуносупрессивной активностью [18, 19]. Согласно современным представлениям при атеросклерозе наблюдается снижение количества регуляторных Т-лимфоцитов и нарушение их супрессорных функций [20]. Таким образом, снижение количества в периферической крови различных субпопуляций Т-лимфоцитов с иммуносупрессивными свойствами, возможно, является маркером тяжести атеросклеротического поражения сосудов и предиктором развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий [21]. Более того, регуляторные Т-лимфоциты являются

перспективной терапевтической мишенью. В экспериментальных исследованиях адаптивной клеточной терапии с использованием васкулотропных Т-регуляторных лимфоцитов, гиперэкспрессирующих CX3CR1, приводила к уменьшению прогрессирования атеромы, уменьшению содержания в ней липидного компонента и увеличению содержания соединительной ткани [22]. Увеличение содержания активированных CD11b⁺-лимфоцитов также является проявлением нарушения баланса про- и противовоспалительных эффектов в адаптивном звене иммунного ответа при атеросклерозе [23]. CD11b может рассматриваться как хоминговый рецептор Т-лимфоцитов для миграции в нелимфоидные ткани, например, в места локального воспаления в сосудистой стенке и атеромы [23, 24]. Важно отметить, что, вероятно, активированные Т-лимфоциты, как и регулярные Т-лимфоциты, являются не просто маркерами атеросклероза, но непосредственно вовлечены в его развитие и прогрессирование. Так, использование анти-CD3⁺ моноклональных антител у apoE ^{-/-} и LDLR ^{-/-} мышей приводило к уменьшению объема атеросклеротического поражения и воспаления в атероме [25].

Во-вторых, было установлено, что M1- и M2-моноциты также могут являться перспективными маркерами каротидного атеросклероза. В настоящее время общепринята концепция поляризации макрофагов на несколько подтипов (M1, M2a, M2b, M2c, M4), различающихся профилем клеточных маркеров, секретируемых цитокинов и биологических функций [26, 27]. Вероятно, что поляризация фенотипа моноцитов-предшественников макрофагов может происходить еще в кровотоке, что делает возможной их оценку методом проточной цитометрии [28]. Увеличение количества M1-моноцитов и снижение – M2-моноцитов ассоциируется с активностью системного воспаления и было зарегистрировано при различных хронических воспалительных заболеваниях [29, 30]. В исследовании KA Arnold et al. снижение количества M2-моноцитов независимо ассоциировалось с тяжестью коронарного атеросклероза [31]. В работе H Williams et al. пациенты с атеросклерозом также отличались увеличением количества M1-моноцитов и снижением количества M2-моноцитов [32]. Кроме того, в ряде исследований было установлено, что нестабильные АСБ у симптомных пациентов также демонстрируют локальный дисбаланс в соотношении M1- и M2-макрофагах [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с каротидными АСБ с максимальной высотой $\geq 2,5$ мм имели статистически значимо большие значения CD3⁺CD11b⁺-лимфоцитов и M1-моноцитов, и меньшие – CD4⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов и M2-моноцитов. По данным ROC-анализа количество циркулирующих CD4⁺HLA-DR⁺-лимфоцитов, CD3⁺CD11b⁺-лимфоцитов и M2-моноцитов продемонстрировали сопоставимую диагностическую ценность в отношении наличия выраженного атеросклероза сонных артерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. Clin Chem 2021; 67(1): 131-142.
2. Bäck M., Yurdagul A.Jr., Tabas I. et al. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. Nat Rev Cardiol 2019; 16(7): 389-406.
3. Christ A., Bekkering S., Latz E., Riksen N.P. Long-term activation of the innate immune system in atherosclerosis. Semin Immunol 2016; 28(4): 384-393.

4. Osikov M.V., Telesheva L.F., Ageev Yu.I. i dr. Pathophysiological aspects of changes and correction of innate immunity in chronic renal failure. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2013; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=9998> (accessed 07.12.2021). [Осиков М.В., Телешева Л.Ф., Агеев Ю.И. и др. Патофизиологические аспекты изменения и коррекции врожденного иммунитета при хронической почечной недостаточности. *Современные проблемы науки и образования* 2013; 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=9998> (дата обращения : 07.12.2021)].
5. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol* 2019; 73(1): 22-27.
6. Hong L.Z., Xue Q., Shao H. Inflammatory Markers Related to Innate and Adaptive Immunity in Atherosclerosis: Implications for Disease Prediction and Prospective Therapeutics. *J Inflamm Res* 2021; 14: 379-392.
7. Soehnlein O., Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20(8): 589-610.
8. Winkels H., Wolf D. Heterogeneity of T Cells in Atherosclerosis Defined by Single-Cell RNA-Sequencing and Cytometry by Time of Flight. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41(2): 549-563.
9. Lee S., Bartlett B., Dwivedi G. Adaptive Immune Responses in Human Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23): 9322.
10. Sprynger M., Rigo F., Moonen M. et al. Focus on echovascular imaging assessment of arterial disease: complement to the ESC guidelines (PARTIM 1) in collaboration with the Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19(11): 1195-1221.
11. Johri A.M., Lajkosz K.A., Grubic N. et al. Maximum plaque height in carotid ultrasound predicts cardiovascular disease outcomes: a population-based validation study of the American society of echocardiography's grade II-III plaque characterization and protocol. *Int J Cardiovasc Imaging* 2021; 37(5): 1601-1610.
12. Johri A.M., Nambi V., Naqvi T.Z. et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33(8): 917-933.
13. Raggi P., Genest J., Giles J.T. et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis* 2018; 276: 98-108.
14. Ridker P.M. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: interpreting divergent results from the CANTOS and CIRT clinical trials. *J Intern Med* 2019; 285(5): 503-509.
15. Ruscica M., Corsini A., Ferri N. et al. Clinical approach to the inflammatory etiology of cardiovascular diseases. *Pharmacol Res* 2020; 159: 104916.
16. Koganti S., Karanasos A., Regar E., Rakhit R.D. Association of systemic inflammatory biomarkers with morphological characteristics of coronary atherosclerotic plaque by intravascular optical coherence tomography. *Hellenic J Cardiol* 2021; 62(2): 101-106.
17. Stakhneva E.M., Ragino Yu.I. Modern methods for studying atherosclerosis and coronary artery disease: flow cytometry. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2021; 20 (2): 184-190. [Стахнёва Е.М., Рагино Ю.И. Современные методы исследования атеросклероза и ишемической болезни сердца: проточная цитометрия. *Бюллетень сибирской медицины* 2021; 20 (2): 184-190].
18. Revenfeld A.L.S., Bæk R., Jørgensen M.M. et al. Induction of a Regulatory Phenotype in CD3+ CD4+ HLA-DR+ T Cells after Allogeneic Mixed Lymphocyte Culture; Indications of Both Contact-Dependent and -Independent Activation. *Int J Mol Sci* 2017; 18(7): 1603.
19. Arruvito L., Payaslián F., Baz P. et al. Identification and clinical relevance of naturally occurring human CD8+HLA-DR+ regulatory T cells. *J Immunol* 2014; 193(9): 4469-4476.
20. Baardman J., Lutgens E. Regulatory T Cell Metabolism in Atherosclerosis. *Metabolites* 2020; 10(7): 279.
21. Björkbacka H. Can Circulating Regulatory T Cells Predict Cardiovascular Disease? *EBio-Medicine* 2016; 11: 15-16.

22. Bonacina F., Martini E., Svecla M. et al. Adoptive transfer of CX3CR1 transduced-T regulatory cells improves homing to the atherosclerotic plaques and dampens atherosclerosis progression. *Cardiovasc Res* 2021; 117(9): 2069-2082.
23. Kotsougiani D., Pioch M., Prior B. et al. Activation of T Lymphocytes in Response to Persistent Bacterial Infection: Induction of CD11b and of Toll-Like Receptors on T Cells. *Int J Inflam* 2010; 2010: 526740.
24. Siegers G.M. Integral Roles for Integrins in $\gamma\delta$ T Cell Function. *Front Immunol* 2018; 9: 521.
25. Yamashita T., Sasaki N., Kasahara K., Hirata K. Anti-inflammatory and immune-modulatory therapies for preventing atherosclerotic cardiovascular disease. *J Cardiol* 2015; 66(1): 1-8.
26. Yao Y., Xu X.H., Jin L. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy. *Front Immunol* 2019; 10: 792.
27. Orekhov A.N., Orekhova V.A., Nikiforov N.G. et al. Monocyte differentiation and macrophage polarization. *Vessel Plus* 2019; 3: 10.
28. Churina E.G., Urazova O.I., Sitnikova A.V. et al. Differentiation of blood monocytes and features of the cytokine status in patients with lung tuberculosis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2020; 64(4): 79-87. [Чурина Е.Г., Уразова О.И., Ситникова А.В. и др. Дифференцировка моноцитов крови и особенности цитокинового статуса у больных туберкулезом легких. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2020; 64(4): 79-87].
29. Fukui S., Iwamoto N., Takatani A. et al. M1 and M2 Monocytes in Rheumatoid Arthritis: A Contribution of Imbalance of M1/M2 Monocytes to Osteoclastogenesis. *Front Immunol* 2018; 8: 1958.
30. Ley K. M1 Means Kill; M2 Means Heal. *J Immunol* 2017; 199(7): 2191-2193.
31. Arnold K.A., Blair J.E., Paul J.D. et al. Monocyte and macrophage subtypes as paired cell biomarkers for coronary artery disease. *Exp Physiol* 2019; 104(9): 1343-1352.
32. Williams H., Cassorla G., Pertsoulis N. et al. Human classical monocytes display unbalanced M1/M2 phenotype with increased atherosclerotic risk and presence of disease. *Int Angiol* 2017; 36(2): 145-155.
33. Chinetti-Gbaguidi G., Colin S., Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(1): 10-17.

Сведения об авторах:

Долгушин Илья Ильич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, президент ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, заведующий кафедрой Микробиологии, вирусологии, иммунологии, директор НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ. ORCID: 0000-0002-0901-8042, dol-ii@mail.ru

Генкель Вадим Викторович – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ, тел. 89514417061, ORCID: 0000-0001-5902-3803, henkel-07@mail.ru

Савочкина Альбина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры Микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, главный научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-0536-0924, alina7423@mail.ru

Батурина Ирина Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-5960-4189, irisha_baturina@mail.ru

Никушкина Карина Викторовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-3900-9278, knikushkina81@gmail.com

Минасова Анна Александровна – к.б.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮУГМУ, научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-9084-0577, pandora_anna@mail.ru

Кузнецова Алла Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, тел. 89681139169, ORCID: 0000-0002-1136-7284, kuzja321@mail.ru

Шапошник Игорь Иосифович – д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ, тел. 89088235120, ORCID: 0000-0002-7731-7730, shaposhnik@yandex.ru

Information about the authors:

Dolgushin I.I. – MD, PhD, Professor, member of the Russian Academy of Sciences, President of South-Ural State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University; ORCID: 0000-0002-0901-8042, dol-ii@mail.ru

Genkel V.V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, ORCID: 0000-0001-5902-3803, henkel-07@mail.ru

Savochkina A.Yu. – MD, PhD, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, Principal Researcher of Research Institution of Immunology, South-Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-0536-0924, alina7423@mail.ru

Baturina I.L. – MD, PhD, Senior Researcher of Research Institution of Immunology, South-Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-5960-4189, irisha_baturina@mail.ru

Nikushkina K.V. – MD, PhD, Principal Researcher of Research Institution of Immunology, South-Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-3900-9278, knikushkina81@gmail.com

Minasova A.A. – MD, PhD, Associate Professor, **Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, FGBO VO SUSHMU, ORCID: 0000-0002-9084-0577**, pandora_anna@mail.ru

Kuznetcova A.S. – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, ORCID: 0000-0002-0357-5702, kuzja321@mail.ru

Shaposhnik I.I. – MD, PhD, Professor, Head of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, ORCID: 0000-0002-7731-7730, shaposhnik@yandex.ru

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Для ссылки: Коннов П.Е. Эффективность и безопасность применения препарата липолив в комплексном лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами распространенного вульгарного псориаза / Коннов П.Е., Арсеньева А.А. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – с. 28-34

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЛИПОЛИВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМАМИ РАСПРОСТРАНЕННОГО ВУЛЬГАРНОГО ПСОРИАЗА

Коннов П.Е., Арсеньева А.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

EFFICIENCY AND SAFETY OF THE DRUG LIPOLIV IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE FORMS OF COMMON PSORIASIS VULGARIS

Konnov P.E., Arsenieva A.A.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 443099, Russian Federation, Samara, st. Chapaevskaya, 89

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты эффективности и безопасности применения препарата ЛИПОЛИВ в комплексном лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами распространенного вульгарного псориаза и его влияния на функциональные и биохимические показатели, на качество жизни пациентов. Обследовано 40 пациентов: 20 (основная группа) проведено стандартное лечение с препаратом ЛИПОЛИВ, 20 (сравнения) – стандартное лечение. В результате сравнительного анализа сделан вывод, что использование препарата ЛИПОЛИВ приводит к выраженному улучшению в течении распространенных форм псориаза, снижению активности воспалительного процесса, способствует нормализации липидного состава сыворотки крови, что свидетельствует о липотропном и мембран-стабилизирующем действии.

Ключевые слова: псориаз, гепатобиллиарная система, ЛИПОЛИВ, качество жизни, лечение псориаза.

SUMMARY

The article presents the results of the effectiveness and safety of the drug LIPOLIV in the complex treatment of patients with moderate and severe forms of common psoriasis vulgaris and its effect on functional and biochemical parameters, on the quality of life of patients. 40 patients

were examined: 20 (main group) underwent standard treatment with LIPOLIV, 20 (comparison) – standard treatment. As a result of a comparative analysis, it was concluded that the use of LIPOLIV leads to a pronounced improvement in the course of common forms of psoriasis, a decrease in the activity of the inflammatory process, contributes to the normalization of the lipid composition of blood serum, which indicates a lipotropic and membrane-stabilizing effect.

Keywords: psoriasis, hepatobiliary system, LIPOLIV, quality of life, psoriasis treatment

Псориаз – хронический рецидивирующий эритематосквамозный дерматоз, мультифакториальной природы, с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующийся гиперпролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации, воспалительной реакцией в дерме, изменениями в различных органах и системах [1, 2, 3]. Псориаз остается глобальной проблемой медицины. Это один из наиболее распространенных дерматозов, частота встречаемости которого составляет 1,5-3% населения в разных странах [4].

Несмотря на значимую роль в патогенезе псориаза генетической компоненты (64-72%), большое внимание в литературе уделяется влиянию средовых факторов. По данным исследований, до 70% больных псориазом имеют патологию органов гепатобилиарной системы (ГБС). У этих больных формируются резистентные к терапии состояния, снижено качество жизни (КЖ) [1, 2, 5, 6, 7, 8, 9].

Псориаз затрагивает все аспекты жизни: карьеру, социальную сферу, половую жизнь и семейные отношения. Поэтому очень важно, чтобы качество жизни учитывалось при лечении больных хроническими рецидивирующими дерматозами [10, 11], в частности псориазом. Так же важную роль в развитии псориаза играют и психогенные факторы. С другой стороны, и сам псориаз – причина серьезных психологических проблем, повод для самоизоляции и социальной дезадаптации. Все это снижает качество жизни пациента и отрицательно влияет на течение патологического процесса и эффективность его терапии, а также приводит к нарастанию частоты тяжелых, приводящих к инвалидности и летальному исходу форм болезни (включая псориагическую эритродермию, атропатический и пустулезные формы псориаза) [12].

Хотя причина псориаза до сих пор не установлена, он считается мультифакторным заболеванием, обусловленным генетическими и средовыми факторами [13, 14]: экзогенными (ультрафиолетовая радиация, рентгеновские лучи, химические ожоги, токсические воздействия, воспалительные дерматозы – опоясывающий лишай, розовый лишай, аллергический дерматит, положительные кожные тесты и др.) и эндогенными (очаги фокальной инфекции, вызванные золотистым стафилококком или стрептококком, такими как тонзиллит, синусит, холецистит, аднексит, пиелонефрит и др.). При этом более 50% больных псориазом связывают его развитие с тяжелыми психическими потрясениями, выраженными негативными эмоциями [15].

Так же, у больных псориазом обнаруживается повышение активности печеночных ферментов, гиперхолестеринемия, снижение антитоксической функции печени, нарушение равновесия желчных кислот [16, 17, 18]. Кроме того, сопутствующая патология гепатобилиарной системы часто отягчает течение псориаза, особенно у пациентов с гепатитами, у которых течение псориаза отличается более выраженной тяжестью и торпидностью терапии [19].

Особое место в системной терапии псориаза принадлежит супрессивным препаратам (циклоспорину, метотрексату, синтетическим ретиноидам, антицитокиновым препаратам).

Однако ввиду метаболизации в печени они могут приводить к изменениям состояния и функции этого органа (в частности, применение метотрексата в высоких дозах приводит к острому повреждению гепатоцитов, а длительное его применение в низких дозах – к развитию фиброза печени). Ввиду гепатотоксичности иммуносупрессивную терапию псориаза следует сопровождать применением гепатопротекторов [20]. Это важно и с учетом изначального наличия при псориазе патологии гепатобилиарной системы.

Именно поэтому, поиск новых подходов в комплексном лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами распространенного вульгарного псориаза, которые бы отличались высокой эффективностью и хорошей переносимостью при потенциальной возможности безопасного длительного применения, является актуальной задачей, решение которой позволит значительно улучшить качество жизни пациентов.

В качестве сопроводительной терапии при применении иммуносупрессивной терапии с целью минимизации ее гепатотоксичности, как один из вариантов является препарат ЛИПОЛИВ. ЛИПОЛИВ состоит только из натуральных компонентов. Главное активное вещество препарата – силибин. Это натуральное вещество природного происхождения, обладающее великолепными гепатопротекторными характеристиками. Силибин обладает антиоксидантным, противовирусным, иммуномодулирующим воздействием. Он является одним из элементов силимарина. Силимарин состоит из 7 компонентов, получаемых в лабораторных условиях из известного растения Расторопша. Она используется для лечения болезней печени на протяжении сотен лет, и сейчас является важной составляющей поддерживающей терапии у больных, у которых в анамнезе установлены болезни печени, от гепатоза и до цирроза. Самым активным и сильнодействующим по своему терапевтическому эффекту компонентом силимарина считается силибин [21].

Учитывая повышенную заинтересованность печени и липидных нарушений в патогенезе псориаза, мы провели изучение клинической эффективности препарата ЛИПОЛИВ в комплексном лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами распространенного вульгарного псориаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кожной клинике ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ в 2020-2021 гг. нами было проведено обследование 40 больных, в возрасте от 18 до 76 лет (в среднем 56 лет), в т. ч. 17 мужчин и 23 женщины. Давность заболевания составляла от 7 месяцев до 30 лет. Критериями включения больных в исследование были возраст 18 лет и старше, со среднетяжелой и тяжелой формами распространенного вульгарного псориаза (клинически установленного диагноза) и патология гепатобилиарной системы (ГБС) в виде дискинезии желчевыводящих путей, жирового гепатоза, хронических вторичных гепатитов и других состояний. Длительность исследования составила 3 недели.

Перед началом лечения и по его окончании проводилась клиническая оценка состояния больного, включающая: индекс тяжести псориаза в соответствии с площадью поражения (PASI), дерматологический индекс качества жизни (DLQI), биохимическое исследование крови (γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), холестерин, щелочная фосфатаза (ЩФ), трансаминазы (АлАТ) и (АсАТ), общие липиды (ОЛ), этерифицированный холестерин (ЭХ), триглицериды (ТГ), неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), фосфолипиды (ФЛ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) ГБС. Все больные прошли общепринятое клиническое

обследование, включающее общие анализы крови и мочи, рентгенологическое обследование легких.

В исследование не включались больные с гиперчувствительностью к любому неактивному компоненту препарата, беременные или кормящие женщины.

Полученные результаты. На предварительном этапе были сформированы две равнозначные группы пациентов с псориазом по 20 человек в каждой: первая группа – основная (получавшие стандартное лечение с применением препарата ЛИПОЛИВ), вторая группа – сравнения (стандартное лечение). При поступлении на стационарное лечение пациенты, вошедшие в изучаемые группы, отбирались методом произвольной выборки. В начале исследования пациенты обеих групп имели схожую клиническую и половозрастную характеристику, без достоверных различий в каком-либо из изучавшихся показателей.

В основной группе препарат ЛИПОЛИВ назначали наряду с цитостатической терапией (препарат метотрексат), антигистаминными препаратами, наружными средствами (2 %-ной салициловой мазью, мазью мометазона фуроата 0,1%) и фототерапией. Препарат принимался 1 раз в сутки 1 капсула до еды.

До лечения анализ биохимических показателей в обеих группах показал достоверное повышение уровней АлАТ и АсАТ у больных псориазом в обеих группах. Отмечена гиперхолестеринемия более чем у 59% пациентов, страдающих псориазом, в тех случаях, когда уровень холестерина в сыворотке крови оставался в пределах нормы, индекс фосфолипиды/холестерин указывал на наличие относительной гиперхолестеринемии.

Изменения ферментативной активности в печени и липидно-фосфолипидного состава сыворотки крови указывают на тесную взаимосвязь между ними. Повышенный уровень ФЛ, холестерин связан с процессами липидной пероксидации и отражает нестабильность и осмотическую неустойчивость мембран клеток. Увеличение уровня ТГ обусловлено усилением процессов липолиза. Выявленные дислипидемии у больных псориазом свидетельствуют о мембранеструктивных процессах, развивающихся как в печени, так, вероятно, и в клетках стенок сосудов, в кератиноцитах, что приводит к микрогемодинамическим нарушениям, усугубляет течение дерматоза и дает основание для назначения комплексной терапии.

Через 21 день терапии всем больным проводилось контрольное биохимическое исследование крови (таблица 1). Все показатели достоверно отличаются от исходных данных ($p < 0,05$).

Таблица 1 Сравнительные показатели данных в исследуемых группах после лечения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
ГГТП (Е/л)	23,11±0,13*	39,62±0,33
Холестерин (ммоль/л)	3,71±0,44	3,98±0,14
ЩФ (Е/л)	233,82±0,63*	286,82±0,71
АлАТ (Е/л)	26,32±1,61*	40,81±1,73
АсАТ (Е/л)	28,41±0,62	33,65±1,71
ОЛ (ммоль/л)	7,13±0,75	8,23±0,95
ЭХ (ммоль/л)	2,75±0,64	3,10±0,05
ТГ (ммоль/л)	1,62±0,73	1,99±0,18
НЭЖК (ммоль/л)	0,4±0,17	0,35±0,19
ФЛ (ммоль/л)	2,55±0,82	3,04±0,65

Примечание: * - показатель достоверности относительно сравниваемых групп $p < 0,05$

По данным повторного биохимического исследования крови у большинства больных в первой группе (17 человек) показатели печеночных ферментов и липидов сыворотки крови пришли к норме или снизились довольно существенно. Также следует отметить заметное снижение повышенных значений общего холестерина и щелочной фосфатазы у некоторых больных. В группе сравнения только у 6 больных биохимические показатели значительно изменились в лучшую сторону.

В основной группе в каждом случае отмечено улучшение патологического процесса со снижением индекса PASI с $37,4 \pm 5,2$ до $7,9 \pm 2,9$ ЕД. При этом, как было отмечено, антидепрессивное действие ЛИПОЛИВА наступало на $6,0 \pm 0,3$ суток, нейропротективное (с улучшением настроения) через $10,0 \pm 0,2$ суток после начала его применения. Лечение препаратом ЛИПОЛИВ в каждом из 3 случаев сопровождалось нормализацией повышенных (на фоне предшествовавшего применения цитостатической терапии) в 1,5-2,0 раза уровней АЛат и АСаТ. У пациентов группы сравнения псориазные высыпания регрессировали значительно медленнее. Снижение индекса PASI в первой группе (к 14 дню лечения) составило $18,2 \pm 0,3$ балла, а во второй группе $23,9 \pm 0,4$ балла, различия достоверны ($p < 0,05$). К концу лечения PASI в первой группе составил $5,2 \pm 0,5$ балла, а в группе сравнения $8,9 \pm 0,3$ балла.

Оценка клинической эффективности лечения проводилась по следующим показателям: инфильтрация, эритема, отечность, шелушение, зуд. В ходе лечения у большинства больных отмечалось значительное снижение инфильтрации, отечности кожи, зуд практически отсутствовал, эритема уменьшилась, новых высыпаний не отмечалось.

В результате исследования качества жизни пациентов до начала лечения было установлено, что больные псориазом имеют низкий показатель индекса качества жизни и самые низкие показатели индекса качества жизни ($18 \pm 0,1$ баллов) были у больных с тяжелой формой вульгарного распространенного псориаза в прогрессирующей стадии. Большая часть обследуемых (93%) считают свою жизнь в той или иной степени неполноценной и связывают это с высыпанием псориазных элементов на открытых участках кожи (лице и волосистой части головы, кистей рук).

В результате проведенного лечения у пациентов обследованных групп выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) индекса качества жизни (DLQI). Так у пациентов основной группы индекс DLQI снизился до $6,9 \pm 0,4$ баллов, а у пациентов группы сравнения до $9,1 \pm 0,1$ баллов.

У всех больных получавших препарат ЛИПОЛИВ отмечалась хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций.

В результате исследования, при оценке эффективности и безопасности комплексного лечения препаратом ЛИПОЛИВ пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами распространенного вульгарного псориаза можно утверждать то, что в большинстве случаев лечение приводит к значительному улучшению в течении распространенного псориаза, снижает активность воспалительного процесса, способствует нормализации липидного состава сыворотки крови, свидетельствуя о липотропном и мембранстабилизирующем действии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Dovzhanskiy S.I., Utts S.R. Psoriasis or psoriatic disease. Saratov : Izdatel'stvo Saratovskogo universiteta; 1992. [Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориазная болезнь. Саратов: Издательство Саратовского университета; 1992].

2. Raeva T.V. Mental disorders in a dermatological clinic. autoref. dis. ... doctor of medical sciences. Tomsk; 2006. [Раева Т.В. Психические расстройства в дерматологической клинике. автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2006].
3. Wahl A., Loge J.H., Wiklund I., Hanestad B.R. The burden of psoriasis: A study concerning healthrelated quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *Am Acad Dermatol* 2000; 43(5): 803-808.
4. Taha T.V., Nazhmutdinova D.K. New methods in the treatment of psoriasis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2005; 13(20): 1326-1328. [Таха Т.В., Нажмутдинова Д.К. Новые методы в лечении псориаза. *Русский медицинский журнал* 2005; 13(20): 1326-1328].
5. Adaskevich V.P. Diagnostic indices in dermatology. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy; 2014. [Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. Москва: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014].
6. Zagrtidinova R.M., Filimonov M.A., Trusov V.V. Functional disturbances of the hepatobiliary system in psoriatic patients and prospects of their correction. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2006; (3): 13-14. [Загртдинова Р.М., Филимонов М.А., Трусов В.В. и др. Функциональные нарушения гепатобилиарной системы у больных псориазом и возможности их коррекции. *Вестник дерматологии и венерологии* 2006; (3): 13-14].
7. Mordovtsev V.N., Tsvetkova G.M. Pathology of the skin. Moscow : Meditsina; 1993. [Мордовцев В.Н., Цветкова Г.М. Патология кожи. Москва: Медицина; 1993].
8. Kotelnikova A.B., Frolova O.I., Rayeva T.V., Ishutina N.P. Clinical and metabolic efficacy of heptral® (ademetionine) in psoriatic patients with a pathology of the hepatobiliary system. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2009; (5): 103-111. [Котельникова А.Б., Фролова О.И., Раева Т.В., Ишутина Н.П. Клинико-метаболическая эффективность гептрала (адеметионина) у больных псориазом с патологией гепато-билиарной системы. *Вестник дерматологии и венерологии* 2009; (5): 103-111].
9. Perlamutrov Yu.N., Solov'ev A.M. Psoriasis and modern methods of its treatment. *Lechashchiy vrach* 2004; (5): 38-43. [Перламутров Ю.Н., Соловьев А.М. Псориаз и современные методы его лечения. *Лечащий врач* 2004; (5): 38-43].
10. Dovzhanskiy S.I. Quality of life is an indicator of the condition of patients with chronic dermatoses. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2001; (3): 12-13. [Довжанский С.И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами. *Вестник дерматологии и венерологии* 2001; (3): 12-13].
11. Pashinyan A.G., Dvornikov A.S., Dontsova E.V. The assessment of quality of life in patients with psoriasis: a review of current studies. *Lechebnoe delo* 2019; (2): 32-35. [Пашиный А.Г., Дворников А.С., Донцова Е.В. Оценка качества жизни больных псориазом: обзор современных исследований. *Лечебное дело* 2019; (2): 32-35].
12. Bakhlykova E.A., Filimonkova N.N., Matusevich S.L. et al. Pustular psoriasis: patients life quality and methods of treatment. *Prakticheskaya meditsina* 2014; 8 (84): 27-32. [Бахлыкова Е.А., Филимонкова Н.Н., Матусевич С.Л. и др. Пустулезный псориаз: качество жизни пациентов и методы терапии. *Практическая медицина* 2014; 8 (84): 27-32].
13. Kubanova A.A., Katunina O.R. Immunomorphology and morphogenesis of affected skin foci at psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2010; (1): 70-79. [Кубанова А.А., Катунина О.Р. Иммуноморфология и морфогенез очагов пораженной кожи при псориазе. *Вестник дерматологии и венерологии* 2010; (1): 70-79].
14. Michalek I.M., Loring B., John S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(2): 205-212.
15. Kastelan M., Massari L.P., Pasic A., Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2004; 12 (1): 26-29.

16. Baltabaev M.K., Khamidov Sh.A., Valikhanov U.A., Khamidov F.Sh. Psoriasis and bile acid metabolism. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2005; (4): 25-28. [Балтабаев М.К., Хамидов Ш.А., Валиханов У.А., Хамидов Ф.Ш. Псориаз и метаболизм желчных кислот. Вестник дерматологии и венерологии 2005; (4): 25-28].
17. Korotky N.G., Peslyak M.Yu. Psoriasis as a consequence of incorporation of β -streptococci in the microbiocenosis of highly permeable intestines (a pathogenetic concept). *Vestnik dermatologii i venerologii* 2005; (1): 9-18. [Короткий Н.Г., Песляк М.Ю. Псориаз как следствие включения β -стрептококков в микробиоценоз кишечника с повышенной проницаемостью (концепция патогенеза). Вестник дерматологии и венерологии 2005; (1): 9-18].
18. Falko E.V., Khyshiktuev B.S. Metabolic disorders in psoriatic disease. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; (2): 118-122. [Фалько Е.В., Хышиктуев Б.С. Нарушения липидного обмена при псориазической болезни. Дальневосточный медицинский журнал 2009; (2): 118-122].
19. Korsunskaya I.M., Dvoryankova Ye.V., Oleinik S.S. et al. The specific features of therapy for psoriasis in patients with chronic viral hepatitis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2007; (1): 36-39. [Корсунская И.М., Дворянкова Е.В., Олейник С.С. и др. Особенности терапии псориаза у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Российский журнал кожных и венерических болезней 2007; (1): 36-39].
20. Santini D., Vincenzi B., Mssacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res* 2003; 23: 5173-5179.
21. Instructions for the use of LIPOLIV in Russia. URL: <https://lipoliv.ru/instruction> (accessed 10.12.2021). [Инструкция по применению ЛИПОЛИВА в России. URL: <https://lipoliv.ru/instruction> (дата обращения : 10.12.2021)].

Сведения об авторах:

Коннов Павел Евгеньевич – д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Самара, Чапаевская, 89

Арсеньева Антонина Александровна – д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Самара, Чапаевская, 89. Автор, ответственный за переписку: 443001, г. Самара, ул. Галактионовская 106А, кв.120, тел. +79277127475, a.arsenieva2014@yandex.ru

Для ссылки: Ищенко Л.С. Акушерские, перинатальные исходы и состояние последов у женщин с новой коронавирусной инфекцией covid-19, манифестировавшей на сроке доношенной беременности / Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Холопова А.Ю., Казачкова Э.А., Сычуглов Г.В., Казачков Е.Л., Шамаева Т.Н. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – с.35-46.

АКУШЕРСКИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ И СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕДОВ У ЖЕНЩИН С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19, МАНИФЕСТИРОВАВШЕЙ НА СРОКЕ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Ищенко Л.С.^{1,2}, Воропаева Е.Е.^{1,2}, Хайдукова Ю.В.^{1,2}, Холопова А.Ю.^{2,3}, Казачкова Э.А.², Сычуглов Г.В.^{2,3}, Казачков Е.Л.², Шамаева Т.Н.²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Российская Федерация

OBSTETRIC, PERINATAL OUTCOMES AND CONSEQUENCES IN WOMEN WITH NEW CORONAVIRAL INFECTION COVID-19 MANIFESTED DURING PREMATURE PREGNANCY

Ishchenko L.S.^{1,2}, Voropaeva E.E. ^{1,2}, Khaidukova Y.V. ^{1,2}, Kholopova A.Y. ^{2,3}, Kazachkova E.A. ², Sychugov G.V. ^{2,3}, Kazachkov E.L. ², Shamaeva T.N. ²

¹Regional Clinical Hospital No. 2", Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

³Chelyabinsk Regional Pathological Bureau", Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Влиянию новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на течение беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных детей в настоящее время посвящено большое количество исследований. Активно изучаются морфологические особенности плацент от матерей с НКИ COVID-19 в связи со значимостью влияния патологических изменений в плаценте на перинатальные исходы. Несмотря на большую исследовательскую работу в данном направлении, причины развивающихся у матери и плода осложнений на фоне манифестации НКИ COVID-19 в различные сроки беременности не всегда

очевидны, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований для уточнения характера влияния НКИ COVID-19 на беременных женщин и новорожденных.

Цель исследования. Изучить акушерские, перинатальные исходы и состояние последов у женщин с манифестацией новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести на сроке доношенной беременности.

Организация и методы. В исследование включены 47 женщин с НКИ COVID-19 (подтвержденная форма), манифестировавшей на сроке доношенной беременности. В зависимости от степени тяжести НКИ COVID-19 пациентки были стратифицированы на 3 группы.

Результаты и заключение. НКИ COVID-19 различной степени тяжести, манифестирующая на сроке доношенной беременности, не оказывает значимого неблагоприятного влияния на акушерские и перинатальные исходы. НКИ COVID-19 легкой степени достоверно чаще диагностируется у первобеременных женщин. Независимо от степени тяжести течения НКИ COVID-19, манифестировавшей при доношенной беременности, воспалительные изменения различного характера и признаки острой плацентарной недостаточности (ПН) с высокой частотой выявляются при морфологической оценке последов, полученных от этих матерей.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, акушерские и перинатальные исходы, морфология последа

SUMMARY

A large number of studies are currently being devoted to the impact of the novel coronavirus infection (NKI) COVID-19 on pregnancy, childbirth, the postpartum period and the condition of newborn children. The morphological features of placentas from mothers with NCI COVID-19 are being actively studied in connection with the significance of the influence of pathological changes in the placenta on perinatal outcomes. Despite a lot of research work in this direction, the causes of complications developing in the mother and fetus against the background of the manifestation of COVID-19 NCI at various stages of pregnancy are not always obvious, which indicates the need for further research to clarify the nature of the impact of COVID-19 NCI on pregnant women and newborns.

Purpose of the study. To study obstetric, perinatal outcomes and the condition of the afterbirths in women with manifestation of a new coronavirus infection COVID-19 of varying severity during full-term pregnancy.

Organization and methods. The study included 47 women with NKI COVID-19 (confirmed form), manifesting at term. Depending on the severity of COVID-19 NCI, the patients were stratified into 3 groups.

Results and conclusion. NKI COVID-19 of varying severity, manifesting at term pregnancy, does not have a significant adverse effect on obstetric and perinatal outcomes. Mild NCDs of COVID-19 are reliably more often diagnosed in pre-pregnant women. Regardless of the severity of the course of COVID-19 NCI, manifested in full-term pregnancy, inflammatory changes of a different nature and signs of acute placental insufficiency (PN) are detected with a high frequency during the morphological assessment of the sequins obtained from these mothers.

Keywords: pregnancy, COVID-19, new coronavirus infection, obstetric and perinatal outcomes, placenta morphology

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2, вызывающий новую коронавирусную инфекцию (НКИ) COVID-19, оказывает серьезное влияние на здоровье людей во всем мире. Его распространение сопровождается заражением большого количества людей, вызывает тяжелые формы заболевания и связанные с ними долгосрочные неблагоприятные последствия для здоровья [1]. В период гестации женщины могут быть более восприимчивы к SARS-CoV-2 из-за развивающихся в организме беременных физиологических изменений в иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах (ССС), нарастающих с увеличением срока беременности [2, 3]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о более высокой заболеваемости НКИ COVID-19 у беременных, чем в целом в популяции [4]. Несмотря на растущее количество публикаций о влиянии НКИ COVID-19 на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние новорожденных и последов, недостаточно данных для объективных выводов в отношении влияния степени тяжести и срока манифестации НКИ COVID-19 на акушерские и перинатальные исходы, формирование патологии последа.

Цель исследования: изучить акушерские, перинатальные исходы и состояние последов у женщин с манифестацией новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести на сроке доношенной беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный сравнительный анализ сведений из историй родов и историй развития новорожденных, заключений патоморфологических исследований последов 47 пациенток, поступивших в родильный дом ГБУЗ «Областная клиническая больница №2» г. Челябинска в период с сентября по декабрь 2020 года включительно на фоне манифестации НКИ COVID-19 при доношенной беременности. Набор материала проводили методом сплошной выборки.

Пациентки были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести течения НКИ COVID-19: 1-ю группу составили 20 (42,6%) женщин с НКИ COVID-19 лёгкой степени тяжести, 2-ю – 20 (42,6%) пациенток со средней степенью тяжести и 3-ю группу – 7 (14,8%) женщин с тяжёлым течением НКИ COVID-19. Пациенток с крайне тяжелой формой течения НКИ COVID-19 в представленной выборке не было.

Критериями включения в исследование были наличие подтвержденной формы НКИ COVID-19 [5, 6], срок беременности 37 недель 0 дней – 41 неделя 6 дней, наблюдение в женской консультации, наличие и доступность медицинской документации. Критерии исключения со стороны матери: тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, пороки развития матки, туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные заболевания, многоплодная беременность, беременность после ЭКО. Критерии исключения со стороны плода: наличие врожденных пороков развития плода.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе IBM SPSS Statistics 19. В качестве показателей дескриптивной статистики рассчитывали для количественных признаков среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), для качественных признаков – абсолютную и относительную частоту (в %). При сравнении трех

групп по количественному признаку применяли критерий Краскела-Уоллеса, по качественным признакам – точный критерий Фишера, так как количество ячеек таблиц сопряженности, в которых ожидаемая частота меньше 5, было больше 20 %. Для сравнения качественных показателей внутри одной выборки использовали одновыборочный критерий Хи-квадрат Пирсона. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах исследования составил $28,4 \pm 5,0$, $32,3 \pm 5,7$ и $32,9 \pm 6,2$ лет соответственно ($p=0,093$). Настоящая беременность была первой у 9 (45%) женщин с легкой, 1 (5%) пациентки – со среднетяжелой и 1 (14,3%) пациентки – с тяжелой НКИ COVID-19 ($p=0,008$). Искусственное и самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе имело место в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах у 7 (35%), 10 (50%) и 4 (57,1 %) женщин соответственно ($p=0,570$). Абдоминальное оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения при предыдущих беременностях проводилось у 4 (20%) пациенток 1-ой группы, 5 (25 %) – 2-ой и 2 (28,6%) – 3-ей группы исследования ($p=0,903$). Из экстрагенитальной патологии чаще регистрировались метаболические нарушения, патология органа зрения заболеваниями ССС, почек, щитовидной железы. Патология ССС включала хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК), врожденные пороки сердца (ВПС), которые регистрировались в 4 (20%), 7 (35%) и 3 (42,9%) случаях в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах соответственно ($p=0,434$). ХАГ выявлялась у 3 (15%) пациенток с легким, 4 (20%) – со среднетяжелым и 1 (14,3%) пациентки с тяжелым течением НКИ ($p=1,000$). ВРВНК в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах регистрировалось в 2 (10%), 5 (25%) и 1 (14,3%) случаях соответственно ($p=0,593$). ВПС зарегистрирован только в 3-ей группе у 1 (14,3%) пациентки ($p=0,149$). Патология почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) наблюдалась у 5 (25%) пациенток 1-ой и 5 (25%) – 2-ой группы, в 3-ей группе таких заболеваний не было ($p=0,439$). Болезни щитовидной железы, представленные гипотиреозом, аутоиммунным тиреоидитом, диффузным нетоксическим и узловым зобом, регистрировались в 2 (10 %), 5 (25%) и 2 (28,6%) случаях соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах ($p=0,417$). Ожирение различной степени тяжести зафиксировано у 8 (40%) пациенток с легкой, у 6 (30%) – со средне тяжелой и у 3 (42,9%) пациенток с тяжелой НКИ COVID-19 ($p=0,553$). При этом преобладала 1 степень ожирения: 7 (87,5%), 3 (50%) и 2 (66,7%) случаев соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах ($p=0,495$). Избыточная масса тела наблюдалась только у женщин в 1-ой и 2-ой группах исследования в 2 (10%) и в 1 (5%) случае соответственно ($p=1,000$). Патология зрения в виде миопии имела место в 4 (20%), 6 (30%) и 1 (14,3%) случаях соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах ($p=0,722$).

У женщин с различной степенью тяжести НКИ COVID-19, манифестировавшей на сроке доношенной беременности, сама беременность протекала на фоне ряда осложнений. Регистрировались анемия – 9 (45%), 10 (50%) и 4 (57,1%) ($p=0,926$), гестационный сахарный диабет – 7 (35%), 6 (30%) и 2 (28,6%) ($p=1,000$), гестационная артериальная гипертензия – 1 (5%), 2 (10%) и 0 (0%) ($p=1,000$) случаев соответственно в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах исследования. Умеренная преэклампсия развивалась у 1 (5%) пациентки со среднетяжелой НКИ COVID-19. Хроническая ПН отмечена в 6 (30%) случаях в 1-ой и 2-ой и в 3 (42,9%) случаях

в 3-ей группе исследования ($p=0,832$). Угроза прерывания беременности в различных триместрах регистрировалась у 7 (35%) женщин 1-ой и 4 (20 %) пациенток 2-ой группы ($p=0,207$). Предлежание плаценты наблюдалось в 1-м случае у пациентки 2-ой группы (5%). Многоводие диагностировано в 1-ой и 3-ей группах у 1 (5% и 14,3% соответственно) пациентки, во 2-ой группе – у 4 (20%) женщин ($p=0,354$). Инфекционные осложнения, представленные нарушениями микробиоценоза влагалища, цервицитом, внутриматочной инфекцией, были выявлены в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах в 6 (30%), 9 (45%) и 1 (14,3%) случаях соответственно ($p=0,350$). Перинатально значимые инфекции в представленной выборке не были выявлены.

Родили самостоятельно через естественные родовые пути 13 (65%) пациенток 1-ой, 9 (45%) – 2-ой и 3 (42,9 %) пациентки 3-ей группы исследования ($p=0,449$). Преиндукция родов путем применения антигестагенов и/или катетера Фолея проводилась в 5 (25%), 2 (10%) и 1 (14,3%) случаях в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах соответственно ($p=0,593$). Предварительная амниотомия с целью индукции родов проведена у 6 (30%) женщин 1-ой, 2 (10%) – 2-ой и 1 (14,3%) – 3-ей группы исследования ($p=0,327$). Преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось в 5 (25%), 4 (20%) и 2 (28,6%) случаях соответственно у пациенток 1-ой, 2-ой и 3-ей группы ($p=0,903$). Оперативное абдоминальное родоразрешение путем кесарева сечения имело место в 7 (35%), 11 (55%) и 4 (57,1%) случаях соответственно группам ($p=0,449$). В группе с легким течением НКИ COVID-19 процент экстренного кесарева сечения составил 28,6% (2 случая), со среднетяжелым течением – 54,5% (6 случаев), при тяжелом течении – 50% (2 случая) ($p=0,543$). В целом, основными показаниями к оперативному абдоминальному родоразрешению в экстренном порядке являлись дистресс плода (5 случаев – 50%), нарастание степени тяжести дыхательной недостаточности у беременной при отсутствии готовности к родам по шейечному тесту (2 случая – 20%), преждевременное излитие околоплодных вод в сочетании с рубцом на матке и отсутствием готовности к родам по шейечному тесту (2 случая – 20%), клинически узкий таз (1 случай – 10%), $p=0,308$. В общей сложности, самостоятельные роды имели место в 25 (53,2%) случаях, а оперативное абдоминальное родоразрешение – в 22 (46,8%) случаях ($p=0,662$). При этом плановое кесарево сечение было проведено в 12 (54,5%) случаях, а экстренное – в 10 (45,5%) случаях ($p=0,670$). У 1 (5%) роженицы 1-ой группы (после самостоятельных родов) и 2 (10%) рожениц 2-ой группы (после родоразрешения путем экстренного кесарева сечения в родах в одном случае по поводу дистресса плода, в другом – по поводу клинически узкого таза) в раннем послеродовом периоде развилось гипотоническое кровотечение ($p=1,000$).

Все роды завершились рождением живого, доношенного, зрелого плода. Перинатальная смертность составила 0%. При легком течении НКИ COVID-19 18 (90%) новорожденных имели при рождении оценку по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах 7 и более баллов, а 2 (10%) – родились в состоянии асфиксии ($p<0,001$). В обоих случаях дети были рождены через естественные родовые пути от первобеременных, перовородящих женщин. Один новорожденный родился с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов на фоне задержки роста плода III степени по гипотрофическому типу (при рождении вес 2500 г, рост 49 см, беременность протекала на фоне хронической ПН), получил полный объем необходимых реанимационных мероприятий, экстубирован в родильном зале, на 3-и сутки на самостоятельном дыхании из отделения реанимации переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД). Второй ребенок родился с оценкой по Апгар 4-6 баллов на

фоне меконияльной аспирации (при рождении вес 2970 г, рост 49 см; беременность на фоне хронической ПН, острой респираторной вирусной инфекции в 1-м триместре, нарушения микробиоценоза влагалища и цервицита, ассоциированного с *Mycoplasma hominis*), находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в течение суток, переведен в ОПННД на 5-е сутки после родов. В группе со среднетяжелым течением НКИ COVID-19 19 (95%) новорожденных имели при рождении оценку по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах 7 и более баллов, а 1 новорожденный (5%) родился с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов ($p<0,001$). Умеренная интранатальная асфиксия развилась на фоне аспирации мекония (показанием к кесареву сечению явился дистресс плода), новорожденный получил полный объем необходимых реанимационных мероприятий, экстубирован в родильном зале, на 2-е сутки на самостоятельном дыхании переведен в ОПННД. При тяжелом течении НКИ COVID-19 все дети (7 – 100%) родились с оценкой по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах 7 и более баллов. В целом, в ОПННД с целью реабилитации были переведены в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах исследования 5 (25%), 8 (40%) и 1 (14,3%) новорожденный соответственно ($p=0,514$). Всем новорожденным проводилось исследование на SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале методом полимеразной цепной реакции по стандартной схеме, регламентированной действующими на тот момент временными методическими рекомендациями [5, 6], ни в одном случае вирус не был идентифицирован.

При гистологическом исследовании последов, полученных от родильниц с НКИ COVID-19, манифестировавшей на сроке доношенной беременности, был выявлен ряд морфологических изменений. В случаях с лёгким течением НКИ COVID-19 признаки воспаления выявлены в 13 (65%) последах, $p=0,180$ (при этом гнойное воспаление в 5 (38,5%), продуктивное – в 8 (61,5%), сочетанное гнойно-продуктивное воспаление – в 0 (0%) последов, $p=0,405$). Признаки ПН в последах родильниц с легкой НКИ COVID-19 зарегистрированы в 17 (85%) наблюдениях ($p=0,002$). Хроническая ПН отмечена в 6 (35,3%), а острая ПН – в 11 (64,7%) случаях ($p=0,225$). Проявлением острой ПН явилось, в первую очередь, резко выраженное полнокровие паретически расширенных капилляров ворсин с кровоизлияниями в межворсинчатое пространство и плодные оболочки.

При среднетяжелом течении НКИ COVID-19 гнойное, продуктивное и сочетанное гнойно-продуктивное воспаление зарегистрировано в 3 (27,3%), 6 (54,5%) и 2 (18,2%) последах соответственно ($p=0,307$). Признаки воспаления отсутствовали в 9 (45%) последах пациенток 2-ой группы ($p=0,655$). Острая и хроническая ПН во 2-ой группе имела место в 18 (94,7%) и 1 (5,3%) случаях соответственно ($p<0,001$). Признаки ПН в последе отсутствовали у 1 (5%) пациентки в этой группе ($p<0,001$).

У пациенток с тяжёлым течением НКИ COVID-19 воспалительные изменения определялись в большинстве последов (5 – 71,4%, $p=0,257$): гнойное (3 – 60%), продуктивное (1 – 20%), сочетанное (1 – 20%), $p=0,449$. ПН диагностирована в 6 наблюдениях (85,7%), $p=0,059$. Острая ПН, представленная преимущественно истинными инфарктами с некрозом ворсин, и хроническая ПН выявлены в 5 (83,3%) и 1 (16,7%) случаях соответственно ($p=0,102$).

В целом, при морфологическом исследовании последов, независимо от степени тяжести НКИ COVID-19, преобладали последы с воспалительными изменениями различного характера (61,7% – 29, $p=0,109$) и признаками ПН (89,4% – 42, $p<0,001$), при этом в 81% (34) случаев – была диагностирована острая ПН ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные на сегодняшний день в доступной литературе сведения о течении и исходах НКИ COVID-19 у беременных женщин не дают достаточной информации о характерных особенностях при манифестации ее в различные сроки беременности. По полученным нами данным возраст пациенток с манифестацией НКИ COVID-19 различной степени тяжести на сроке доношенной беременности в группе с легким течением был меньше и в среднем находился в диапазоне от 28,4 до 32,9 лет, что согласуется данными метаанализа М. Jafari et al. (2021), включившего 10 000 беременных (121 исследование) и 128 176 небеременных женщин (228 исследований) с НКИ COVID-19, где средний возраст среди 3348 беременных составил 33 года (95% ДИ 28–37, $p < 0,001$) [7].

Относительно сопутствующей соматической патологии, в целом, при с НКИ COVID-19 у беременных отмечено преобладание сахарного диабета, бронхиальной астмы, гипертонической болезни, наличие избыточного веса или ожирения [7, 8, 9]. Наряду с увеличением возраста матери эти заболевания являлись факторами риска тяжелого течения НКИ COVID-19 и госпитализации беременных, в том числе в отделения интенсивной терапии [8, 9]. По результатам проведенного нами исследования, у беременных с НКИ COVID-19 чаще встречались заболевания ССС, почек, щитовидной железы и метаболические нарушения в виде избыточной массы тела и ожирения, а также миопия, при этом статистически значимой разницы по преобладанию их в группе с тяжелой формой НКИ COVID-19 не получено. Предшествующий беременности сахарный диабет в исследуемой выборке не регистрировался. Гестационный сахарный диабет сопровождал каждую третью беременность, вне зависимости от степени тяжести НКИ COVID-19, то есть являлся независимым фактором риска развития НКИ, что согласуется с данными литературы [7, 8]. Частым осложнением течения беременности была анемия, диагностированная примерно у половины пациенток во всех группах исследования, и хроническая ПН, зафиксированная во всех группах, с небольшим преобладанием по частоте у беременных с тяжелой формой НКИ COVID-19.

По данным ряда исследований, в том числе крупномасштабных метаанализов, частота родоразрешения операцией кесарева сечения беременных с НКИ COVID-19 различной степени тяжести во 2-м и 3-м триместрах беременности составила от 42% до 72% [4, 7, 10, 11]. В нашем исследовании также получена высокая частота оперативного абдоминального родоразрешения путем кесарева сечения (46,8%) на доношенном сроке беременности, значимых отличий в зависимости от тяжести течения НКИ COVID-19 не выявлено.

В обзоре К. Diriba et al. (2020) среди перинатальных исходов выделены дистресс плода (26,5%), асфиксия новорожденных (1,4%). Только 1,2% новорожденных имели оценку по шкале Апгар < 7 баллов через 5 минут после рождения, уровень перинатальной смертности составил 2,2%. В данном обзоре ни одно из исследований не сообщало о передаче SARS-CoV-2 от матери к плоду внутриутробно [10]. В исследовании Т.Е. Белокриницкой с соавт. (2021) зарегистрировано 37 (1,6%) случаев перинатальных потерь. Родились 148 детей с положительным результатом обследования на COVID-19, что составило 6,2% [4]. Метаанализ М. Jafari et al. (2021) продемонстрировал сходные показатели частоты рождения SARS-CoV-2-позитивных новорожденных от матерей больных НКИ COVID-19 – 8% (95% ДИ 4–16, $p < 0,78$). SARS-CoV-2 выявляли в 12% (95% ДИ 5–26, $p < 0,3$) образцов плаценты. Наиболее распространенными неонатальными осложнениями являлись госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии (43%), дистресс плода (30%) и низкая масса

тела (25%) [7]. Вопрос о возможности вертикальной передачи SARS-CoV-2 продолжает активно обсуждаться, но веские доводы, подтверждающие данный факт, на сегодняшний день отсутствуют. Ряд исследователей не выявили доказательств вертикальной передачи вируса, так как образцы новорожденных на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (мазок из носоглотки, околоплодные воды, пуповинная кровь и грудное молоко) были отрицательными [12, 13, 14]. Но также есть сообщения, свидетельствующие о возможности вертикальной передачи COVID-19 [4, 7, 15-19]. Среди детей, рожденных от беременных с подтвержденной формой НКИ COVID-19, включенных в наше исследование, случаи интранатальной асфиксии с необходимостью проведения ИВЛ с малой долей вероятности были обусловлены НКИ COVID-19, регистрировались в группах с легким и среднетяжелым течением НКИ, а беременности изначально протекали на отягощенном инфекционном фоне и с признаками ПН. Положительных результатов обследования на SARS-CoV-2 в назофарингеальном материале методом ПЦР не получено ни в одном из 47 случаев. Неблагоприятные перинатальные исходы отсутствовали.

При оценке состояния последа данные ряда исследований указывают на высокую частоту нарушения плацентарного кровообращения с развитием тромбоза межворсинчатого пространства и некроза ворсин при исследовании плацент от родильниц, инфицированных SARS-CoV-2 [20, 21]. Важным компонентом поражения плаценты при НКИ COVID-19 является развитие воспаления в ее структурах [22]. Результаты нашего исследования согласуются с имеющимися данными: воспалительные изменения различного характера в последах встречались в 61,7% случаев, признаки ПН – в 89,4% случаев, из последних 81% составляла острая ПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НКИ COVID-19 различной степени тяжести, манифестирующая на сроке доношенной беременности, не оказывает значимого неблагоприятного влияния на акушерские и перинатальные исходы. Легкая степень НКИ COVID-19 статистически значимо чаще встречается у первобеременных женщин, при этом имеется тенденция к молодому возрасту этих пациенток. Морфологические изменения в последах при родоразрешении на доношенном сроке беременности с высокой частотой представлены воспалительными изменениями и признаками острой ПН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. COVID-19 – Global. URL: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON305> (accessed 31.08.2021).
2. Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Clinical norms. Obstetrics and Gynecology. Handbook for doctors. Moscow : GEOTAR-Media; 2018. [Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. Справочник для врачей. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2018].
3. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. J Reprod Immunol 2020; 139: 103122.
4. Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in siberia and far east. Akusherstvo i ginekologiya 2021; (2): 48-54. [Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременных женщин в сибире и дальнем востоке. Акушерство и гинекология 2021; (2): 48-54].

пов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология* 2021; (2): 48-54].

5. Methodological recommendations "Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection Covid-19". Version 2 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation May 2020). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74089861/> (accessed 31.08.2021). [Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции Covid-19». Версия 2 (утвержденная МЗ РФ май 2020). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74089861/> (дата обращения : 31.08.2021)].

6. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (Covid-19). Version 9 (25.10.2020). URL : https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (accessed 31.08.2021). [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 9 (25.10.2020). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения : 31.08.2021)]

7. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021; Jan 2: e2208.

8. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2020; 370: m3320.

9. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ* 2020; 369: m2107.

10. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2020; 25(1): URL: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-020-00439-w> (accessed 10.08.2021).

11. Dubey P., Reddy S.Y., Manuel S., Dwivedi A.K. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252: 490-501.

12. Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* 2020; 395(10226): 809-815.

13. Zhu H., Wang L., Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9(1): 51-60.

14. Yan J., Guo J., Fan C. et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(1): 111.e1-111.e14.

15. Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D. et al. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol* 2020; 37(8): 861-865.

16. Blumberg D.A., Underwood M.A., Hedriana H.L., Lakshminrusimha S. Vertical transmission of SARS-CoV-2: what is the optimal definition? *Am J Perinatol* 2020; 37(8): 769.

17. Zeng L., Xia S., Yuan W. et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020; 174(7): 722-725.

18. Fenizia C., Biasin M., Cetin I. et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun* 2020; 11(1): 5128.

19. Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A. et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *AJOG* 2020; S0002-9378(20): 30823.

20. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S. et al. Placental pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol* 2020; 154(1): 23-32.

21. Facchetti F., Bugatti M., Drera E. et al. SARSCoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of placenta. *EBioMedicine* 2020; 59: 102951.

22. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Akusherstvo i ginekologiya* 2020; (12): 44-52. [Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология* 2020; (12): 44-52.]

Сведения об авторах:

Ищенко Людмила Станиславовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел.: +7 (351) 741-22-83, +7 (919) 352 91 14, e-mail: lyudalyn@mail.ru

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (351) 217-70-42, e-mail: katya_voropaeva@mail.ru

Хайдукова Юлия Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий 2-м акушерским отделением ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18, тел. +7 (351) 217-70-42, e-mail: jumi.06@mail.ru

Холопова Анна Юрьевна – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-патологоанатом отделения детской патологии ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Россия. Адрес: 454003, Россия, Челябинск, ул. Татищева В.Н., 249, строение 3, тел. +7 (351) 731-23-09, e-mail: cherry_lady33@mail.ru

Сычугов Глеб Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по патологической анатомии Министерства здравоохранения Российской Федерации в Уральском федеральном округе, заведующий организационно-методическим отделом ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел.: 8 (351) 731-23-45, e-mail: docsgv@gmail.com

Казачкова Элла Алексеевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. 89124786290, e-mail: doctorkel@narod.ru

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (351) 232-01-45, e-mail: doctor-kel@narod.ru

Шамаева Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (351) 261-25-99, e-mail: shamtan@rambler.ru

Information about the authors:

Ishchenko Lyudmila St. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 741-22-83, +7 (919) 352 91 14, e-mail: lyudalyn@mail.ru

Voropaeva Ekaterina E. – MD, Associate Professor, Professor of the Department of pathological anatomy and forensic medicine of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Regional Clinical Hospital №2. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 217-70-42, e-mail: katya_voropaeva@mail.ru

Khaydukova Yulia V. – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, Head of the 2nd Obstetric Department of the Regional Clinical Hospital №2, Chelyabinsk, Russia. Address: 18 Gagarina str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 217-70-42, e-mail: jumi.06@mail.ru

Kholopova Anna Y. – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, pathologist, department of pediatric pathology, Chelyabinsk Regional Pathological Bureau, Chelyabinsk, Russia. Address: 249 Tatishcheva V.N. str., building 3, Chelyabinsk, 454003, Russia. Phone: +7 (351) 731-23-09, e-mail: cherry_lady33@mail.ru

Sychugov Gleb V. – PhD, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 731-23-45, e-mail: docsgv@gmail.com

Kazachkova Ella A. – MD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +79124786290, e-mail: doctorkel@narod.ru

Kazachkov Evgeny L. – MD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 232-01-45, e-mail: doctorkel@narod.ru

Shamaeva Tatiana N. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia, Phone: +7 (351) 261-25-99, e-mail: shamtan@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку: Ищенко Людмила Станиславовна, lyudalyn@mail.ru

Corresponding author: Lyudmila St. Ishchenko, lyudalyn@mail.ru

Вклад авторов:

Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Холопова А.Ю., Ищенко Л.С. – сбор и обработка материала;

Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Шамаева Т.Н. – анализ полученных данных, написание статьи;

Казачков Е.Л., Сычугов Г.В. – обзор публикаций по теме статьи;

Казачкова Э.А. – редактирование

Authors contributions:

Voropaeva E.E., Khaidukova Y.V., Kholopova A.Y., Ishchenko L.S. – collection and processing of material;

Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A., Shamaeva T.N. – analysis of the data obtained; writing an article;

Kazachkov E.L., Sychugov G.V. – review of the relevant literature;

Kazachkova E.A. – editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для ссылки: Хайдукова Ю.В. Беременность и роды у женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции Covid-19 в первом триместре гестации / Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Холопова А.Ю., Сычугов Г.В., Шамаева Т.Н., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., Жовнирук П.А. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 47-59.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИН ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

Хайдукова Ю.В.^{1,2}, Воропаева Е.Е.^{1,2}, Ищенко Л.С.^{1,2}, Казачкова Э.А.², Казачков Е.Л.², Холопова А.Ю.^{2,3}, Сычугов Г.В.^{2,3}, Шамаева Т.Н.², Воропаев Д.Д.², Воропаева А.И.², Ищенко Ю.С.², Жовнирук П.А.⁴

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Российская Федерация

⁴Государственное автономное учреждение здравоохранения «Центр охраны материнства и детства г. Магнитогорск», Магнитогорск, Российская Федерация

PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN DURING MANIFESTATION OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN THE FIRST TRIMESTER OF GESTATION

Khaidukova Y.V.^{1,2}, Voropaeva E.E.^{1,2}, Ishchenko L.S.^{1,2}, Kazachkova E.A.², Kazachkov E.L.², Kholopova A.Y.^{2,3}, Sychugov G.V.^{2,3}, Shamaeva T.N.², Voropaev D.D.², Voropaeva A.I.², Ishchenko Y.S.², Zhovniruk P.A.⁴

¹Regional Clinical Hospital No. 2", Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

³Chelyabinsk Regional Pathological Bureau", Chelyabinsk, Russia

⁴Center for Maternity and Childhood Protection, Magnitogorsk", Magnitogorsk, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Беременных женщин относят к группе высокого риска по более тяжелому течению острых респираторных вирусных заболеваний. В настоящее время активно изучается влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на беременность и ее исходы. Полученные

данные относительно тяжести ее течения у беременных женщин противоречивы. В доступной литературе отсутствуют сведения об особенностях гестации и родов после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 1 триместре беременности.

Цель исследования. Определить особенности течения беременности и родов у женщин с манифестацией новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести в 1 триместре гестации.

Организация и методы. Для определения медико-социальной характеристики пациенток в исследование включены 50 беременных женщин с манифестацией новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести (подтвержденная форма) в 1 триместре гестации, составивших 1-ю группу, и 30 беременных женщин без НКИ, составивших 2-ю группу исследования. Для изучения особенностей течения беременности и родов пациентки были разделены на группы А и В. Группу А составили пациентки из 1-ой группы наблюдения, у которых после перенесенной в 1 триместре НКИ COVID-19 различной степени тяжести беременность пролонгировалась (n=21), группу В – беременные женщины 2-ой группы исследования (n=30).

Результаты и заключение. НКИ COVID-19 различной степени тяжести, манифестирующая в 1 триместре гестации, ассоциирована с высокой частотой неразвивающейся беременности. Особенности беременных с манифестацией НКИ COVID-19 в 1 триместре гестации являются старший возраст, отягощенный соматический (метаболические нарушения, патология органов дыхания) и акушерско-гинекологический анамнез.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, первый триместр беременности, течение беременности, роды

SUMMARY

Pregnant women are considered to be at high risk for a more severe course of acute respiratory viral diseases. The impact of the novel coronavirus infection COVID-19 on pregnancy and its outcomes is currently being actively studied. The data obtained regarding the severity of its course in pregnant women are contradictory. In the available literature, there is no information about the features of gestation and childbirth after suffering a new coronavirus infection COVID-19 in the 1st trimester of pregnancy.

Purpose of the study. To determine the features of the course of pregnancy and childbirth in women with the manifestation of a new coronavirus infection COVID-19 of varying severity in the 1st trimester of gestation.

Organization and methods. To determine the medical and social characteristics of patients, the study included 50 pregnant women with manifestation of a new coronavirus infection COVID-19 of varying severity (confirmed form) in the 1st trimester of gestation, constituting the 1st group, and 30 pregnant women without NCI, constituting the 2nd study group. To study the peculiarities of the course of pregnancy and childbirth, the patients were divided into groups A and B. Group A consisted of patients from the 1st observation group, in whom, after having suffered in the 1st trimester of COVID-19 NCI of varying severity, pregnancy was prolonged (n = 21), group B – pregnant women of the 2nd study group (n = 30).

Results and conclusion. NCI COVID-19 of varying severity, manifesting in the 1st trimester of gestation, is associated with a high incidence of missed pregnancies. The features of pregnant women with manifestation of COVID-19 NCI in the 1st trimester of gestation are older

age, burdened somatic (metabolic disorders, respiratory pathology) and obstetric and gynecological history.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, first trimester of pregnancy, during pregnancy, childbirth

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 продолжает свое шествие по странам и континентам. Растет количество инфицированных, переболевших и умерших [1, 2]. Беременные женщины относятся к группе высокого риска по более тяжелому течению острых респираторных вирусных заболеваний [3, 4]. По одним сведениям, НКИ COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, у беременных женщин протекает менее «агрессивно» [5, 6, 7]. По результатам других исследований, у беременных женщин чаще, чем в общей популяции, наблюдаются тяжелые и крайне тяжелые формы НКИ COVID-19 [8, 9, 10, 11, 12]. Известно, что влияние вирусных инфекций в ранние сроки гестации может приводить к неблагоприятным исходам, включающим, невынашивание беременности, развитие плацентарной недостаточности [13]. В доступной литературе имеются ограниченные сведения о влиянии SARS-CoV-2 в 1 триместре беременности на развитие плода у женщин с бессимптомным и не требующим госпитализации течением НКИ COVID-19 [14]. Не представлено данных об особенностях гестации и родов после перенесенной НКИ COVID-19 в 1 триместре беременности и дальнейшем ее пролонгировании.

Цель исследования: определить особенности течения беременности и родов у женщин с манифестацией новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести в 1 триместре гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сравнительное контролируемое исследование 50 беременных женщин с манифестацией НКИ COVID-19 в 1 триместре гестации, поступивших в родильный дом ГБУЗ «Областная клиническая больница №2» г. Челябинска в период с апреля 2020 года по март 2021 года включительно (в период 1-ой и 2-ой волны НКИ) для оказания специализированной помощи (1-я группа). Группу сравнения составили 30 беременных женщин, не имевших НКИ в течение беременности и поступивших в родильный дом ГАУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска в октябре 2020 года в 3 триместре гестации (2-я группа). Критериями включения в 1-ю группу исследования были возраст моложе 18 и старше 45 лет, срок беременности 4 недели 0 дней – 13 недель 6 дней, наличие подтвержденной формы НКИ COVID-19 [15, 16], одноплодная беременность, зачатие в естественном цикле, отсутствие ВИЧ-инфекции, наличие и доступность медицинской документации для сбора необходимой информации об исходах беременности. Критериями включения во 2-ю группу исследования были возраст моложе 18 и старше 45 лет, отсутствие НКИ COVID-19 в течение беременности на основе анамнеза, клинического и лабораторного исследования (отрицательный тест на антитела к SARS-CoV-2), одноплодная беременность, зачатие в естественном цикле, отсутствие ВИЧ-инфекции. Набор материала проводили методом сплошной вы-

борки. Медицинская документация включала истории родов и индивидуальные карты беременных. Группы 1 и 2 были сформированы для определения медико-социальной характеристики пациенток.

Для изучения особенностей течения беременности и родов пациентки были разделены на группы А и В. В группу А включены пациентки из 1-ой группы наблюдения, у которых после перенесенной в 1 триместре НКИ COVID-19 различной степени тяжести беременность пролонгировалась (n=21). Группу В составили беременные женщины 2-ой группы исследования (n=30).

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили в программе IBM SPSS Statistics 19. Анализ количественных показателей с использованием критерия Колмогорова-Смирнова показал, что оцениваемые параметры не подчинялись закону нормального распределения, поэтому для математической обработки данных использовались непараметрические методы математической статистики. В качестве показателей описательной статистики рассчитывали для качественных признаков – абсолютную и относительную частоту (в %), для количественных признаков был использован процентильный подход (Me – 50-й процентиль, Q1 и Q3 – 25-й и 75-й процентиля соответственно) в формате Me (Q1; Q3). При сравнении по количественному признаку двух независимых выборок применяли U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных показателей использовали критерий Хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера в случаях, когда количество ячеек таблиц сопряженности, в которых ожидаемая частота меньше 5, было больше 0 %. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости (p), равном 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного анализа были получены следующие данные. Средний возраст пациенток 1 группы составил 33,5 (27,8; 38,3) года, а во 2 группе – 28,5 (26,8; 33,3) лет (p=0,020). По национальности обе группы были однородны, преобладали русские: 39 (78,0%) и 24 (80,0%) соответственно в 1 и 2 группах исследования (p=0,832). Высшее образование в 1 и 2 группах имели 24 (48%) и 19 (63,3%), (p=0,183), работающими являлись 40 (80,0%) и 20 (66,7%), (p=0,182), пациенток соответственно. В зарегистрированном браке состояли 34 (68,0%) женщины 1 группы и 25 (83,3%) женщин 2 группы (p=0,131).

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имел место в 36 (72%) случаях в 1 группе и в 17 (56,6%) случаях – во 2 группе исследования (p=0,160). Настоящая беременность была первой у 10 (20%) и 9 (30%), (p=0,309), а прерывание беременности в анамнезе наблюдалось у 31 (62%) и 9 (30%) пациенток в 1 и 2 группах соответственно, (p=0,006). Рубец на матке после предыдущего оперативного абдоминального родоразрешения имел место у 14 (28%) женщин 1 группы и 2 (6,7%) женщин 2 группы (p=0,021).

Соматическая патология наблюдалась у пациенток 1 и 2 групп в 42 (84%) и 27 (90%) случаях соответственно (p=0,451). При этом сочетание различных экстрагенитальных заболеваний встречалось у 23 (54,8%) и 12 (44,4%) пациенток соответственно в 1 и 2 группах (p=0,600). В 1 группе чаще регистрировались метаболические нарушения, заболевания дыхательной системы. Показатель индекса массы тела у пациенток 1 группы (25,0 (21,0; 29,0)) превышал аналогичный показатель группы контроля (21,5 (20,0; 23,3)) (p=0,008). Ожирение различной степени тяжести зафиксировано у 10 (20%) пациенток с НКИ COVID-19 и у 3

(10%) пациенток без НКИ ($p=0,351$). Избыточная масса тела имела место в 15 (30%) и 2 (6,7%) случаях в 1 и 2 группах соответственно ($p=0,014$). Таким образом, метаболические нарушения регистрировались у 25 (50%) пациенток в 1 группе и у 5 (16,7%) – во 2 группе ($p=0,003$). Гестационный сахарный диабет в 1 триместре был выявлен соответственно группам в 9 (18%) и 4 (13,3%) наблюдениях ($p=0,757$). Заболевания дыхательной системы наблюдались в 1 и 2 группах у 19 (38%) и 5 (16,7%) женщин соответственно ($p=0,044$). Бронхиальная астма – 4 (8%) и 0 (0%), ($p=0,291$), хронический бронхит – 2 (4%) и 0 (0%), ($p=0,525$), хронический гайморит – 2 (4%) и 1 (3,3%), ($p=1,000$), хронический тонзиллит – 12 (24%) и 5 (16,7) случаев, ($p=0,333$), соответственно 1 и 2 группам. Патология сердечно-сосудистой системы включала хроническую артериальную гипертензию (ХАГ), варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК), пролапс митрального клапана (ПМК), в целом, регистрировалась в 14 (28,0%) и 3 (10%) случаях в 1 и 2 группах соответственно ($p=0,170$). При этом ХАГ выявлялась только у пациенток с НКИ и составила 6 (12%) случаев ($p=0,079$). ВРВНК в 1 и 2 группах регистрировалось соответственно в 10 (20%) и 2 (6,7%) случаях ($p=0,194$). ПМК отмечен в 1 и 2 группах исследования в 1 (2%) и 1 (3,3%) случаях соответственно ($p=0,553$). Болезни почек, в основном, хронический пиелонефрит, наблюдались у 8 (16%) пациенток в 1 группе и у 3 (10%) – во 2 группе ($p=0,523$). Патология щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный нетоксический и узловой зоб) встречались с примерно одинаковой частотой в 1 и 2 группах (8 (16 %) и 4 (13,3%) случая соответственно, $p=1,000$). Патология органа зрения (миопия/гиперметропия) – 6 (12%) и 8 (26,7%) случаев соответственно в 1 и 2 группах ($p=0,095$). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (ВРВНК, ПМК, миопия/гиперметропия) зарегистрирована соответственно в 16 (32,0%) и 11 (36,7%) случаях в 1 и 2 группах ($p=0,669$). Патология органов желудочно-кишечного тракта составила 11 (22%) наблюдений в 1 группе и 12 (40%) наблюдений во 2 группе ($p=0,085$).

Легкая форма НКИ COVID-19 была зарегистрирована в 16 (32%), средне тяжелая и тяжелая в 31 (62%) и 3 (6%) случаях соответственно. Пациенток с крайне тяжелой формой течения НКИ COVID-19 в исследуемой группе не было.

8/50 (16%) женщин приняли самостоятельное добровольное решение в пользу искусственного прерывания беременности, при этом в 4 (50%) случаях на их выбор повлияло выявление НКИ COVID-19 и необходимость применения лекарственных средств, противопоказанных во время беременности. В основном это были пациентки с НКИ COVID-19 средней степени тяжести (таблица 1). В 5 (62,5%) случаях прерывание беременности было проведено медикаментозным методом с использованием регламентированных схем с применением препаратов мифепристона и простагландинов, в 3 (37,5%) – методом вакуум-аспирации плодного яйца (с учетом срока беременности и информированного выбора женщины).

В 21/50 (42%) случае наблюдался неблагоприятный исход беременности на фоне НКИ COVID-19 различной степени тяжести ($p=0,258$). Из них у 4/21 (19%) пациенток произошел полный самопроизвольный выкидыш в условиях стационара на фоне одновременно проводимых терапевтических мероприятий по сохранению беременности и лечению НКИ COVID-19. В 17/21 (81%) случаях на основании данных ультразвукового исследования была зарегистрирована неразвивающаяся беременность (НБ) ($p=0,005$). Прерывание НБ, в основном, проводилось медикаментозным способом (15 – 88,2%) с использованием регламентированных схем с применением препаратов мифепристона и простагландинов. При этом в 2

(13,3%) случаях, в связи с неполным индуцированным медикаментозным выкидышем и кровотечением из половых путей, дополнительно была проведена вакуум-аспирация содержимого полости матки. У 2 (11,8%) пациенток с НБ в условиях стационара произошел полный самопроизвольный выкидыш, подтвержденный ультразвуковой эхографией.

В 21/50 (42%) случае после перенесенной НКИ COVID-19 различной степени тяжести беременность была сохранена (группа А) ($p=0,258$). Среди них в 8/21 (38,1%) наблюдениях НКИ имела легкое, в 11/21 (52,4%) – средне тяжелое, в 2/21 (9,5%) – тяжелое течение ($p=0,050$). Все пациентки с пролонгированной беременностью после получения основного курса терапии НКИ были выписаны на долечивание в амбулаторных условиях или в реабилитационные отделения с последующим наблюдением в женских консультациях по месту жительства.

В таблице 1 представлены исходы беременности в 1 группе исследования ($n=50$) в зависимости от наличия или отсутствия пневмонии при манифестации НКИ COVID-19 различной степени тяжести в 1 триместре. Как видно из таблицы, на исход беременности в виде пролонгирования или самопроизвольного прерывания беременности в этой группе не оказывала статистически значимого влияния ни степень тяжести НКИ, ни наличие пневмонии.

Таблица 1. Исходы беременности в 1 группе исследования ($n=50$) в зависимости от наличия или отсутствия пневмонии при манифестации НКИ COVID-19 различной степени тяжести в 1 триместре гестации

	НКИ без пневмонии (легкая форма) ($n=16$)	НКИ с пневмонией (средне тяжелая и тяжелая форма) ($n=34$)	p (критерий значимости)
Искусственный аборт	1 (6,3%)	7 (20,6%)	$p=0,409$
Самопроизвольное прерывание беременности (полный/неполный выкидыш, неразвивающаяся беременность)	7 (43,8%)	14 (41,2%)	$p=0,863$
Пролонгирование беременности	8 (50%)	13 (38,2%)	$p=0,432$

На основании анализа особенностей течения беременности после перенесенной в 1 триместре гестации различной степени тяжести НКИ COVID-19 были получены следующие результаты. В целом беременность протекала с осложнениями в группе А в 19 (90,5%) случаях и в 26 (86,7%) случаях в группе В ($p=1,000$). Анемия беременных регистрировалась у 10 (47,6%), гестационный сахарный диабет – 5 (23,8%), отеки беременных – 5 (23,8%), преэклампсия (умеренная) – 1 (4,8%), внутрипеченочный холестаз – у 1 (4,8%) пациентки. Хроническая плацентарная недостаточность наблюдалась в 4 (19,1%) случаях, была подтверждена при гистологическом изучении последов. Нарушения влагалищного микробиоценоза были выявлены в 9 (42,9%) наблюдениях, все пациентки получали этиотропную терапию. Статистически значимых различий при сравнении аналогичных показателей в группе контроля не получено. Основные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Особенности течения 2 и 3 триместров беременности в группах А и В

	Группа А (n=21)	Группа В (n=30)	р (критерий значимости)
Угрожающий выкидыш во 2 триместре	4 (19%)	5 (16,7%)	p=1,000
Угрожающие преждевременные роды	2 (9,5%)	2 (6,7%)	p=0,561
Анемия беременных	10 (47,6%)	13 (43,3%)	p=0,762
Гестационный сахарный диабет	5 (23,8%)	4 (13,3%)	p=0,460
Отеки беременных	5 (23,8%)	3 (10%)	p=0,249
Преэклампсия (умеренная)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	p=0,412
Гестационная артериальная гипертензия	0 (0,0%)	4 (13,3%)	p=0,259
Внутрипеченочный холестаз	1 (4,8%)	0 (0,0%)	p=0,420
Хроническая плацентарная недостаточность	4 (19,1%)	3 (10%)	p=0,427
Задержка роста плода	1 (25%)	1 (33,3%)	p=1,000
Крупный плод	2 (9,5%)	3 (10%)	p=1,000
Патология околоплодных вод (полигидрамнион/олигогидрамнион)	3 (14,3%)	3 (10%)	p=0,680
Цервиковагинальные инфекции	9 (42,9%)	8 (26,7%)	p=0,227

В группе А своевременные роды произошли в 20 (95,2%), (p=0,412), из них путем операции кесарева сечения только в 4 (20%) случаях. При этом показанием к экстренному абдоминальному родоразрешению (1 – 25%) явился клинически узкий таз при крупном плоде. Показаниями к кесареву сечению в плановом порядке (3 – 75%) были тазовое предлежание плода (1 – 33,3%), рубец на матке после кесарева сечения в сочетании с «незрелой» шейкой матки (2 – 66,7%). В 1 (4,8%) случае наблюдались поздние преждевременные самостоятельные роды на сроке 36 недель беременности. Таким образом, в группе А (n=21) показатель оперативного абдоминального родоразрешения составил 19% (4 случая), а в группе В (n=30) – 13,3% (4 случая), (p=0,702). Плановое кесарево сечение в группе В проведено в 1 (25%) случае в связи с наличием рубца на матке после кесарева сечения в отсутствие готовности к родам по «шеечному» тесту на сроке 40 недель беременности. В 3 (75%) случаях выполнено кесарево сечение в экстренном порядке, показаниями явились клинически узкий таз при крупном плоде (1 – 25%), преждевременное излитие околоплодных вод у беременной с миопией высокой степени в сочетании с периферической хориоретинальной дистрофией сетчатки (1 – 25%), преждевременное излитие околоплодных вод у беременной с рубцом на матке после кесарева сечения в сочетании с «незрелой» шейкой матки (1 – 25%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток с манифестацией НКИ COVID-19 различной степени тяжести в первом триместре беременности, по данным нашего исследования, составил 33,5 (27,8; 38,3) года и был статистически значимо выше возраста беременных без НКИ. Полученный результат не противоречит данным широкомасштабного исследования М. Jafari et al. (2021), где средний возраст 3348 беременных с НКИ COVID-19 – 33 года (95% ДИ 28–37, $p < 0,001$) [17].

Среди беременных с НКИ статистически значимо чаще встречались женщины, имевшие в анамнезе прерывание беременности и оперативное абдоминальное родоразрешение.

По данным ряда исследований, у беременных с НКИ COVID-19 наиболее часто в качестве сопутствующей соматической патологии выявляются бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, ожирение или избыточная масса тела, сахарный диабет [5, 9, 17]. Наличие этих заболеваний у беременных старшей возрастной группы повышает риск тяжелого течения НКИ COVID-19 [5, 9]. По результатам проведенного нами анализа, из экстрагени- тальных заболеваний у беременных женщин с НКИ COVID-19 статистически значимо чаще регистрировались метаболические нарушения (ожирение и избыточная масса тела) и забо- левания дыхательной системы, что частично согласуется с данными литературы.

При манифестации НКИ COVID-19 в 1 триместре гестации, по нашим данным, зареги- стрирована высокая частота самопроизвольного прерывания беременности, в частности, нераз- вивающейся беременности, в том числе при легкой форме НКИ. Частота преждевременных ро- дов не превысила общепопуляционный показатель (6, 1%) [18, 19] и составила 4,8%.

Частота оперативного абдоминального родоразрешения беременных с НКИ COVID- 19 различной степени тяжести, манифестировавшей во 2 и 3 триместрах беременности, по данным различных исследований, составляет от 42% до 72% [6, 17, 20, 21]. В нашем иссле- довании у беременных с манифестацией НКИ COVID-19 в 1 триместре и дальнейшем про- лонгировании беременности не получено данных о повышении частоты кесарева сечения – показатель составил 19%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Манифестация НКИ COVID-19 в 1 триместре беременности значимо повышает ча- стоту невынашивания беременности, в частности, неразвивающейся беременности, непо- средственно в ближайший период инфицирования вне зависимости от степени тяжести НКИ. У беременных с манифестацией НКИ COVID-19 различной степени тяжести в 1 три- местре гестации статистически значимо чаще регистрируются старший возраст, метаболи- ческие нарушения (избыточная масса тела и ожирение), заболевания органов дыхания, нали- чие в анамнезе прерываний беременности и оперативного абдоминального родоразрешения. Какие-либо особенности течения 2 и 3 триместров беременности, повышение частоты преж- девременных родов и оперативного абдоминального родоразрешения при пролонгировании беременности после НКИ COVID-19 различной степени тяжести, перенесенной в 1 три- местре гестации, не наблюдаются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (ac- cessed : 11.11.2021).
2. The situation with COVID-19 in the WHO European Region. URL: [https:// who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d](https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d) (accessed 11.11.2021). [Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ. URL: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dash- boards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (дата обращения : 11.11.2021)].
3. Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. Clinical norms. Obstetrics and Gynecology. Handbook for doctors. Moscow : GEOTAR-Media; 2018. [Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. Клинические нормы. Акушерство и гинекология. Справочник для врачей. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2018].
4. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J. et al. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. J Reprod Immunol 2020; 139: 103122.

5. Allotey J., Stallings E., Bonet M. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m3320.

6. Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in siberia and far east. *Akusherstvo i ginekologiya* 2021; (2): 48-54. [Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. *Акушерство и гинекология* 2021; (2): 48-54].

7. Zhong Y., Cao Y., Zhong X. et al. Immunity and coagulation and fibrinolytic processes may reduce the risk of severe illness in pregnant women with coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224 (4): 393.e1-393.e25.

8. Pierce-Williams R.A.M., Burd J., Felder L. et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2(3): 100134.

9. Knight M., Bunch K., Vousden N. et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed infection in UK: National population based cohort study. *BMJ* 2020; 369: m2107.

10. Juan J., Gil M.M., Rong Z. et al. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(1): 15-27.

11. Investigating the Impact of COVID-19 during Pregnancy. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19/what-cdc-is-doing.html> (accessed : 11.11.2021).

12. Figueiro-Filho E.A., Yudin M., Farine D. COVID-19 during pregnancy: an overview of maternal characteristics, clinical symptoms, maternal and neonatal outcomes of 10,996 cases described in 15 countries. *J Perinat Med* 2020; 48(9): 900-911.

13. Obstetrics : a national guide. Edited by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhoi, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. [Акушерство : национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015].

14. la Cour Freiesleben N., Egerup P., Hviid K.V.R. et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: a cohort study. *Hum Reprod* 2021; 36(1): 40-47.

15. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (Covid-19). Version 13 (14.10.2021). URL : <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (accessed 03.11.2021). [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 13 (14.10.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения : 03.11.2021)].

16. Methodological recommendations "Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection Covid-19". Version 4 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation July 2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (accessed 03.11.2021). [Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции Covid-19». Версия 4 (утвержденная МЗ РФ июль 2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения : 03.11.2021)].

17. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A. et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2021; Jan 2: e2208.

18. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome. BJOG 2006; 113, suppl.: 17-42.

19. Filippov O.S., Guseva E.V. Key performance indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2019. Moscow; 2020. [Филиппов О.С., Гусева Е.В. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2019 году. Москва; 2020].

20. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res 2020; 25(1): URL: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-020-00439-w> (accessed 10.08.2021).

21. Dubey P., Reddy S.Y., Manuel S., Dwivedi A.K. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2020; 252: 490-501.

Сведения об авторах:

Хайдукова Юлия Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий 2-м акушерским отделением ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18, тел.: +7 (351) 217-70-42, jumi.06@mail.ru

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел.: +7 (351) 217-70-42, katya_voropaeva@mail.ru

Ищенко Людмила Станиславовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Автор, ответственный за переписку. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (351) 741-22-83, +7 (919) 352 91 14, lyudalyn@mail.ru

Казачкова Элла Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (912) 4786290, doctorkel@narod.ru

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (351) 232-01-45, doctorkel@narod.ru

Холопова Анна Юрьевна – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-патологоанатом отделения

детской патологии ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Россия. Адрес: 454003, Россия, г. Челябинск, ул. Татищева В.Н., 249, строение 3, тел.: +7 (351) 731-23-09, cherry_lady33@mail.ru

Сычугов Глеб Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по патологической анатомии Министерства здравоохранения Российской Федерации в Уральском федеральном округе, заведующий организационно-методическим отделом ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (351) 731-23-45, docsgv@gmail.com

Шамаева Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел.: +7 (351) 261-25-99, shamatan@rambler.ru

Воропаев Дмитрий Денисович – студент 6 курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (922) 633-73-36, dimavor16@gmail.com

Воропаева Анна Ивановна – студент 6 курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. + 7 (963) 073-43-43, anna.voropaeva1223@gmail.com

Ищенко Юлия Сергеевна – студент 3 курса, педиатрический факультет, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64, тел. +7 (902) 6142045, ischenkous0407@mail.ru

Жовнирук Полина Андреевна – врач акушер-гинеколог, ГАУЗ «Центр охраны материнства и детства г. Магнитогорск», Магнитогорск, Российская Федерация. Адрес: 455026, Россия, Магнитогорск, ул. Суворова, 100, тел. +7 (963) 4709454, polinotchka_08@mail.ru

Information about the authors:

Khaydukova Yulia V. – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, Head of the 2nd Obstetric Department of the Regional Clinical Hospital №2, Chelyabinsk, Russia. Address: 18 Gagarina str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone +7 (351) 217-70-42, jumi.06@mail.ru

Voropaeva Ekaterina E. – MD, Associate Professor, Professor of the Department of pathological anatomy and forensic medicine of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Regional Clinical Hospital №2, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone +7 (351) 217-70-42, katya_voropaeva@mail.ru

Ishchenko Lyudmila St. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, obstetrician-gynecologist of the Regional Clinical Hospital No. 2, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 741-22-83, +7 (919) 352 91 14, lyudalyn@mail.ru

Kazachkova Ella A. – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (912) 4786290, doctor-
kel@narod.ru

Kazachkov Evgeny L. – MD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 232-01-45, doctorkel@narod.ru

Kholopova Anna Y. – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, pathologist, department of pediatric pathology, Chelyabinsk Regional Pathological Bureau, Chelyabinsk, Russia. Address: 249 Tatishcheva V.N. str., building 3, Chelyabinsk, 454003, Russia. Phone: +7 (351) 731-23-09, cherry_lady33@mail.ru

Sychugov Gleb V. – PhD, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 731-23-45, docsgv@gmail.com

Shamaeva Tatiana N. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics, Informatics and Statistics, Physics of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 261-25-99, shamtan@rambler.ru

Dmitry D. Voropaev – 6th year student, Faculty of General Medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (922) 633-73-36, dimavor16@gmail.com

Voropaeva Anna I. – 6th year student, Faculty of General Medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: + 7 (963) 073-43-43, anna.voropaeva11223@gmail.com

Ishchenko Yulia S. – 3rd year student, Faculty of Pediatrics, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (902) 6142045, ischenkous0407@mail.ru

Zhovniruk Polina A. – obstetrician-gynecologist, GAUZ "Center for Maternity and Childhood Protection, Magnitogorsk", Magnitogorsk, Russia. Address: 100 Suvorov str., Magnitogorsk, 455026, Russia. Phone: +7 (963) 4709454, polinochka_08@mail.ru

Автор, ответственный за переписку : Ищенко Людмила Станиславовна, lyudalyn@mail.ru

Corresponding author: Lyudmila St. Ishchenko, lyudalyn@mail.ru

Вклад авторов:

Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Холопова А.Ю., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., Жовнирук П.А. – сбор и обработка материала;

Хайдукова Ю.В., Воропаева Е.Е., Ищенко Л.С., Казачкова Э.А., Шамаева Т.Н. – анализ полученных данных, написание статьи;

Казачков Е.Л., Сычугов Г.В. – обзор публикаций по теме статьи;

Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. – редактирование

Authors contributions:

Khaidukova Y.V., Voropaeva E.E., Ishchenko L.S., Kholopova A.Y., Voropaev D.D., Voropaeva A.I., Ishchenko Y.S., Zhovniruk P.A. – collection and processing of material;

Khaidukova Y.V., Voropaeva E.E., Ishchenko L.S., Kazachkova E.A., Shamaeva T.N. – analysis of the data obtained; writing an article;

Kazachkov E.L., Sychugov G.V. – review of the relevant literature;

Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. – editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

Для ссылки: Ищенко Л. С. Особенности гемостаза у беременных женщин при манифестации новой коронавирусной инфекции Covid-19 в третьем триместре гестации Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Холопова А.Ю., Сычугов Г.В., Шамаева Т.Н., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., Ускова Н.С // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. –С. 60-74.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ МАНИФЕСТАЦИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

Ищенко Л.С.^{1,2}, Воропаева Е.Е.^{1,2}, Хайдукова Ю.В.^{1,2}, Казачкова Э.А.², Казачков Е.Л.², Холопова А.Ю.^{2,3}, Сычугов Г.В.^{2,3}, Шамаева Т.Н.², Воропаев Д.Д.², Воропаева А.И.², Ищенко Ю.С.², Ускова Н.С.¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Российская Федерация

PECULIARITIES OF HEMOSTASIS IN PREGNANT WOMEN DURING MANIFESTATION OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN THE THIRD TRIMESTER OF GESTATION

Ishchenko L.S.^{1,2}, Voropaeva E.E.^{1,2}, Khaidukova Y.V.^{1,2}, Kazachkova E.A.², Kazachkov E.L.², Kholopova A.Y.^{2,3}, Sychugov G.V.^{2,3}, Shamaeva T.N.², Voropaev D.D.², Voropaeva A.I.², Ishchenko Y.S.²

¹Regional Clinical Hospital No. 2", Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

³Chelyabinsk Regional Pathological Bureau", Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, особенно при тяжелых ее формах, сопряжена с высокими рисками развития коагулопатии и тромботических осложнений. Эти данные основаны на имеющейся на сегодняшний день информации о течении новой коронавируной

инфекции у пациентов вне беременности. Сведения о характере коагуляционных сдвигов у беременных женщин на фоне манифестации новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести в доступной литературе ограничены и противоречивы.

Цель исследования. Определить особенности показателей системы гемостаза у женщин с манифестацией новой коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести в 3 триместре беременности.

Организация и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ данных из историй родов 96 пациенток с НКИ, манифестировавшей в 3 триместре беременности, которые были госпитализированы в родильный дом ГБУЗ ОКБ № 2 г. Челябинска с сентября по декабрь 2020 года и составили основную группу исследования. 30 беременных женщин без НКИ, поступивших в 3 триместре гестации в родильный дом ГАУЗ ОКБ №3 г. Челябинска в октябре 2020 года, вошли в группу сравнения. Набор материала проводили методом сплошной выборки.

Результаты и заключение. У беременных с НКИ COVID-19, манифестировавшей в 3 триместре гестации, наблюдаются разнонаправленные изменения показателей системы гемостаза, независимо от степени тяжести заболевания, что может свидетельствовать о развитии защитных механизмов, препятствующих процессам избыточного тромбообразования на фоне НКИ COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, третий триместр беременности, система гемостаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможного конфликта интересов.

SUMMARY

The new coronavirus infection COVID-19, especially in its severe forms, is associated with high risks of developing coagulopathy and thrombotic complications. These data are based on the information available to date on the course of the new coronavirus infection in patients outside of pregnancy. Information on the nature of coagulation shifts in pregnant women against the background of the manifestation of a new coronavirus infection COVID-19 of varying severity in the available literature is limited and contradictory.

Purpose of the study. To determine the features of the indicators of the hemostasis system in women with manifestation of NCI COVID-19 of varying severity in the 3rd trimester of pregnancy.

Organization and methods. A retrospective comparative analysis of data from the birth histories of 96 patients with NCI COVID-19, manifested in the 3rd trimester of pregnancy, who were hospitalized in the maternity hospital of GBUZ OKB №2 in Chelyabinsk from September to December 2020, was carried out and constituted the main study group. 30 pregnant women without NCI COVID-19 who were admitted in the 3rd trimester of gestation to the maternity hospital GAUZ OKB №3 in Chelyabinsk in October 2020 were included in the comparison group. The collection of material was carried out by the method of continuous sampling.

Results and conclusion. In pregnant women with NCI COVID-19, manifested in the 3rd trimester of gestation, there are multidirectional changes in the indicators of the hemostasis system,

regardless of the severity of the disease, which may indicate the development of protective mechanisms that prevent the processes of excessive thrombus formation against the background of NCI COVID-19.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, third trimester of pregnancy, hemostatic system

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19, в том числе у беременных женщин, ассоциирована с высоким риском тромботических осложнений, зачастую определяющих летальность пациентов [1-5].

Развитие коагулопатии при НКИ COVID-19 описано во многих исследованиях, при этом отмечается повышение уровней фибриногена, D-димера и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), укорочение/удлинение протромбинового времени (ПВ) и тромбоцитопения [1, 2, 6-8]. Представлены сведения о наличии гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза уже на ранних стадиях НКИ COVID-19 [8]. Известно, что физиологическая беременность сама по себе является протромботическим состоянием с повышенным риском венозной тромбоэмболии [9, 10]. Уровень D-димера и при физиологически протекающей беременности может быть повышенным и не является определяющим в тактике ведения изолированно от других показателей. Клиническое значение повышения D-димера при НКИ COVID-19 у беременных окончательно не определено [1]. Наличие пневмонии у беременных с НКИ COVID-19 усиливает возможный риск развития венозных тромбоэмболических осложнений [11]. При этом в доступной литературе отсутствуют сведения о значимом повышении частоты данных осложнений у женщин во время беременности и послеродовом периоде на фоне манифестации НКИ COVID-19.

Интерпретация показателей системы гемостаза у беременных женщин сложна ввиду невозможности использования в качестве референсных значений показателей вне беременности, а также необходимости учёта динамики изучаемых параметров в соответствии со сроком гестации [12]. Сведения о характере коагуляционных изменений у беременных женщин на фоне манифестации НКИ COVID-19 различной степени тяжести в доступной литературе ограничены и противоречивы [2, 13].

Цель исследования: определить особенности показателей системы гемостаза у женщин с манифестацией НКИ COVID-19 различной степени тяжести в 3 триместре беременности.

Материал и методы. Для достижения цели исследования нами был проведен ретроспективный сравнительный анализ данных из историй родов 96 пациенток с НКИ, манифестировавшей в 3 триместре беременности, которые были госпитализированы в родильный дом ГБУЗ ОКБ №2 г. Челябинска с сентября по декабрь 2020 года (2-я волна пандемии НКИ COVID-19) и составили основную группу исследования. В группу сравнения вошли 30 беременных женщин без НКИ COVID-19, поступивших в 3 триместре гестации в родильный дом ГАУЗ ОКБ №3 г. Челябинска в октябре 2020 года. Набор материала проводили методом сплошной выборки. Степень тяжести НКИ COVID-19 определяли согласно методическим рекомендациям [1, 2]. Пациентки с лёгкой формой НКИ COVID-19 составили 1 группу

(n=31), группу 2 – женщины со средне тяжёлой (n=33), группу 3 – пациентки с тяжёлой формой НКИ COVID-19 (n=32), группу 4 – 30 беременных группы сравнения. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, заболевания системы гемостаза, аутоиммунные болезни, злокачественные опухоли, приём антикоагулянтов во время беременности, тяжёлая преэклампсия, многоплодная беременность, беременность после ЭКО, ВИЧ-инфекция, наркомания. Изучены медико-социальные особенности и показатели системы гемостаза (уровни тромбоцитов, фибриногена, активированного парциального тромбопластинного времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), D-димера) во всех группах исследования в сравнительном аспекте. Подсчет тромбоцитов осуществляли автоматизированным методом на гематологическом анализаторе MEK-Nihon Kohden Corporation (Япония), с использованием реагентов Nihon Kohden Firenze S.r.l. (Италия). Исследование показателей гемостазиограммы (АПТВ, ПВ, фибриногена) проводили на анализаторе Sysmex CA-660 (Япония), тест-система Helena BioSciences Europe (Великобритания). МНО рассчитывали на основе данных измерения ПВ. Уровень фибриногена оценивали автоматическим модифицированным методом по Клауссу. РФМК определяли мануальным методом с использованием тест-системы «Технология-Стандарт» (Россия). Уровень D-димера определяли методом иммуноферментного анализа («сэндвич») с использованием моноклональных мышинных антител к D-димеру, тест-система «Вектор-Бест» (Россия).

Статистические расчёты выполнены с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics-19. Учитывая отличие распределения показателей от нормального закона, рассчитывали медиану (Me) и квартили Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Для анализа количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением показателей с применением критерия Манна-Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий Хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (если количество ячеек таблиц сопряженности, в которых ожидаемая частота меньше 5, было больше 20 %). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст пациенток составил 29 (26; 32), 32 (28; 36), 32,5 (29; 35), 28,5 (26,8; 33,3) лет соответственно 1-4 группам, при этом беременные с тяжелым течением НКИ COVID-19 были статистически значимо старше, чем в группе сравнения и группе с легким течением НКИ COVID-19 ($p_{1-4}=0,019$; $p_{3,4}=0,019$; $p_{1,2}=0,032$, $p_{1,3}=0,013$; $p_{oc}=0,095$).

Пациентки исследуемых групп были однородны по национальности ($p_{1-4}=0,347$; $p_{oc}=0,113$), месту жительства ($p_{1-4}=0,154$; $p_{oc}=0,074$), уровню образования ($p_{1-4}=0,750$; $p_{oc}=0,268$), семейному положению ($p_{1-4}=0,816$; $p_{oc}=0,601$) и наличию вредных привычек (курение) ($p_{1-4}=0,185$; $p_{oc}=0,561$) (таблица 1). Как видно из таблицы, анализ социальных факторов статистически значимой разницы между основной и группой сравнения, а также в зависимости от степени тяжести НКИ, не выявил.

Таблица 1. Социальная характеристика беременных женщин при манифестации НКИ различной степени тяжести в 3 триместре гестации и пациенток группы сравнения

		1-я группа (n=31)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=32)	4-я группа (n=30)	p (критерий значимости)*.**
Националь- ность	Славян- ский эт- нос	20 (64,5%)	23 (69,7%)	19 (59,4%)	24 (80%)	$p_{1-4}=0,347$; $p_{oc}=0,113$
	Тюрк- ский эт- нос	11 (35,5%)	10 (30,3%)	13 (40,6%)	6 (20%)	
Семейное положе- ние (брак зарегистриро- ван)		8 (25,8%)	6 (18,2%)	6 (19,4%)	5 (16,7%)	$p_{1-4}=0,816$; $p_{oc}=0,601$
Работающие		22 (71%)	25 (75,8%)	23 (71,9%)	20 (66,7%)	$p_{1-4}=0,887$; $p_{oc}=0,508$
Образование	Высшее	16 (51,6%)	17 (51,5%)	18 (56,3%)	19 (63,3%)	$p_{1-4}=0,750$; $p_{oc}=0,268$
	Среднее специ- альное	8 (25,8%)	11 (33,3%)	8 (25%)	10 (33,3%)	
	Среднее общее	4 (12,9%)	3 (9,1%)	3 (9,4%)	1 (3,3%)	
	9 классов	3 (9,7%)	2 (6,1%)	3 (9,4%)	0 (0,0%)	
Место жительства	Челя- бинск	13 (43,3%)	16 (48,5%)	9 (28,1%)	18 (60%)	$p_{1-4}=0,154$; $p_{oc}=0,074$
	Магнито- горск	6 (20%)	7 (21,2%)	5 (15,6%)	1 (3,3%)	
	Другие крупные города Челябин- ской об- ласти	5 (16,7%)	3 (9,1%)	9 (28,1%)	3 (10%)	
	Малые города и села Че- лябин- ской об- ласти	6 (20%)	7 (21,2%)	9 (28,1%)	8 (26,7%)	
Табакокурение		2 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	$p_{1-4}=0,185$; $p_{oc}=0,561$

Примечание: * - нижние цифровые индексы при записи критерия значимости p указывают на номера сравниваемых групп, ** - p_{oc} – критерий значимости p между основной группой и группой сравнения

При анализе данных акушерско-гинекологического анамнеза получены следующие результаты. У первобеременных женщин статистически значимо чаще манифестировала легкая форма НКИ COVID-19, соответственно группам исследования у 12 (38,7%), 5

(15,2%), 4 (12,5%), 9 (30,0%), $p_{1-4}=0,045$, $p_{1,2}=0,033$, $p_{1,3}=0,017$, $p_{3,4}=0,091$. Статистически значимой разницы между пациентками с НКИ COVID-19 в целом и группой сравнения по данному показателю не получено ($p_{oc}=0,362$). Повторнородящие пациентки в основной и группе сравнения выявлены в 67 (69,8%) и 19 (63,3%) случаях ($p_{oc}=0,507$), в 1-4 группах – 16 (51,6%), 23 (69,7%), 28 (87,5%), 19 (63,3%) соответственно. Со статистической значимостью тяжелая степень НКИ COVID-19 в 3 триместре гестации чаще отмечена у повторнородящих женщин ($p_{3,4}=0,026$).

Связи между отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ОАГА), включившем гинекологические заболевания и самопроизвольные и искусственные прерывания беременности, и манифестацией НКИ COVID-19 в 3 триместре беременности нами не установлено. Всего в основной группе отмечено наличие ОАГА в 62/96 (64,6%) наблюдениях ($p_{oc}=0,434$), а в 1-4 группах – в 17 (54,8%), 23 (69,7%), 22 (68,8%) и 17 (56,7%) случаях соответственно ($p_{1-4}=0,479$).

Сведения о характере соматической патологии у пациенток исследуемых групп представлены в таблице 2. Как видно из таблицы, статистически значимые отличия выявлены относительно нарушения метаболических процессов, включивших в себя наличие ожирения и избыточную массу тела, то есть показатель индекса массы тела (ИМТ) был равным 25 и более ($p_{1-4}=0,002$; $p_{1,4}=0,001$; $p_{2,4}<0,001$; $p_{3,4}=0,027$; $p_{oc}<0,001$). При этом максимально высокая медиана показателя ИМТ среди госпитализированных беременных с НКИ COVID-19 наблюдалась в 1 группе (легкое течение НКИ COVID-19). В целом, по показателю массы тела у беременных женщин с НКИ COVID-19 различной степени тяжести и группы сравнения статистически значимых различий не получено ($p_{1-4}=0,081$). Болезни органов желудочно-кишечного тракта, по полученным нами данным, достоверно чаще регистрировались в группе беременных без COVID-19 ($p_{oc}=0,011$).

Таблица 2. Соматическая патология у беременных женщин при манифестации НКИ различной степени тяжести в 3 триместре гестации и пациенток группы сравнения

	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=32)	4-я группа (n=30)	p (критерий значимо- сти)*,**
1	2	3	4	5	6
Болезни дыхательной системы	2 (6,5%)	3 (9,1%)	5 (15,6%)	5 (16,7%)	$p_{1-4}=0,540$
Болезни сердечно-сосудистой системы	7 (22,6%)	10 (30,3%)	4 (12,5%)	5 (16,7%)	$p_{1-4}=0,316$
Болезни органа зрения	5 (16,1%)	10 (30,3%)	6 (18,8%)	8 (26,7%)	$p_{1-4}=0,499$
Болезни щитовидной железы	3 (9,7%)	7 (21,2%)	3 (9,4%)	4 (13,3%)	$p_{1-4}=0,512$
Болезни органов желудочно-кишечного тракта	3 (9,7%)	5 (15,2%)	9 (28,1%)	12 (40%)	$p_{1-4}=0,022$ $p_{1,4}=0,006$; $p_{2,4}=0,026$

Продолжение таблицы 2

						$p_{3,4}=0,323$; $p_{1,2}=0,598$; $p_{1,3}=0,057$; $p_{2,3}=0,203$ $p_{oc}=0,011$
Болезни мочевыводящей системы		5(16,1%)	7 (21,2%)	5 (15,6%)	3 (10%)	$p_{1-4}=0,702$
Хроническая анемия		0 (0%)	0 (0%)	2 (6,3%)	0 (0%)	$p_{1-4}=0,177$
Сахарный диабет		0 (0%)	1 (3%)	1 (3,1%)	0 (0%)	$p_{1-4}=1,000$
ИМТ		25,9 (22; 32,8)	25,4 (22,2; 30)	24,3 (22; 27,1)	21,5 (19,9; 23,5)	$p_{1-4}=0,002$; $p_{1,4}=0,001$; $p_{2,4}<0,001$; $p_{3,4}=0,027$; $p_{1,2}=0,904$; $p_{1,3}=0,318$; $p_{2,3}=0,397$ $p_{oc}<0,001$
Масса тела	Дефицит массы тела	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)	3 (10%)	$p_{1-4}=0,081$
	Нормальная масса тела	16 (51,6%)	18 (54,5%)	15 (46,9%)	22 (73,3%)	
	Избыточная масса тела	5 (16,1%)	7 (21,2%)	8 (25%)	2 (6,7%)	
	Ожирение	10 (32,3%)	8 (24,2%)	8 (25%)	3 (10%)	

Примечание: * - нижние цифровые индексы при записи критерия значимости p указывают на номера сравниваемых групп, ** - p_{oc} – критерий значимости p между основной группой и группой сравнения

У беременных и рожениц с НКИ COVID-19, с учетом высокого риска развития коагулопатических нарушений и гиперфибринолиза, рекомендовано проводить контроль следующих лабораторных показателей: тромбоцитов, АПТВ, ПВ, МНО, фибриногена, D-димера [1, 2]. Повышение уровня D-димера в динамике, по данным мета-анализа Gungor Baris et al. (2021), отражает тяжесть течения НКИ COVID-19 и ассоциировано с высоким риском летального исхода [14].

В таблице 3 представлены уровни показателей системы гемостаза у беременных женщин при манифестации НКИ COVID-19 различной степени тяжести в 3 триместре гестации и пациенток группы сравнения. Как видно из таблицы, у беременных женщин с НКИ COVID-19 в целом и без НКИ COVID-19 показатель тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) не имел статистически значимых отличий ($p_{oc}=0,069$), но при тяжелой форме НКИ COVID-19 был статистически значимо ниже, чем у беременных без НКИ COVID-19: 206,5 (182; 237) и 249,5 (185,5; 287,5) в группах 3 и 4 соответственно ($p_{3,4}=0,039$). Уровень фибриногена (г/л) соста-

вил 4,1 (3,8; 4,5), 3,8 (3,4; 4,3), 3,8 (3,0; 4,5), 4,4 (4,0; 5,3) соответственно группам, был статистически значимо ниже как в целом при НКИ COVID-19 ($p_{oc}=0,003$), так и при среднетяжёлом и тяжёлом течении ($p_{2,4}=0,004$; $p_{3,4}=0,005$). Была получена статистически значимая разница относительно уровня АПТВ (с) в исследуемых группах ($p_{1-4}=0,006$), который составил 27,9 (25,8; 31,9), 27,3 (25,1; 30,9), 32,5 (27,5; 36,4), 29 (28; 31,1) соответственно группам ($p_{1,3}=0,004$, $p_{2,3}=0,007$). У беременных с НКИ COVID-19 в целом, а также при различной степени тяжести НКИ в сравнении с 4 группой, наблюдалось статистически значимое удлинение ПВ (с): 13,6 (12,9; 14,3), 13,2 (12,4; 13,8), 13,1 (12,2; 13,9), 12,2 (11,5; 13) соответственно группам ($p_{oc}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,4}=0,001$; $p_{3,4}=0,002$), не выходящее за пределы референсных значений ни в одной группе исследования. Уровни МНО также находились в пределах референсных значений, однако при этом получены статистически значимые различия как в целом, между основной и группой сравнения ($p_{oc}=0,002$), так и в частности, между 1-4 группами, с тенденцией к росту показателя у беременных с НКИ COVID-19 ($p_{1-4}=0,011$; $p_{1,4}=0,047$; $p_{2,4}<0,001$; $p_{3,4}=0,044$). Уровни РФМК у беременных основной группы были статистически значимо выше ($p_{oc}<0,001$), при этом самые высокие значения наблюдались при лёгкой форме НКИ COVID-19: 14 (10; 17), 8,5 (5,3; 14), 10,5 (4,6; 15,8), 6 (5; 7); $p_{1-4}<0,001$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,4}=0,011$; $p_{3,4}=0,004$, $p_{1,2}=0,008$. Концентрация D-димера (нг/мл) статистически значимо превышала показатель группы сравнения и при НКИ COVID-19 в целом ($p_{oc}<0,001$), и по мере нарастания степени тяжести НКИ COVID-19: 1668 (840; 2100), 1922 (1248; 3111), 2317,5 (1017,8; 7912,5), 437,5 (357,5; 522,5) соответственно группам 1-4, $p_{1-4}<0,001$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,4}<0,001$; $p_{3,4}<0,001$, $p_{1,3}=0,008$.

Таблица 3. Показатели системы гемостаза у беременных женщин при манифестации НКИ COVID-19 различной степени тяжести в 3 триместре гестации и пациенток группы сравнения

	1-я группа (n=31)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=32)	4-я группа (n=30)	p (критерий значимо- сти)*.***
1	2	3	4	5	6
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	235 (190; 264)	208 (165; 253)	206,5 (182; 237)	249,5 (185,5; 287,5)	$p_{1-4}=0,078$; $p_{1,4}=0,584$; $p_{2,4}=0,067$; $p_{3,4}=0,039$; $p_{1,2}=0,154$; $p_{1,3}=0,057$; $p_{2,3}=0,839$; $p_{oc}=0,069$
Фибриноген, г/л	4,1 (3,8; 4,5)	3,8 (3,4; 4,3)	3,8 (3; 4,5)	4,4 (4; 5,3)	$p_{1-4}=0,008$; $p_{1,4}=0,116$; $p_{2,4}=0,004$; $p_{3,4}=0,005$; $p_{1,2}=0,113$; $p_{1,3}=0,115$; $p_{2,3}=0,699$; $p_{oc}=0,003$

Продолжениетаблицы 3

Активированное парциальное тромбопластиновое время/АПТВ, с	27,9 (25,8; 31,9)	27,3 (26,1; 30,9)	32,5 (27,5; 36,4)	29 (28; 31,1)	$p_{1,4}=0,006$; $p_{1,4}=0,070$; $p_{2,4}=0,065$; $p_{3,4}=0,088$; $p_{1,2}=0,979$; $p_{1,3}=0,004$; $p_{2,3}=0,007$ $p_{oc}=0,427$
Протромбиновое врем/ПВ, с	13,6 (12,9; 14,3)	13,2 (12,4; 13,8)	13,1 (12,2; 13,9)	12,2 (11,5; 13)	$p_{1,4}<0,001$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,4}=0,001$; $p_{3,4}=0,002$; $p_{1,2}=0,111$; $p_{1,3}=0,093$; $p_{2,3}=0,984$ $p_{oc}<0,001$
Международное нормализованного отношение/МНО	1 (0,91; 1,05)	1,03 (0,97; 1,07)	1 (0,91; 1,06)	0,94 (0,92; 0,99)	$p_{1,4}=0,011$; $p_{1,4}=0,047$; $p_{2,4}<0,001$; $p_{3,4}=0,044$; $p_{1,2}=0,261$; $p_{1,3}=0,825$; $p_{2,3}=0,519$ $p_{oc}=0,002$
Растворимые фибрин-мономерные комплексы/РФМК, с	14 (10; 17)	8,5 (5,3; 14)	10,5 (4,6; 15,8)	6 (5; 7)	$p_{1,4}<0,001$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,4}=0,011$; $p_{3,4}=0,004$; $p_{1,2}=0,008$; $p_{1,3}=0,130$; $p_{2,3}=0,397$ $p_{oc}<0,001$
Д-димер, нг/мл	1668 (840;100)	1922 (1248;3111)	2317,5 (1017,8;7912,5)	437,5 (357,5;522,5)	$p_{1,4}<0,001$; $p_{1,4}<0,001$; $p_{2,4}<0,001$; $p_{3,4}<0,001$; $p_{1,2}=0,072$; $p_{1,3}=0,008$; $p_{2,3}=0,365$ $p_{oc}<0,001$

Примечание: * - нижние цифровые индексы при записи критерия значимости p указывают на номера сравниваемых групп, ** - p_{oc} – критерий значимости p между основной группой и группой сравнения

ОБСУЖДЕНИЕ

Доказанной особенностью НКИ COVID-19 является прогрессивно нарастающее с увеличением тяжести течения заболевания состояние гиперкоагуляции, клиническим проявлением которого является формирование тромбов различной локализации с высоким риском неблагоприятного исхода. Патологические механизмы развития изменений в системе гемостаза при НКИ COVID-19 не до конца понятны и активно изучаются. Ряд тромбогенных механизмов, к которым на сегодняшний день относят цитокиновый шторм, синдром активации макрофагов, массивный нетоз, активацию системы комплемента, нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы, катастрофический антифосфолипидный синдром, гипофибринолиз, тромботическую микроангиопатию, синдром диссеминированного микрососудистого свертывания крови и др., как предполагается, одновременно могут провоцировать гиперкоагуляцию и тромбоз при НКИ COVID-19. Наблюдаемые в сыворотке крови больных с НКИ COVID-19 высокие концентрации D-димера, изменения показателей свертывающей системы (значительное повышение уровня фибриногена, реже – гипофибриногенемия, умеренное удлинение ПВ и АПТВ, легкий тромбоцитоз или тромбоцитопения, но может быть и нормальное содержание тромбоцитов), демонстрируют изменения, явно отличающиеся от стандартных для системы гемостаза при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромботических микроангиопатиях. Описанные коагуляционные изменения, по данным проводимых исследований, характеризуют работу системы гемостаза вне беременности [15, 16]. В доступной литературе сведения о характере динамики показателей системы гемостаза у беременных женщин с НКИ COVID-19 крайне ограничены. В работе Zhong Y. et al. (2021), показаны значимые различия уровней ПВ и D-димера между беременными женщинами с НКИ COVID-19, преимущественно в 3 триместре НКИ COVID-19 [13]. Полученные нами сведения об изменениях показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови при манифестации НКИ COVID-19 различной степени тяжести у беременных женщин в 3 триместре гестации свидетельствуют о выраженной активации системы фибринолиза, вероятно, стремящейся предотвратить нарастающую избыточную гиперкоагуляцию, и наблюдаются даже при легкой форме инфекции. Генетически обусловленная склонность к тромбозам, старший возраст, отягощенный соматический фон могут являться факторами повышенного риска тромботических осложнений на фоне развивающейся гиперкоагуляции пациентов с НКИ COVID-19 [13, 16]. Ряд физиологических изменений, в том числе иммунологических, характерных для беременности, вероятно, обеспечивает определенный баланс работы свертывающей и противосвертывающей систем, защищая организм женщины в этот период от тромбоэмболических осложнений [13, 17], а при манифестации НКИ COVID-19, возможно, способствует предотвращению у большинства из них тяжелого течения этого заболевания [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у женщин с НКИ COVID-19, манифестировавшей в 3 триместре гестации, наблюдаются статистически значимое увеличение уровней D-димера и РФМК (по сравнению с группой сравнения, выходящие за пределы референсных значений), удлинение

показателей АПТВ и ПВ, снижение уровня фибриногена (по сравнению с группой сравнения, не выходящие за пределы референсных значений). Чем тяжелее течение НКИ COVID-19, тем выше уровень D-димера, ниже уровень тромбоцитов и фибриногена. Разнонаправленные изменения показателей системы гемостаза при манифестации НКИ COVID-19 в 3 триместре гестации, независимо от степени тяжести заболевания, свидетельствуют о параллельно происходящих процессах гиперкоагуляции и выраженной активации системного фибринолиза, в том числе и при легкой форме НКИ COVID-19, и могут указывать на наличие эффективных защитных механизмов, препятствующих процессам избыточного тромбообразования при НКИ COVID-19 у беременных женщин. Требуется проведение дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (Covid-19). Version 13 (14.10.2021). URL : <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (accessed 03.11.2021). [Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 13 (14.10.2021). URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения : 03.11.2021)].
2. Methodological recommendations "Organization of medical care for pregnant women, women in labor, women in labor and newborns with a new coronavirus infection Covid-19". Version 4 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation July 2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (accessed 03.11.2021). [Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции Covid-19». Версия 4 (утвержденная МЗ РФ июль 2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf (дата обращения : 03.11.2021)].
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844-847.
4. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(8): 1995-2002.
5. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1421-1424.
6. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507-513.
7. 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; 323(11): 1061-1069.
8. Lodigiani C., Lapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
9. Byshevsky A.Sh., Polyakova V.A., Rudzevich A.Yu. Hemostasis in physiological pregnancy, pregnancy with arterial hypertension and preeclampsia. *Tromboz, gemostaz i reologiya* 2010; 44(4): 13-30. [Бышевский А.Ш., Полякова В.А., Рудзевич А.Ю. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2010; 44(4): 13-30].
10. Momot A.P., Trukhina D.A., Belozerov D.E. et al. Peculiarities of vascular-platelet hemostasis and homocysteine level at various periods of physiological pregnancy. *Meditinskiy alfavit. Sovremennaya*

laboratoriya 2014; 1(2): 27-31. [Момот А.П., Тараненко И.А., Трухина Д.А. и др. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности. Медицинский алфавит. Современная лаборатория 2014; 1(2): 27-31].

11. Zazerskaya I.E., Bezhenar V.F., Godzoyeva A.O., Ishkarayeva V.V. Pneumonia in pregnant women with COVID-19: is it a new thrombotic microangiopathy in obstetric practice? Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney 2020; 69(4): 29-40. [Зазерская И.Е., Беженарь В.Ф., Годзоева А.О., Ишкараева В.В. Пневмония у беременных при COVID-19 – новая тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога? Журнал акушерства и женских болезней 2020; 69(4): 29-40].

12. Momot A.P., Molchanova I.V., Batrak T.A. et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. Problemy reproduktivnoy 2015; 21(1): 89-97. [Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. Проблемы репродукции 2015; 21(1): 89-97].

13. Zhong Y., Cao Y., Zhong X. et al. Immunity and coagulation and fibrinolytic processes may reduce the risk of severe illness in pregnant women with coronavirus disease 2019. Am J Obstet Gynecol 2021; 224 (4): 393.e1-393.e25.

14. Gungor B., Atici A., Baycan O.F. et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med 2021; 39: 173-179.

15. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): features of management of patients with signs of hypercoagulation. URL: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/koronavirusnaya-bolezn-2019-covid-19-epidemiologiya-virusologiya-klinika-dagnostika-i-profilaktika> (accessed 30.11.2021). [Коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19): особенности ведения пациентов с признаками гиперкоагуляции. URL: <https://defeatcovid.ru/for-doctors/koronavirusnaya-bolezn-2019-covid-19-epidemiologiya-virusologiya-klinika-dagnostika-i-profilaktika> (дата обращения: 30.11.2021)].

16. Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O. et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnoy 2021; 15(5): 499-514. [Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. Акушерство, гинекология и репродукция 2021; 15(5): 499-514].

17. Momot A.P., Kudinova I.Yu., Elykomov V.A. et al. Role of blood fibrinolytic activity in preventing thrombosis in normal pregnancy. Doktor.Ru. Gematologiya 2016; (5): 21-28. [Момот А.П., Кудина И.Ю., Елыкомов В.А. и др. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности. Доктор.Ру. Гематология 2016; (5): 21-28].

Сведения об авторах:

Ищенко Людмила Станиславовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Автор, ответственный за переписку. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел.: +7(351)741-22-83, +7(919)352-91-14, lyudalyn@mail.ru

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заме-

ститель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. +7(351)217-70-42, katty_voropaeva@mail.ru

Хайдукова Юлия Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий 2-м акушерским отделением ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18. Тел. +7(351)217-70-42, jumi.06@mail.ru

Казачкова Элла Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. +7(912)4786290, doctorkel@narod.ru

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. +7(351)232-01-45, doctorkel@narod.ru

Холопова Анна Юрьевна – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-патологоанатом отделения детской патологии ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Россия. Адрес: 454003, Россия, г. Челябинск, ул. Татищева В.Н., 249, строение 3. Тел. +7(351)731-23-09, cherry_lady33@mail.ru

Сычугов Глеб Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист по патологической анатомии Министерства здравоохранения Российской Федерации в Уральском федеральном округе, заведующий организационно-методическим отделом ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. +7(351)731-23-45, docsgv@gmail.com

Шамаева Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел.: +7(351)261-25-99, shamtan@rambler.ru

Воропаев Дмитрий Денисович – студент 6 курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. +7(922)633-73-36, dimavor16@gmail.com

Воропаева Анна Ивановна – студент 6 курса, лечебный факультет, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. + 7(963)073-43-43, anna.voropaeva11223@gmail.com

Ищенко Юлия Сергеевна – студент 3 курса, педиатрический факультет, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел. +7(902)6142045, ischenkous0407@mail.ru

Ускова Наталья Сергеевна – заведующий клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Областная клиническая больница №2», Челябинск, Россия. Адрес: 454000, Россия, Челябинск, ул. Гагарина, 18. Тел. +7 (904) 9746393, ivanova_n2008@mail.ru

Information about the authors:

Ishchenko Lyudmila St. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, obstetrician-gynecologist of the Regional Clinical Hospital №2, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(351)741-22-83, +7(919)352-91-14, lyudalyn@mail.ru

Voropaeva Ekaterina E. – MD, Associate Professor, Professor of the Department of pathological anatomy and forensic medicine of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, Regional Clinical Hospital №2. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 217-70-42, katya_voropaeva@mail.ru

Khaydukova Yulia V. – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, Head of the 2nd Obstetric Department of the Regional Clinical Hospital №2, Chelyabinsk, Russia. Address: 18 Gagarina str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(351)217-70-42, jumi.06@mail.ru

Kazachkova Ella A. – MD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(912)4786290, doctorkel@narod.ru

Kazachkov Evgeny L. – MD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7 (351) 232-01-45, doctorkel@narod.ru

Kholopova Anna Y. – postgraduate student of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia, pathologist, department of pediatric pathology, Chelyabinsk Regional Pathological Bureau, Chelyabinsk, Russia. Address: 249 Tatishcheva V.N. str., building 3, Chelyabinsk, 454003, Russia. Phone: +7(351)731-23-09, cherry_lady33@mail.ru

Sychugov Gleb V. – PhD, Associate Professor of the Department of obstetrics and gynecology of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(351)731-23-45, docsgv@gmail.com

Shamaeva Tatiana N. – PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Mathematics, Medical Informatics, Informatics and Statistics, Physics of South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(351)261-25-99, shamtan@rambler.ru

Voropaev Dmitry D. – 6th year student, Faculty of General Medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(922)633-73-36, dimavor16@gmail.com

Voropaeva Anna I. – 6th year student, Faculty of General Medicine, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: + 7(963)073-43-43, anna.voropaeva11223@gmail.com

Ishchenko Yulia S. – 3rd year student, Faculty of Pediatrics, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia. Address: 64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(902)6142045, ischenkous0407@mail.ru

Uskova Natalya S. – Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Regional Clinical Hospital №2, Chelyabinsk, Russia. Address: 18 Gagarin str., Chelyabinsk, 454000, Russia. Phone: +7(904)9746393, ivanova_n2008@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Ищенко Людмила Станиславовна, lyudalyn@mail.ru

Corresponding author: Lyudmila St. Ishchenko, lyudalyn@mail.ru

Вклад авторов:

Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Холопова А.Ю., Воропаев Д.Д., Воропаева А.И., Ищенко Ю.С., Ускова Н.С. – сбор и обработка материала;

Ищенко Л.С., Воропаева Е.Е., Хайдукова Ю.В., Казачкова Э.А., Шамаева Т.Н. – анализ полученных данных, написание статьи;

Казачков Е.Л., Сычугов Г.В. – обзор публикаций по теме статьи;

Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. – редактирование

Authors contributions:

Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Khaidukova Y.V., Kholopova A.Y., Voropaev D.D., Voropaeva A.I., Ishchenko Y.S., Uskova N.S. – collection and processing of material;

Ishchenko L.S., Voropaeva E.E., Khaidukova Y.V., Kazachkova E.A., Shamaeva T.N. – analysis of the data obtained; writing an article;

Kazachkov E.L., Sychugov G.V. – review of the relevant literature;

Kazachkova E.A., Kazachkov E.L. – editing

Для ссылки: Зотов С. Роль факторов иммунной системы в патогенезе изменений гемостаза при новой коронавирусной инфекции Covid-19 / Зотов С.О., Антонов В.Н., Осиков М.В., Игнатова Г.Л. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 75-87.

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Зотов С.О.^{1,2}, Антонов В.Н.^{1,2}, Осиков М.В.^{2,3}, Игнатова Г.Л.^{1,2}

¹ ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», 454136, пр-т Победы 287, Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454048, ул. Воровского д. 64, Челябинск, Россия

³ ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», 454048, ул. Воровского д. 70, Челябинск, Россия

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF CHANGES IN HEMOSTASIS AT THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Zotov S.O.^{1,2}, Antonov V.N.^{1,2}, Osikov M.V.^{2,3}, Ignatova G.L.^{1,2}

¹ State-funded healthcare institution «Regional Clinic Hospital №3», Chelyabinsk, Russia

² State educational institution of higher professional education «Chelyabinsk State Medical Academy of Federal Agency of Health Care and Social Development», Chelyabinsk, Russia

³ State-funded healthcare institution «Chelyabinsk Regional Hospital», Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Продолжающаяся глобальная пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, поразила миллионы людей и остается угрозой до сих пор. У большинства пациентов, в критическом состоянии наблюдается дыхательная недостаточность и в глобальном масштабе предпринимаются попытки понять механизмы и предикторы тяжести заболевания. Коагулопатия, характеризующаяся повышенным содержанием D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) в плазме, связана с тяжелым течением заболевания и смертностью у пациентов с COVID-19. Кроме того, все больше сообщений о микрососудистых и макрососудистых тромбах свидетельствуют о том, что гемостатический дисбаланс может вносить вклад в патофизиологию инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Проведен анализ литературных данных о лабораторных и клинических характеристиках пациентов с COVID-19-ассоциированной коагулопатией, а также исследованиях гемостаза при других вирусных инфекциях и остром респираторном дистресс-синдроме. Дисбаланс между факторами гемостаза и

антигемостаза и воспалением может привести к гиперкоагуляции. Полагают, что тромбоз, инициированный избыточным ответом иммунной системы, ограничивает распространение SARS-CoV-2, аберрантная активация этой системы может вызвать повреждение эндотелия, потерю тромбозащитных механизмов, избыточному образованию тромбина и нарушению регуляции фибринолиза и тромбообразования. Роль различных компонентов, включая нейтрофилы, их внеклеточные ловушки, аутокоиды, цитокины, компоненты комплемента, активированные тромбоциты, факторы свертывания, являются объектом пристального внимания при изучении COVID-19-ассоциированных изменений гемостаза.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, тромбоз, гемостаз, тромбоциты, эндотелий, иммунитет, воспаление, нейтрофилы

SUMMARY

An ongoing global pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), due to the virus SARS-CoV-2, has infected millions of people and remains a threat to many more. Most critically ill patients have respiratory failure and there is an international effort to understand mechanisms and predictors of disease severity. Coagulopathy, characterized by elevations in D-dimer and fibrin(ogen) degradation products (FDPs), is associated with critical illness and mortality in patients with COVID-19. Furthermore, increasing reports of microvascular and macrovascular thrombi suggest that hemostatic imbalances may contribute to the pathophysiology of SARS-CoV-2 infection. We review the laboratory and clinical findings of patients with COVID-19-associated coagulopathy, and prior studies of hemostasis in other viral infections and acute respiratory distress syndrome. We hypothesize that an imbalance between coagulation and inflammation may result in a hypercoagulable state. Although thrombosis initiated by the innate immune system is hypothesized to limit SARS-CoV-2 dissemination, aberrant activation of this system can cause endothelial injury resulting in loss of thromboprotective mechanisms, excess thrombin generation, and dysregulation of fibrinolysis and thrombosis. The role various components including neutrophils, neutrophil extracellular traps, activated platelets, microparticles, clotting factors, inflammatory cytokines, and complement play in this process remains an area of active investigation and ongoing clinical trials target these different pathways in COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, thrombosis, hemostasis, platelets, vascular endothelium, thrombosis, immunity, inflammation, neutrophils

ВВЕДЕНИЕ

За последние два десятилетия коронавирусы были причиной вспышек инфекционных заболеваний в Восточной Азии и на Ближнем Востоке. Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS) возникли в 2002 и 2012 годах соответственно. В конце 2019 года появился новый коронавирус, SARS-CoV-2, вызывающий коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19), представляющий собой глобальную угрозу для здоровья человека.

У пациентов с COVID-19 в качестве осложнения часто наблюдаются нарушения свертывания крови, в том числе венозный, артериальный и катетерный тромбоз. Лабораторный гематологический профиль пациента COVID-19 состоит из нарушений в количестве

иммунокомпетентных клеток в крови, маркеров воспаления и каскаде свертывания крови. Как показала клиническая практика, антикоагулянты нашли применение в лечении COVID-19. Таким образом, инфекцию SARS-CoV-2 следует рассматривать как фактор риска нарушений гемостаза, а полное понимание ее патогенеза должно включать тщательное изучение механизмов нарушения гемореологии. Было предложено несколько гипотез возникновения коагулопатии, вызванной COVID-19. SARS-CoV-2 способствует чрезмерной выработке медиаторов воспаления, таких как цитокины IL-2R, IL-6 и IL-10 и TNF- α , а также прокальцитонина, ферритина и С-реактивного белка [1, 2]. Нарушение регуляции иммунного ответа, гиперергическое воспаление, синдром цитокинового шторма и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз были определены как ключевые компоненты коагулопатии при COVID-19 [3]. Учитывая лабораторные и клинические данные пациентов с тяжелой формой COVID-19, в клинических испытаниях исследуются перспективные методы лечения для предотвращения или снижения интенсивности неконтролируемой коагуляции.

Этиология COVID-19-ассоциированных изменений гомеостаза. Имеющаяся на данный момент информация дает основания предполагать, что SARS-CoV-2 связывается с клетками через металлопептидазу рецептора ангиотензинпревращающего фермента АПФ-2 [4]. Матричная РНК АПФ-2 присутствует во всех основных органах, однако экспрессия ее белка наиболее высока в нескольких местах. К ним относят носоглотку, ротоглотку, легкие, желудок, тонкий кишечник, селезенку, печень, почки и головной мозг. АПФ-2 локализуется преимущественно на эпителиальных, эндотелиальных клетках и энтероцитах. Плотность АПФ-2 особенно высока в легких, сердце, венах и артериях [5].

Среди структурных белков коронавируса по крайней мере четыре кодируются всеми коронавирусами: белок нуклеокапсида (N), белок мембраны (M) и белок оболочки (E), которые участвуют в сборке вируса, и (S) шип – белок, который участвует в проникновении вируса в клетки. В целом, связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 в организме человека является трехэтапным процессом. Белок S1 (субъединица белка S) связывается с протеазным доменом АПФ-2 [6]. Затем белок расщепляется на две части (S1 и S2) рецепторной трансмембранной сериновой протеазой 2. После расщепления часть S2 перестраивается и завершает слияние двух мембран, что позволяет вирусу проникать в клетку, реплицироваться и продолжать инфицировать другие клетки [7].

Сравнение коагулопатии при COVID-19 и других вирусных инфекциях. Повышение уровня D-димера является обычным явлением при критических состояниях и связано с серьезностью заболевания и смертностью при многих тяжелых инфекциях [8-10]. У пациентов с гриппом, SARS, ВИЧ, хантавирусом, вирусом Эбола и лихорадкой денге наблюдается повышение уровня в крови D-димера и фрагментов протромбина, комплексов тромбин-антитромбин и/или комплексов плазмин- α 2-антиплазмин [11]. У пациентов с COVID-19 существует связь между уровнем D-димера и смертностью, как и у больных гриппом H1N1 и H5N1, чего не наблюдается при SARS [12-14]. Кроме того, во время пандемии H1N1 у пациентов с тяжелым течением заболевания часто встречалась венозная тромбоэмболия (ВТЭ), а у многих пациентов с тромбоэмболией не было признаков системного ДВС-синдрома [15-18]. У пациентов с ОРДС, вызванном инфекцией H1N1, наблюдалось более чем 20-кратное увеличение риска тромбоэмболии легочной артерии по сравнению с пациентами с ОРДС другой этиологии [18]. Эмпирическое использование антикоагулянтов у пациентов

с ОРДС приводило к снижению частоты ВТЭ у пациентов с ОРДС при H1N1, но не оказывало влияния на частоту ВТЭ у пациентов с ОРДС другой этиологии. Хотя данных по-прежнему мало, появляется все больше сообщений об артериальных тромботических событиях, включая ишемические инсульты, у пациентов с COVID-19 [19-21]. Повреждение миокарда, определяемое повышением уровня сердечного тропонина, часто встречается у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и ассоциируется с тяжелым течением заболевания и высоким риском смерти [22]. Повреждение миокарда может быть результатом синдрома системного воспалительного ответа, а также острых тромботических событий [23, 24]. Подобные повреждения миокарда были обнаружены у пациентов и с другими вирусными инфекциями, в частности с гриппом [25].

Патогенез изменений гемостаза при COVID-19. Роль факторов системы иммунобиологического надзора. Несмотря на ускользание от механизмов врожденного иммунитета на ранней стадии инфицирования, SARS-CoV-2 эффективно запускает иммунные сигнальные пути. Вероятно, это связано с увеличением вирусной нагрузки и продукции вирусной РНК и вирусных белков, а также повреждением клеток-мишеней, которое высвобождает ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны, инициирующие пути врожденного иммунного ответа.

Вскрытие пациентов, умерших от пневмонии при COVID-19, выявило белок SARS-CoV spike (S) в клетках, экспрессирующих рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) [26, 27], основного рецептора для связывания SARS-CoV-2 [28]. Связывание белка S с ACE2 индуцирует экспрессию ядерного фактора каппа В (NFκB), что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, включая моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1), трансформирующий фактор роста-бета 1 (TGF-β1), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), интерлейкин (IL) -1β и IL-6, которые участвуют в тромбообразовании [29]. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к образованию эндосом, снижению экспрессии АПФ-2 на поверхности клетки и переводит систему RAS в провоспалительный режим, вызывая выработку активных форм кислорода (АФК), образование фиброза, отложение коллагена и создание провоспалительной реакции, включая продукцию IL-6 и IL-8 макрофагами и привлечение нейтрофилов в очаг воспаления.

Таким образом, связывание и проникновение SARS-CoV-2 через АПФ-2 в клетку, вероятно, является первым шагом в усилении иммунного ответа при COVID-19, что включают активацию врожденного иммунитета, образование инфламмосом и пироптоз, активацию естественных киллеров, гиперактивацию макрофагов, нейтрофилов и врожденных Т-клеток и в итоге индукцию цитокинового шторма. Хотя воспалительные реакции важны для защиты организма в целом, гиперергическое воспаление приводит к повреждению тканей, нарушению эндотелиального барьера и неконтролируемой активации коагуляции [30]. Данные результаты согласуются с моделью, в которой SARS-CoV и SARS-CoV-2 напрямую инфицируют эндотелиальные и эпителиальные клетки, повышая уровни провоспалительных цитокинов, вызывающих иммуноопосредованное повреждение сосудистой сети и окружающей ткани с воздействием тканевого фактора и связанными с ним тромбовоспалительными изменениями [31]. Образование таких иммунотромбов изначально служит защитной цели, способствуя распознаванию патогенов и создавая стерильный барьер против дальнейшей инвазии, но в дальнейшем может стать фактором дезадаптации и нарушить перфузию

тканей и органов [32]. Во время этого процесса наблюдается обильное внутри- и внесосудистое отложение фибрина и нарушение фибринолиза, что и соответствует ОРДС [33, 34]. В посмертных исследованиях, как макро-, так и микрососудистые тромбы часто встречаются у пациентов с ОРДС (наблюдаются у 95% пациентов) [35].

Значительная экспрессия рецепторов АПФ-2 в эндотелиальных клетках поднимает вопрос об их уязвимости для связывания с SARS-CoV-2 и проникновения вируса, что вызывает воспаление, сопутствующие сосудистые повреждения и дисфункцию клетки. Накопление иммунокомпетентных клеток и вирусных включений в эндотелии сосудов сердца, тонкой кишки, почек и легких было идентифицировано с помощью световой и электронной микроскопии. При аутопсии в тканях выявлен диффузный лимфоцитарный эндотелиит и апоптотные тельца. Важно учитывать, что апоптоз может быть вызван не непосредственным проникновением вируса в клетку, а его связыванием с поверхностью клетки и последующей активацией апоптоза [36]. Ретикулярные включения, в первую очередь в эндотелиальных клетках, состоят из гликопротеинов и фосфолипидов, которые образуются внутри эндоплазматического ретикула в ответ на экспрессию интерферонов I типа (IFN-I) [37]. Вирусные инфекции и аутоиммунные заболевания являются наиболее частыми причинами высокой экспрессии IFN-I, что в свою очередь вызывает повреждение эндотелиальных клеток и экспрессию протромботических генов.

Эндотелиальные клетки обладают эндогенным механизмом борьбы с активацией тромбоцитов. Эта функция зависит от экспрессии на поверхности эндотелия экто-АДФазы (CD39), а также от высвобождения оксида азота (II) и простаглицина [38]. Вместе этот набор антикоагулянтных и антитромботических свойств в значительной степени определяет способность эндотелиальной клетки препятствовать образованию внутрисосудистых тромбов в нормальных условиях. Если на внутренней выстилке кровеносного сосуда образуется случайный тромб, эндотелиальные клетки могут экспрессировать активаторы плазминогена, усиливающие эндогенный фибринолиз [39]. Эндотелиальные клетки могут продуцировать активатор плазминогена тканевого типа (tPA) и активатор плазминогена урокиназы (uPA) [40], а также за счет высвобождения оксида азота (II) подавлять функцию тромбоцитов и усиливать местный кровоток, чтобы механически разрушить образующийся тромб. Хотя нормальный эндотелий обладает этой палитрой антикоагулянтных, антиагрегантных и профибринолитических свойств, баланс между их компонентами, способствующими образованию тромба, может изменяться на динамически регулируемой основе.

Эндотелиальная клетка обычно обладает небольшим прокоагулянтным потенциалом. Однако при стимуляции провоспалительными цитокинами и связанными с патогенами молекулярными структурами, такими как бактериальные эндотоксины или внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET), эндотелиальные клетки могут повышать активность тканевого фактора [41]. Тканевый фактор активирует коагуляцию, многократно усиливая ферментативную способность факторов VII и X, запуская генерацию тромбина и образование тромбов. Эндотелиальная клетка также хранит предварительно накопленный фактор фон Виллебранда (vWF) во внутриклеточных гранулах, называемых тельцами Вейбеля-Паладе. После активации эндотелиальные клетки могут высвобождать этот крупный белок, который в мультимерах с более высокой молекулярной массой обеспечивает мостик для агрегатов тромбоцитов и сборки тромба, способствуя образованию организованного тромба. Эндоте-

лиальные клетки могут продуцировать тромбоксан, способствующий агрегации тромбоцитов и сужающий сосуды [42]. Активированные эндотелиальные клетки могут продуцировать ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), который сдерживает фибринолитические свойства в связи с экспрессией uPA и tPA, как отмечалось выше. Таким образом, будучи обычно запрограммированным на борьбу с образованием тромбов, эндотелий (при активации воспалительными или инфекционными сигналами) может выполнять противоположную функцию.

Хотя эндотелиальная поверхность критически важна для остановки кровотечения или других травм, во время болезни она может способствовать тромбозу артерий, капилляров и вен. Эти изменения, по-видимому, преимущественно возникают в легких, но эндотелиит при COVID-19 наблюдается так же в почках, печени, сердце и кишечнике [31]. Дополнительные исследования SARS-CoV и вируса гриппа показали, что нарушение регуляции путей урокиназы, коагуляции и фибринолиза способствует повреждению легких, возможно, за счет изменения гемостатического баланса с последующим ишемическим повреждением, вызванным коагуляцией [43]. Показано, что плазминоген защищает от тяжелого гриппа А, H5N1 и H1N1 [44]. Высказано предположение, что усиление фибринолиза приводит к усилению проницаемости сосудов, привлечению лейкоцитов и образованию фибрина. Интересно, что одна из гипотез предполагает, что повышенный уровень плазминогена может быть фактором риска заражения SARS-CoV-2, поскольку плазмин может расщеплять белок S вируса и повышать его патогенность [45]. Эти результаты подчеркивают тонкий баланс между ограничением распространения инфекции и неконтролируемым воспалением и тромбозом.

Поскольку пациенты с COVID-19 часто имеют только признаки изолированного поражения дыхательных путей, начальная гемостатическая дисрегуляция может быть локализована в легких как следствие двунаправленной связи между врожденной иммунной системой и тромбозом. Активированные тромбоциты посредством дегрануляции и взаимодействия с моноцитами, дендритными клетками и нейтрофилами, а также активированными Т-клетками, нейтрофильными ловушками, микрочастицами, несущими тканевый фактор, и протеазами свертывания могут способствовать этому перекрестному взаимодействию [46, 47]. В этой модели иммунные клетки, воспалительные цитокины и молекулярные паттерны, связанные с патогенами, вызывают образование тромбов, состоящих из фибрина, моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов [48]. При COVID-19 альвеолярная иммунотромботическая реакция может быть попыткой ограничить распространение SARS-CoV-2 за пределы альвеол. Результаты эпидемии атипичной пневмонии указывают на возможные вирусно-специфические механизмы ОРДС и неконтролируемой коагуляции.

Исследование образцов легких у больных с ранней стадией COVID-19 показывает характерные признаки ОРДС и свидетельства окклюзии мелких сосудов [49, 50]. Существует несколько механизмов, с помощью которых SARS-CoV-2 может привести к микрососудистому и макрососудистому тромбозу, включая цитокиновый шторм с активацией лейкоцитов, эндотелия и тромбоцитов, что приводит к усилению экспрессии тканевого фактора, активации коагуляции, генерации тромбина и образованию фибрина [51], нарушению коагуляции с дисбалансом PAI-1, ингибитора пути тканевого фактора и С-реактивного белка, что способствует образованию фибрина и ограничивает фибринолиз [52, 53] (рис. 1). Остается не до конца ясным, являются ли эти механизмы специфичными для инфекции SARS-CoV-2 или общим путем тромбовоспалительного ответа на вирусные инфекции и

маркером тяжести заболевания. Результаты аутопсии больных с COVID-19 указывают на возможную роль нейтрофилов в развитии коагулопатии, поскольку тромбы микрососудов содержат множество нейтрофилов, которые в некоторых случаях были частично разрушены, что является признаком образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET) [54]. NET представляют собой нити ДНК с антимикробными и ядерными белками, которые высвобождаясь из нейтрофилов, способствуют развитию внутрисосудистого тромбоза [48]. NET инициируют как внешний, так и контактный пути тромбообразования, усиливая экспрессию тканевого фактора, активируя фактор XII, а также связывая и активируя тромбоциты [55]. В соответствии с этими наблюдениями, пациенты с тяжелой формой COVID-19 имеют повышение уровня маркеров активации нейтрофилов и образования NET в сыворотке крови [56]. В одном исследовании активация нейтрофилов, измеренная в сыворотке крови, коррелировала с ВТЭ у пациентов с COVID-19, а иногда и предшествовала ей [57].

Тромбы в легочной микро- и макрососудистой сети наблюдаются у пациентов с ОРДС с явным ДВС-синдромом или без него, и изменения, соответствующие протромботическому состоянию, были обнаружены как в крови, так и в исследованиях альвеолярной жидкости у этих пациентов [58]. Более высокие уровни продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) и D-димера в плазме наблюдаются преимущественно у пациентов, с ОРДС [59]. Низкие уровни С-реактивного белка и высокие уровни растворимого тромбомодулина и PAI-1 связаны с полиорганной недостаточностью, тяжестью заболевания и смертностью от ОРДС [60, 61]. Наконец, уровни фактора свертывания крови III в плазме и альвеолах выше у пациентов с ОРДС, чем у пациентов с отеком легких [62]. У больных COVID-19 определяется повышенное образование тромбина в сочетании с нарушением процесса фибринолиза из-за повышения PAI-1. Повышение в плазме уровня D-димера, продукта распада активированного фибрина, может быть результатом остаточной активности тканевого активатора плазминогена/плазмина, а также альтернативных фибринолитических путей, таких как активность эластазы нейтрофилов человека [63, 64].

Повышение уровня D-димера в плазме регулярно выявляется у больных COVID-19, особенно с тяжелым течением заболевания [65]. Большая серия пациентов с COVID-19 (n = 5700) в Нью-Йорке включала исследование показателей D-димера [66]. Средний уровень составлял 438 нг/мл (IQR: 262-872 нг/мл) (референсный диапазон 0-229 нг/мл). Хотя присутствие D-димера в крови свидетельствует о существующем тромбе и напрямую коррелирует с уровнем фибрина, который подвергается лизису, оно не определяет место тромба. Хорошо изученный патогенез и диагностика диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) важны для обсуждения коагулопатии, связанной с COVID-19 [67].

Продукты распада фибрина/фибриногена, в том числе D-димер, вызывают активацию тромбоцитов [68]. Существует прямая корреляция между массой продуктов деградации фибрина/фибриногена и степенью активации тромбоцитов. Гликопротеин VI (GPVI) тромбоцитов в своей димерной форме связывается как с коллагеном (на ранней стадии тромбоза), так и с D-фрагментом фибрина и D-димером, способствуя агрегации тромбоцитов в местах образования фибрина [69]. Фактически, GPVI тромбоцитов может служить рецептором для полимеризованного фибрина, который усиливает образование тромбина и привлекает дополнительные циркулирующие тромбоциты к месту развития тромба. Доступные доказательства, полученные из клинических наблюдений и серий аутопсий, позволяют различать

коагулопатию, связанную с COVID-19, от тромботической микроангиопатии и ДВС-синдрома. Потенциальное совпадение этих состояний может наблюдаться у тяжелобольных пациентов, у которых недостаточность кровообращения, полиорганная недостаточность, респираторная гипоксемия и ОРДС вызывают полномасштабный ДВС-синдром.

ВЫВОДЫ

Наличие коагулопатии, характеризующейся повышением D-димера и продуктов деградации фибрина/фибриногена у пациентов с COVID-19, неизменно связано с более тяжелым течением заболевания и смертностью. Лабораторные, клинические и ранние гистопатологические данные свидетельствуют о том, что эта коагулопатия отличается от вызванной сепсисом ДВС-синдрома и может отражать нарушение регуляции гемостаза. Подобные результаты были связаны с несколькими другими вирусными инфекциями и остается неясным, является ли эта коагулопатия специфичной для SARS-CoV-2 или это общий путь тромбовоспалительного ответа организма человека на тяжелые вирусные инфекции. Предпринимаются усилия по изучению многочисленных компонентов тромбо-воспалительного пути для поиска прогностических маркеров исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Оптимальная тактика ведения таких пациентов, включая стратегии диагностики ВТЭ, определение доз и продолжительности антикоагулянтной терапии, а также эффективности новых методов лечения, требует активного исследования в рамках текущей пандемии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Liu J., Xie W., Wang Y. et al. A comparative overview of COVID-19, MERS and SARS: Review article. *International Journal of Surgery* 2020; 81: 1-8.
2. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final report. *N. The New England Journal of Medicine* 2020; 383: 1813-1826.
3. Horby P., Lim W.S. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine* 2021; 384(8): 693-704.
4. Becker R.C. Toward understanding the 2019 Coronavirus and its impact on the heart. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020; 50(1): 33-42.
5. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology* 2004; 203: 631-637.
6. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine* 2020; 76: 14-20.
7. Yan R., Zhang Y., Li Y. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367(6485): 1444-1448.
8. Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest* 2002; 121: 1262-1268.
9. Rodelo J.R., De la Rosa G., Valencia M.L. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *American Journal of Emergency Medicine* 2012; 30: 1991-1999.
10. Wan J., Yang X., He W. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterology* 2019; 19: 67.
11. Goeijenbier M., van Wissen M., van de Weg C. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *Journal of Medical Virology* 2012; 84: 1680-1696.
12. Wong R.S., Wu A., To K.F. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: Retrospective analysis. *British Medical Journal* 2003; 326: 1358-1362.

13. Soepandi P.Z., Burhan E., Mangunnegoro H. Clinical course of avian influenza A(H5N1) in patients at the Persahabatan Hospital, Jakarta, Indonesia, 2005-2008. *Chest* 2010; 138: 665-673.
14. Wang Z.F., Su F., Lin X.J. Serum D-dimer changes and prognostic implication in 2009 novel influenza A (H1N1). *Thrombosis Research* 2011; 127: 198-201.
15. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection – Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58(27): 749-752.
16. Avnon L.S., Munteanu D., Smoliakov A. et al. Thromboembolic events in patients with severe pandemic influenza A/H1N1. *European Journal of Internal Medicine* 2015; 26: 596-598.
17. Bunce P.E., High S.M., Nadjafi M. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52: 14-17.
18. Obi A.T., Tignanelli C.J., Jacobs B.N. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders* 2019; 7: 317-324.
19. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020; 191: 141-147.
20. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research* 2020; 191: 9-14.
21. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *The New England Journal of Medicine* 2020; 382: 60.
22. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020; 5: 811-818.
23. Lacour T., Semaan C., Genet T. Insights for increased risk of failed fibrinolytic therapy and stent thrombosis associated with COVID-19 in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2021; 97(2): E241-E243.
24. Corrales-Medina V.F., Madjid M., Musher D.M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *The Lancet Infectious Diseases* 2010; 10: 83-92.
25. Kwong J.C., Schwartz K.L., Campitelli M.A. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *The New England Journal of Medicine* 2018; 378: 345-353.
26. He Y., Zhou Y., Liu S. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: Implication for developing subunit vaccine. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 324: 773-781.
27. Li W., Greenough T.C., Moore M.J. Efficient replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mouse cells is limited by murine angiotensin-converting enzyme 2. *Journal of Virology* 2004; 78: 11429-11433.
28. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426: 450-454.
29. He L., Ding Y., Zhang Q. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: Relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *The Journal of Pathology* 2006; 210: 288-297.
30. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation. *Respiration* 2017; 93: 212-225.
31. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417-1418.
32. Yadav V., Chi L., Zhao R. Ectonucleotidase tri(di)phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1 β -driven venous thrombosis. *Journal of Clinical Investigation* 2019; 129: 2872-2877.

33. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2013; 11: 17-25.
34. Tomashefski J.F.Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine* 2000; 21: 435-466.
35. Vesconi S., Rossi G.P., Pesenti A. Pulmonary microthrombosis in severe adult respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 1988; 16: 111-113.
36. Sharma A., Garcia G., Arumugaswami V., Svendsen C.N. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep Med* 2020; 1(4): 100052.
37. Willicombe M., Moss J., Moran L. et al. Tubuloreticular inclusions in renal allografts associate with viral infections and donor-specific antibodies. *Journal of the American Society of Nephrology* 2016; 27: 2188-2195.
38. Marcus A., Broekman M., Drosopoulos J.H.F. et al. The endothelial cell ecto-ADPase responsible for inhibition of platelet function is CD39. *J Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 1351-1360.
39. Sawdey M.S., Loskutoff D.J. Regulation of murine type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in vivo. Tissue specificity and induction by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta. *Journal of Clinical Investigation* 1991; 88: 1346-1353.
40. Levin E.G., Loskutoff D.J. Cultured bovine endothelial cells produce both urokinase and tissue-type plasminogen activators. *Journal of Cell Biology* 1982; 94: 631-636.
41. Folco E.J., Mawson T.L., Vromman A., Bernardes-Souza B. Neutrophil extracellular traps induce endothelial cell activation and tissue factor production through interleukin-1 α and cathepsin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38: 1901-1912.
42. Lüscher T.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1986; 8: 344-348.
43. Gralinski L.E., Bankhead A 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013; 4: e00271-13.
44. Berri F., Rimmelzwaan G.F., Hanss M. et al. Plasminogen controls inflammation and pathogenesis of influenza virus infections via fibrinolysis. *PLoS Pathogens* 2013; 9: e1003229.
45. Ji H.L., Zhao R., Matalon S. et al. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiological Reviews* 2020; 100: 1065-1075.
46. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A. et al. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. *Circulation Research* 2018; 122: 337-351.
47. Mackman N. The many faces of tissue factor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7(1): 136-139.
48. Ali R.A., Gandhi A.A., Meng H. et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nature Communications* 2019; 10: 1916.
49. Tian S., Hu W., Niu L. et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2020; 15: 700-704.
50. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420-422.
51. Sebag S.C., Bastarache J.A., Ware L.B. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2011; 12: 1481-1496.
52. Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2003; 285: 514-521.
53. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from New Orleans. *Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8: 681-686.

54. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine* 2020; 217 (6): e20200652.
55. Kambas K., Mitroulis I., Ritis K. The emerging role of neutrophils in thrombosis – The journey of TF through NETs. *Frontiers in Immunology* 2012; 3: 385.
56. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5(11): e138999.
57. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e138999.
58. Bone R.C., Francis P.B., Pierce A.K. Intravascular coagulation associated with the adult respiratory distress syndrome. *The American Journal of Medicine* 1976; 61: 585-589.
59. Haynes J.B., Hyers T.M., Giclas P.C. et al. Elevated fibrin(ogen) degradation products in the adult respiratory distress syndrome. *The American Review of Respiratory Disease* 1980; 122: 841-847.
60. Sapru A., Calfee C.S., Liu K.D. et al. Plasma soluble thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine* 2015; 41: 470-478.61. Ware L.B., Matthay M.A., Parsons P.E. et al. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 2007; 35: 1821-1828.
62. Bastarache J.A., Wang L., Geiser T. et al. The alveolar epithelium can initiate the extrinsic coagulation cascade through expression of tissue factor. *Thorax* 2007; 62: 608-616.
63. Bach-Gansmo E.T., Halvorsen S., Godal H.C. et al. D-dimers are degraded by human neutrophil elastase. *Thrombosis Research* 1996; 82: 177-186.
64. Gando S., Hayakawa M., Sawamura A. et al. The activation of neutrophil elastase-mediated fibrinolysis is not sufficient to overcome the fibrinolytic shutdown of disseminated intravascular coagulation associated with systemic inflammation. *Thrombosis Research* 2007; 121: 67-73.
65. Becker R.C. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020; 50 (1): 43-53.
66. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052-2059.
67. Gando S., Fujishima S., Saitoh D. et al. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thrombosis Research* 2020; 191: 15-21.
68. Onselae M.B., Hardy A.T., Wilson C. et al. Fibrin and D-dimer bind to monomeric GPVI. *Blood Advances* 2017; 1: 1495-1504.
69. Induruwa I., Moroi M., Bonna A. et al. Platelet collagen receptor glycoprotein VI-dimer recognizes fibrinogen and fibrin through their D-domains, contributing to platelet adhesion and activation during thrombus formation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2018; 16: 389-404.
70. Meaghan E.C., Yogendra K. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine* 2020; 25(5): 471-478.

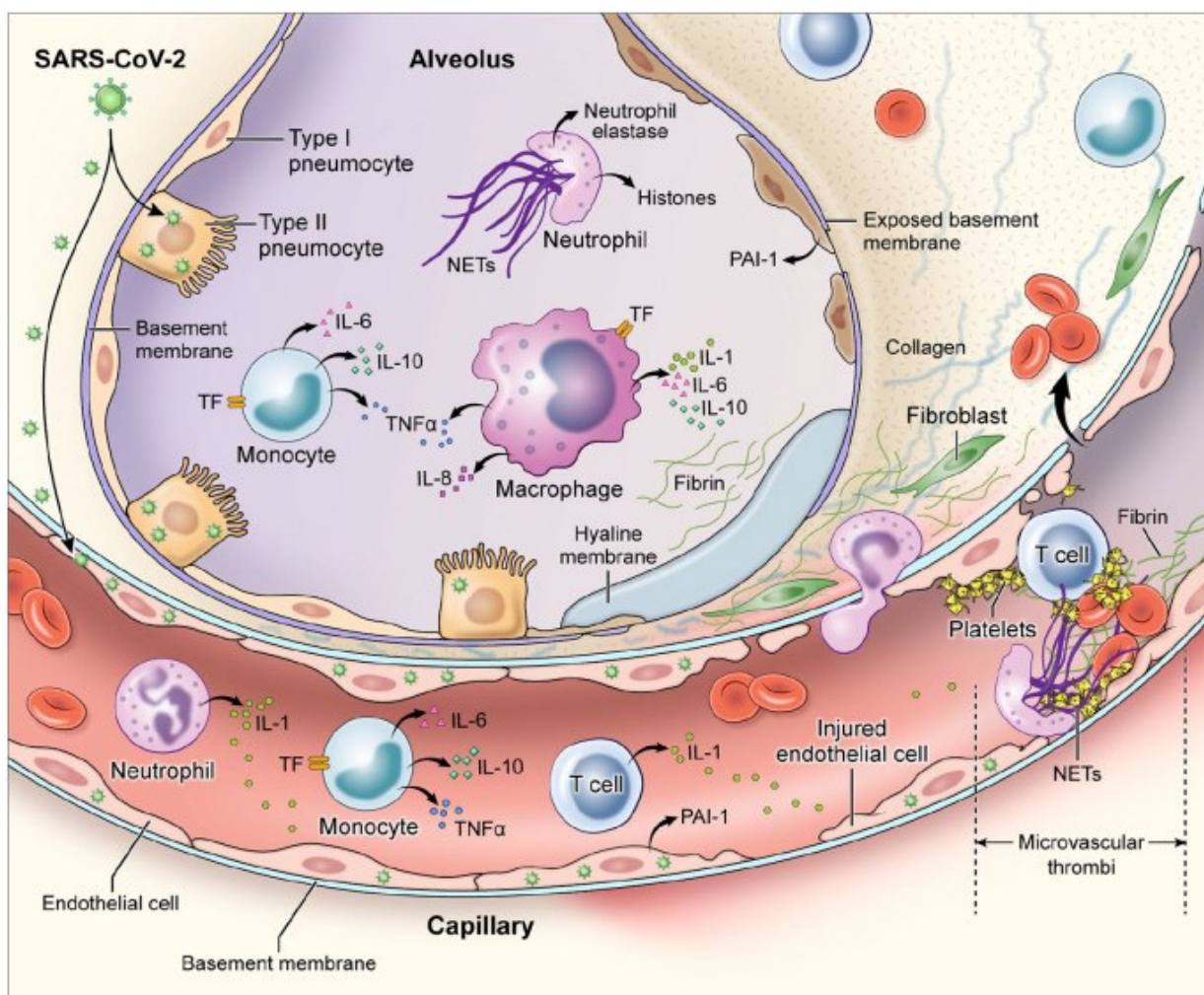


Рисунок 1. Иммунная активация и механизмы коагулопатии у пациентов с COVID-19. 1) Многочисленные процессы могут способствовать коагулопатии, связанной с COVID-19, включая прямое инфицирование пневмоцитов и эндотелиальных клеток типа II, что приводит к дисфункции барьера и повышенной проницаемости; 2) воспаление характеризуется активацией Т-клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и тромбоцитов, приводящей к обильному высвобождению воспалительных цитокинов (включая IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α), моноцитарного тканевого фактора, и экспрессии PAI-1; 3) Завершается процесс развитием микрососудистых и макрососудистых тромбов, состоящих из фибрина, внеклеточных нейтрофильных ловушек и тромбоцитов. Цитирование по Meaghan E.C., Yogendra K. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. Vascular Medicine.2020; 25(5): 471-478 [70].

Сведения об авторах:

Зотов Семён Олегович – пульмонолог ГБУЗ «Областная клиническая больница №3», старший лаборант кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Антонов Владимир Николаевич – д.м.н., доцент, главный внештатный пульмонолог Управления здравоохранения администрации г. Челябинск, заведующий учебной частью и профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, начальник отдела научной и инновационной работы ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела научной работы ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, главный внештатный пульмонолог Уральского Федерального округа, заведующая консультативно-диагностическим отделением для пульмонологических больных ГБУЗ «Областная клиническая больница №3»

Конфликт интересов отсутствует.

Для ссылки: Пешкова Д.А. Особенности активации тучных клеток брыжейки при лазерном воздействии на переднюю брюшную стенку и тимус / Пешкова Д.А., Головнева Е.С., Чесноков А.А.// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3 –С. 88-99.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК БРЫЖЕЙКИ ПРИ ЛАЗЕРНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ПЕРЕДНЮЮ БРЮШНУЮ СТЕНКУ И ТИМУС

Пешкова Д.А.¹, Головнева Е.С.^{1,2}, Чесноков А.А.¹

¹ ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск, Россия

FEATURES OF MESENTERIC MAST CELL ACTIVATION DURING LASER EXPOSURE TO THE ANTERIOR ABDOMINAL WALL AND THYMUS

Peshkova D.A.¹, Golovneva E.S.^{1,2}, Chesnokov A.A.¹

¹Multidisciplinary Center of Laser Medicine, Chelyabinsk, Russia

² South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Ранее исследовались реакции тучных клеток при непосредственном лазерном воздействии на ткань. Предположительно, лазерная фотобиомодуляция тимуса может привести к активации тучных клеток в других областях. Цель исследования – сравнительное изучение динамики дегрануляции тучных клеток брыжейки при непосредственном (на переднюю брюшную стенку) и опосредованном (на область тимуса) воздействии инфракрасного лазерного излучения.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 54 крысах: 1 группа – интактные животные (контроль), 2 группа – лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку, 3 группа – лазерное воздействие на область тимуса. Выведение животных из эксперимента проводилось через 1 час, 1, 3, 7 суток после воздействия. Тучные клетки исследовались микроскопически, в пленчатых препаратах брыжейки, окрашенных толудиновым синим (рН 2,0). Изучали индекс дегрануляции, средний гистохимический коэффициент (СГК), количество тучных клеток.

Результаты. После лазерного воздействия на переднюю брюшную стенку на всех сроках исследования происходило увеличение индекса дегрануляции и снижение СГК тучных клеток, количество клеток повышалось на сроках 1 час и 1 сутки. При лазерном воздействии на область тимуса отмечалось усиление дегрануляции тучных клеток на 3 и 7 сутки, СГК снижался на 7 сутки, количество клеток достоверно не менялось.

Заключение. Инфракрасное лазерное воздействие стимулирует активность тучных клеток брыжейки не только при непосредственном воздействии, но и при опосредованном

воздействии на тимус, однако в этом случае показатели дегрануляции меняются на более поздних сроках.

Ключевые слова: тучные клетки, дегрануляция, брыжейка, тимус, фотобиомодуляция, лазер

SUMMARY

Previously, the reactions of mast cells under direct laser action on tissue were studied. Presumably, photobiomodulation of the thymus can lead to the activation of mast cells in other tissues. The purpose of the study is a comparative study of the dynamics of mast cell degranulation of the mesentery with direct (through the anterior abdominal wall) and mediated (on the thymus region) exposure to infrared laser radiation.

Materials and methods. The experiment was performed on 54 male rats, first intact group, second group with laser effect on the anterior abdominal wall, third group with laser effect on the thymus area. The animals removed from the experiment at 1 hour, 1, 3, 7 day after exposure. Mast cells were examined microscopically in mesenteric film preparations stained with toluidine blue (pH 2.0). We studied the number of mast cells, the degranulation index, and the average histochemical coefficient.

Results. After laser exposure to the anterior abdominal wall, the degranulation index and mast cell average histochemical coefficient increased throughout the study. The number of cells increased for 1 hour and 1 day. With laser exposure to the thymus region, there was an increase in mast cell degranulation for 3 days and 7 days. Average histochemical coefficient decreased for day 7, the number of cells did not significantly change.

Conclusion. Infrared laser exposure stimulates the activity of mesenteric mast cells not only with direct exposure, but also with mediated exposure to thymus, but in this case, the degranulation rates change at a later date.

Keywords: mast cells, degranulation, mesentery, thymus, photobiomodulation, laser

ВВЕДЕНИЕ

Фотобиомодуляция (ФБМ), также известная как низкоинтенсивная лазерная терапия, прочно заняла свое место в медицине и физиотерапии, однако механизмы наблюдаемых эффектов до конца не понятны [1, 2].

Показано, что активация тучных клеток (ТК) в ответ на лазерное воздействие, является триггерным моментом в развитии адаптивных и компенсаторных реакций, обеспечивающих регенеративные эффекты [3, 4, 5]. Благодаря широкому спектру секретируемых биологически активных веществ тучные клетки участвуют в регуляции различных процессов в организме: аллергии, воспалении, проницаемости стенок сосудов, регенерации при повреждении тканей, защите от паразитов и патогенов [6, 7]. Дегрануляция мастоцитов может осуществляться как экзоцитозом, путем выброса гранул за пределы клеток, так и молекулярно, когда гранул вне клетки не наблюдается, но клетка выглядит пустой за счет уменьшения содержимого в гранулах внутри [8, 9]. Дегрануляция тучных клеток может происходить в ответ на различные факторы: физические, к которым относится лазерное воздействие, биологические и химические [3, 10, 11].

До сих пор изучались реакции тучных клеток тканей, непосредственно подвергавшихся лазерному воздействию [9, 12], а опосредованные эффекты, которые можно ожидать

в других органах, оставались в тени. В этом аспекте особый интерес вызывает воздействие лазером на тимус, как орган нейроиммунэндокринной системы, осуществляющий не только иммунологический контроль, но и регулировку морфогенетических процессов [14]. Известно, что лазерное облучение тимуса может приводить как к стимуляции его функции, так и к инволютивным процессам в ткани [14, 15], что зависит от длины волны и суммарной дозы лазерного воздействия, определяемой мощностью излучения, площадью облучаемой поверхности, используемым режимом. Эксперимент, проводимый в данной работе, был ориентирован на получение стимулирующего эффекта лазерного воздействия [9].

Целью работы являлось сравнительное изучение динамики процессов дегрануляции ТК брыжейки при непосредственном (через переднюю брюшную стенку) и опосредованном (на область тимуса) воздействии инфракрасного лазерного излучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на 54 нелинейных крысах-самцах (сток Вистар) массой 200-250 г. Исследование проведено в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями о соблюдении биоэтических норм этического комитета ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Животные содержались в экспериментально-биологической клинике Южно-Уральского государственного медицинского университета в соответствии с правилами СП 2.2.1.3218 и Директивой 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных целях: в стандартных клетках из поликарбоната (по 2 крысы в каждой клетке), в условиях свободного доступа к воде, при температуре воздуха 23,0-25,0°C.

Ежедневный рацион животных состоял из специализированного гранулированного корма, соответствующего по содержанию питательных веществ, витаминов и минералов международным стандартам и ГОСТ Р 50258-92 Комбикорма полнорационные для лабораторных животных.

Животные были разделены на 3 группы, 1 группа – контроль, где воспроизводились все манипуляции с животными, исключая воздействие лазера; 2 группа – лазерное воздействие на область передней брюшной стенки; 3 группа – лазерное воздействие на область локализации тимуса. Лазерное воздействие осуществлялось с использованием диодного лазера ИРЭ-Полус (Россия), длина волны 970 нм, плотность мощности 1 Вт/см², 1 минута, расстояние до поверхности кожи 0,5 см, диаметр светового пятна 1,0 см². При облучении области тимуса световое пятно центрировали по вырезке грудины, при облучении передней брюшной стенки – в пупочной области. Лазерные манипуляции проводили с использованием общей анестезии препаратом «Золетил 100» (Vibram, Франция), действующие вещества: тилетамин гидрохлорид и золазепам гидрохлорид, внутримышечное введение в дозе 5 мг/кг.

Выведение из эксперимента проводилось на сроках 1 час, 1, 3, 7 суток после воздействия. Животных умерщвляли передозировкой эфирного наркоза. Производилось вскрытие брюшной полости по белой линии живота, с последующей заливкой формалина на 5 минут для предварительной фиксации тучных клеток. Затем извлекалась брыжейка тонкого кишечника и готовились нативные препараты на стекле, с дополнительной формалиновой фиксацией. Для выявления тучных клеток препарат брыжейки кишечника окрашивался 1% толудиновым синим, рН 2,0 (Biovitrum, Россия).

Микроскопические исследования проводили при увеличении в 400 и 1000 раз на микроскопе «DMRХА» (Leica, Германия). Результаты анализировали с помощью компьютерной программы «ImageScore M», (2006 г., Германия), совмещенной с микроскопом.

Функциональную активность тучных клеток оценивали:

1) по экзоцитозу гранул в межклеточное пространство, подсчитывая дегранулированные и недегранулированные тучные клетки. Индекс дегрануляции (ИД) рассчитывали по формуле: $ИД = Д / (Д + Н) * 100\%$, где Д – число ТК с явными признаками дегрануляции, Н – число ТК без признаков дегрануляции.

2) по насыщению цитоплазмы тучных клеток гранулами при подсчете среднего гистохимического коэффициента [6], с визуальным определением содержания гранул в цитоплазме. К 1-му типу относили светлые клетки с малым содержанием гранул в цитоплазме (рис.1 А). К 2-му типу относили клетки с ярко контурированным ядром и равномерным расположением гранул в цитоплазме (рис.1 В). Тип 3 – крупные темные клетки, гранул много, они придают клетке гомогенный вид, ядро не просматривается (рис.1 С). К типу 0 относили дегранулированные клетки с разрушенной цитоплазматической мембраной (рис.1 D).

Подсчеты производились с использованием формулы:

$СГК = (3n + 2n + 1n + 0n) / 100$, где 100 – общее число подсчитанных клеток в группе, 3n, 2n, 1n и 0n – соответствуют классификации, приведенной выше.

Полученные данные анализировались при помощи компьютерных программ Microsoft Excel, PAST. Для оценки значимости различий между группами сравнения использовали критерий Манна-Уитни, при значениях $p < 0,05$ различия в группах считались статистически значимыми. Данные в таблицах представлены в виде: медиана (верхний квартиль; нижний квартиль).

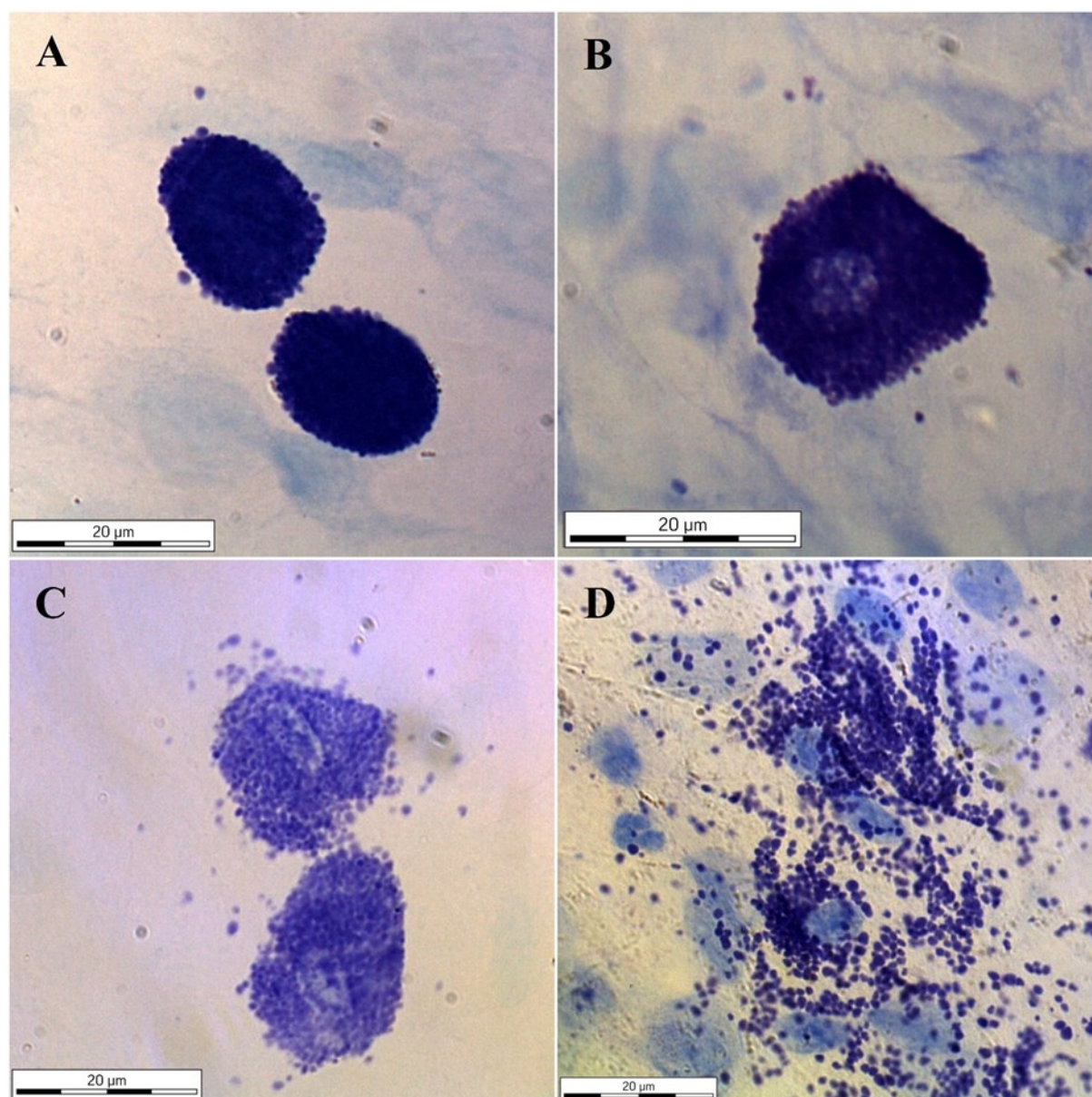


Рис. 1. Типы тучных клеток брыжейки тонкого кишечника крысы по насыщению цитоплазмы гранулами. Окраска толуидиновым синим, $\times 1000$.

А – 1-й тип, светлые клетки с малым содержанием гранул в цитоплазме.

В – 2-й тип клетки с ярко контурированным ядром и равномерным расположением гранул в цитоплазме.

С – 3-й тип – крупные темные клетки, гранул много, они плотно расположены друг с другом, придавая клетке гомогенный вид, ядро не просматривается.

Д – 0 тип – полностью дегранулированные клетки

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мезентериальные тучные клетки животных контрольной группы, где отсутствовало лазерное воздействие, характеризовались достаточно низким индексом дегрануляции (24 %) при высоком гранулярном насыщении и большим размахом по количеству в различных ок-
нах брыжейки – отмечалось 208 (108; 299) тучных клеток на 1 мм^2 , (табл.1, 2, рис. 2).

Таблица 1 Динамика индекса дегрануляции тучных клеток брыжейки тонкого кишечника после лазерного воздействия на область тимуса и переднюю брюшную стенку (Me (Q_1 ; Q_3))

Срок	Группы	Индекс дегрануляции ТК брыжейки (%)	Коэффициент Р Манна Уитни (сравнение контроль/ опыт)	Коэффициент Р Манна Уитни (сравнение 2 и 3 групп)
	Контроль (1)	24 (12; 28)		
1 час	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	84 (71; 88)	$P_{1-2} = 0,0006$	$P_{2-3} = 0,004$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	24 (16; 36)	$P_{1-3} = NS (0,20)$	
1 сутки	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	80 (60; 84)	$P_{1-2} = 0,0006$	$P_{2-3} = 0,0018$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	28 (20; 36)	$P_{1-3} = NS (0,06)$	
3 суток	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	90 (76; 92)	$P_{1-2} = 0,0007$	$P_{2-3} = 0,0105$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	52 (52; 64)	$P_{1-3} = 0,0006$	
7 суток	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	74 (60; 84)	$P_{1-2} = 0,0006$	$P_{2-3} = 0,0498$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	62 (40; 72)	$P_{1-3} = 0,0006$	

NS – отличия между экспериментальными группами статистически не значимы.

Таблица 2 Динамика значений СГК тучных клеток брыжейки тонкого кишечника после лазерного воздействия на область тимуса и переднюю брюшную стенку (Me (Q_1 ; Q_3))

Срок	Группы	Средний гистохимический коэффициент (СГК)	Коэффициент Р Манна Уитни (сравнение контроль/ опыт)	Коэффициент Р Манна Уитни (сравнение 2 и 3 группы)
1	2	3	4	5
	Контроль (1)	2,12 (1,88; 2,24)		
1 час	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	1,82 (1,76; 2,00)	$P_{1-2} = 0,001$	$P_{2-3} = 0,002$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	2,14 (2,08; 2,36)	$P_{1-3} = NS (0,3)$	

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
1 сутки	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	1,88 (1,72; 2,00)	$P_{1-2} = 0,005$	$P_{2-3} = 0,0125$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	2,10 (2; 2,24)	$P_{1-3} = NS (0,9)$	
3 суток	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	1,78 (1,68; 1,84)	$P_{1-2} = 0,001$	$P_{2-3} = 0,0014$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	2,06 (1,88; 2,20)	$P_{1-3} = NS (0,3)$	
7 суток	Лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку (2)	1,76 (1,64; 1,8)	$P_{1-3} = 0,001$	$P_{2-3} = 0,0019$
	Лазерное воздействие на тимус (3)	1,92 (1,88; 2,04)	$P_{1-2} = 0,01$	

NS – отличия между экспериментальными группами статистически не значимы.

При лазерном воздействии на переднюю брюшную стенку происходило увеличение индекса дегрануляции тучных клеток брыжейки на всех сроках эксперимента. Значимый эффект наблюдался уже на сроке 1 час, а максимальный ИД отмечался на 3 сутки (увеличение более чем в три раза) (табл. 1).

При опосредованном воздействии лазера (на область локализации тимуса) индекс дегрануляции тучных клеток брыжейки на сроках 1 час и 1 сутки не менялся, значения были схожи с интактными животными. С 3х суток исследования отмечалось статистически значимое увеличение ИД по сравнению с контролем (в два раза). Через 7 суток после воздействия отмечалось максимальное увеличение ИД (в 2,5 раза по медиане в сравнении с контрольной группой) (табл. 1).

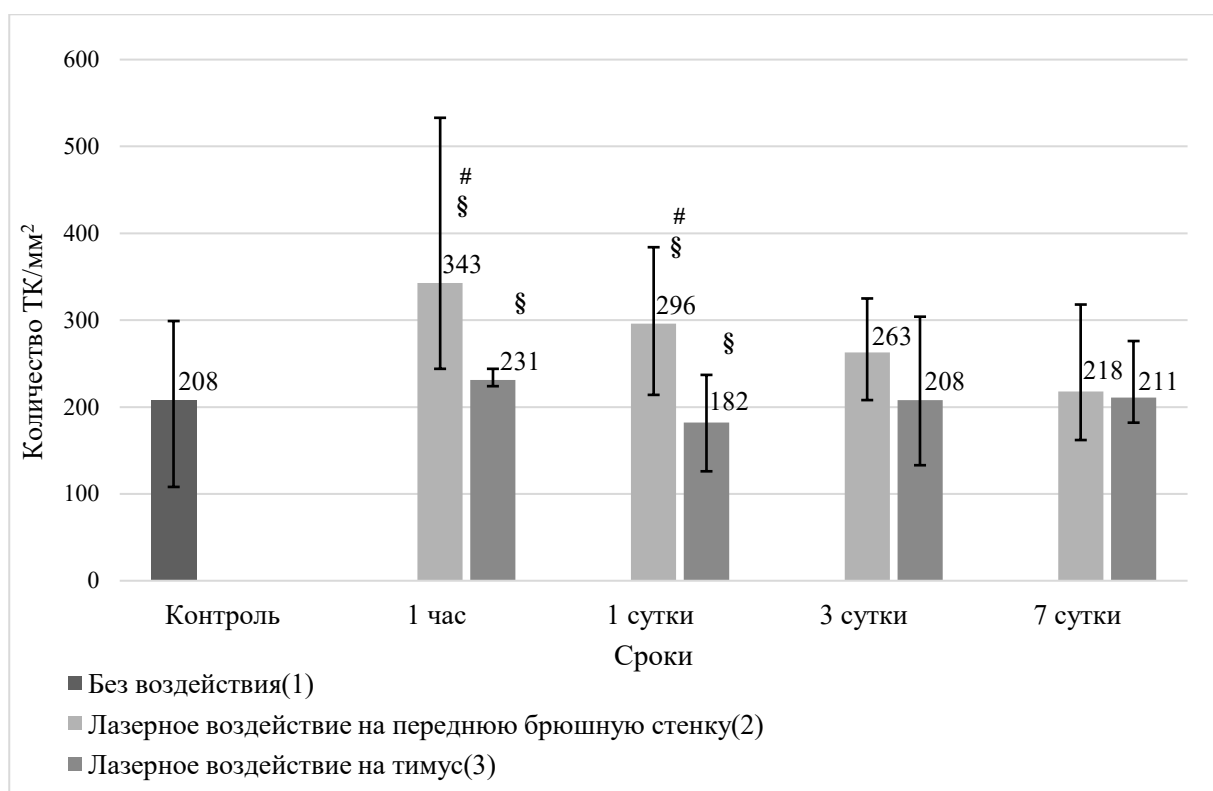


Рис. 2. Динамика количества тучных клеток брыжейки тонкого кишечника на единицу площади (1мм²) в экспериментальных группах
 # $p < 0,05$ - статистически значимые отличия группы 2 (лазерное воздействие на переднюю брюшную стенку) относительно контрольной группы;
 * $p < 0,05$ - статистически значимые отличия группы 3 (лазерное воздействие на тимус) относительно контрольной группы;
 § $p < 0,05$ -статистически значимые отличия между 2 и 3 группой.

Отмечалась статистически значимая разница ИД на всех сроках исследования между группой воздействия на переднюю брюшную стенку и группой воздействия на область локализации тимуса, при непосредственном воздействии лазерного излучения дегрануляция тучных клеток была выражена сильнее (табл. 1).

Для оценки гранулярного насыщения тучных клеток нами использовался СГК. В группе прямого лазерного воздействия (2) отмечалось достоверное снижение СГК с первого часа и на всех сроках исследования (табл.2), при этом максимальное уменьшение гранулярного насыщения было достигнуто на 7 сутки (на 17%). В группе лазерного воздействия на область тимуса (3) статистически достоверные отличия от контроля отмечались только на 7-е сутки, где СГК снижался по на 11%. Значения СГК в 2 группе были ниже, чем в 3 группе на всех сроках исследования (табл. 2).

При подсчете количества тучных клеток брыжейки в группе лазерного воздействия на переднюю брюшную стенку статистически значимые изменения по сравнению с контролем были отмечены только на ранних сроках эксперимента. Наблюдалось увеличение количества клеток через 1 час после воздействия (на 65% по медиане в сравнении с контрольной группой, при $p=0,009$), и через 1 сутки (увеличение на 42%, при $p=0,025$) (рис. 2).

Количество мастоцитов брыжейки в группе лазерного воздействия на тимус на всех сроках исследования не отличалось от контроля (рис. 4).

Отличия по количеству тучных клеток брыжейки между группой прямого лазерного воздействия и группой фотомодуляции тимуса наблюдались на сроках 1 час ($p=0,006$) и 1 сутки ($p=0,01$) после воздействия (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный эксперимент позволил установить несколько важных фактов. Во-первых, подтвердилось предположение, что лазерная фотобиомодуляция может активировать дегрануляцию тучных клеток не только при непосредственном воздействии на ткань, но и опосредовано, при воздействии на тимус.

Ранее были опубликованы работы, в которых авторы демонстрировали стимулирующие, либо инволютивные эффекты лазерного воздействия на ткань тимуса, связанные с мощностью и режимом применяемого облучения [14,15]. Параметры примененного в настоящей работе лазерного воздействия, позволяют отнести его к низкоинтенсивному. Известно, что для инфракрасной фотостимуляции плотность дозы энергии должна составлять 0,1-3,0 Дж/см². При использованной нами выходной мощности 1 Вт/см² расчетная плотность дозы энергии на глубине 0,5-1,0 см составляет 0,2-0,4 Дж/см², что укладывается в эти рамки [2, 9, 16].

После воздействия лазера на тимус усиление дегрануляции ТК брыжейки наблюдалось значительно позднее, чем при непосредственном облучении, с 3-х суток эксперимента. Отложенное до 3-х суток действие может быть связано с развитием цепи последовательных клеточных реакций. Можно предположить, что воздействие лазерной фотомодуляции на микроокружение лимфоцитов в тимусе аналогично ранее описанному влиянию лазера на ниши стволовых клеток в костном мозге, что вызывает выход клеток в кровоток и миграцию в ткани [17]. Далее взаимодействие Т лимфоцитов и мастоцитов брыжейки может реализовываться паракринно, благодаря цитокинам, эндокринно, через синтезируемые ими гормоны, а также благодаря лимфоцитарным РНК [12, 18, 19].

Свидетельством возможности дистантного межтканевого взаимодействия Т лимфоцитов с клетками (в том числе с тучными), связанного с передачей информации с помощью РНК, является обнаружение всех видов функционально активных молекул лимфоцитарной РНК в плазме крови и данные о возможности накопления экзогенных молекул РНК в клетках лейкоцитарного ряда [18, 20]. Показано, что микро РНК-4443 является активатором дегрануляции тучных клеток [21, 22]. Синтез микро РНК в Т лимфоцитах усиливается белком теплового шока HSP 70 [23], а лазерное воздействие является активатором его образования [24].

Необходимо отметить, что эффект усиления дегрануляции не мог локализоваться исключительно в брыжейке тонкого кишечника, скорее всего реакция тучных клеток на лазерное облучение тимуса была генерализованной, что требует дополнительного исследования.

Второй особенностью опосредованного воздействия лазера являлись разнонаправленные изменения СГК и индекса дегрануляции тучных клеток. Снижение СГК мастоцитов может быть связано с активацией процессов экзоцитоза и усилением молекулярной дегрануляции при неизменной синтетической активности, либо со снижением синтеза при постоянной дегрануляции. Судя по динамике индекса дегрануляции, причиной уменьшения гранулярного насыщения тучных клеток брыжейки в эксперименте с опосредованным воздействием лазера первоначально являлось усиление молекулярного типа дегрануляции, и

только на сроке 3 и 7 суток – усиление экзоцитоза. После воздействия лазера на переднюю брюшную стенку не было обнаружено подобной зависимости между ИД и СГК. Экзоцитоз гранул тучных клеток был стабильно высоким на всех сроках исследования, но синтетические возможности клеток не успевали восполнить потерю внутриклеточного содержимого, что привело к резкому снижению СГК на сроке 1 час, а затем к разнонаправленным колебаниям этого показателя.

Третья особенность опосредованной реакции на лазер – это неизменное количество тучных клеток в брыжейке на всех сроках исследования, что является подтверждением отсутствия их миграции в эту зону.

Интересным фактом, связанным с непосредственным воздействием лазера, являлось длительное усиление дегрануляции – до 7 суток эксперимента. Однократное фотовоздействие способно вызывать сдвиги клеточной продукции вторичных медиаторов фотобиомодуляции (АФК, NO, цАМФ), активирующих факторы транскрипции и сигнальные пути клетки, что объясняет, почему короткое воздействие света может иметь длительные последствия в изменении клеточных функций [2]. «Феномен последствия» можно связать и с тем, что лазерное облучение вызывает миграцию клеток лейкоцитарного ряда, секретирующих интерлейкин 1 β и TFG β , длительно активирующих тучные клетки [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфракрасная фотомодуляция усиливает активность тучных клеток брыжейки как при прямом воздействии на переднюю брюшную стенку, так и при опосредованном воздействии – облучении области тимуса.

Полученные результаты показывают, что эффекты лазерного воздействия не являются локальными. Так как другие ткани могут реагировать на фотобиомодуляцию тимуса, это может вызывать не только положительные эффекты в виде стимуляции пролиферации и регенерации, но и отрицательные, в виде усиления проявлений аллергии и гистаминэргических реакций. Этот аспект фотобиомодуляции требует дальнейшего изучения и должен учитываться при назначении лазерной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Hamblin M.R. Photobiomodulation or low-level laser therapy. *J Biophotonics* 2016; 9(11-12): 1122-1124.
2. Hamblin M.R. Mechanisms and mitochondrial redox signaling in photobiomodulation. *Photochem Photobiol* 2018; 94(2): 199-212.
3. Bagheri M., Amini A., Abdollahifar M.A. Effects of photobiomodulation on degranulation and number of mast cells and wound strength in skin wound healing of streptozotocin-induced diabetic rats. *Photomed Laser Surg* 2018; 36(8): 415-423.
4. Atiakshin D., Buchwalow I., Tiemann M. Mast cell chymase: morphofunctional characteristics. *Histochem Cell Biol* 2019; 152(4): 253-269.
5. Mulloy B., Lever R., Page C.P. Mast cell glycosaminoglycans. *Glycoconj J* 2017; 34(3): 351-361.
6. Ribatti D. The staining of mast cells: A historical overview. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 176(1): 55-60.
7. Flores de Los Rios P.A., Soto Domínguez A., Arellano-Pérez Vertti R.D. Differential expression of mast cell granules in samples of metastatic and non-metastatic colorectal cancer in patients. *Acta Histochem* 2020; 122(7): 151618.

8. Xu H., Bin N.R., Sugita S. Diverse exocytic pathways for mast cell mediators. *Biochem Soc Trans* 2018; 46(2): 235-247.
9. Smelova I.V., Golovneva E.S. Dynamics of functional activity of thyrocytes in the setting of changing morphofunctional activity of mast cells of the thyroid gland upon infrared laser therapy. *Bulletin of RSMU* 2016; (6): 37-42.
10. Paivandy A., Pejler G. Novel strategies to target mast cells in disease. *J Innate Immun* 2021; 13(3): 131-147.
11. Li M., Zhao J., Cao M. et al. Mast cells-derived MiR-223 destroys intestinal barrier function by inhibition of CLDN8 expression in intestinal epithelial cells. *Biol Res* 2020; 53(1): 12.
12. Carlos D., Pérez M.M., Leite J.A. et al. NOD2 deficiency promotes intestinal CD4⁺ T lymphocyte imbalance, metainflammation, and aggravates type 2 diabetes in murine model. *Front Immunol* 2020; 11: 1265.
13. Woidacki K., Meyer N., Schumacher A. et al. Transfer of regulatory T cells into abortion-prone mice promotes the expansion of uterine mast cells and normalizes early pregnancy angiogenesis. *Sci Rep* 2015; 10(5): 13938.
14. Bulyakova N.V., Azarova V.S. The state of the thymus and bone marrow in the rats following laser irradiation of the skeletal muscles and physical load on the irradiated animals. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation* 2016; 15(1): 37-42. [Булякова Н.В., Азарова В.С. Состояние тимуса и костного мозга у крыс после лазерного облучения скелетных мышц и физической нагрузки на облученных животных. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация* 2016; 15(1): 37-42.]
15. Odinokov D., Hamblin M.R. Aging of lymphoid organs: Can photobiomodulation reverse age-associated thymic involution via stimulation of extrapineal melatonin synthesis and bone marrow stem cells? *J Biophotonics* 2018; 11(8): e201700282.
16. Zein R., Selting W., Hamblin M.R. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: Dive into complexity. *J Biomed Opt* 2018; 23(12): 1-17.
17. Oron U. Photobiomodulation therapy of cells in the bone marrow: A novel therapeutic approach in cell therapy and regenerative medicine. *Photobiomodul Photomed Laser Surg* 2019; 37(1): 1-3.
18. Grigoryev Y.A., Kurian S.M., Hart T. et al. MicroRNA regulation of molecular networks mapped by global microRNA, mRNA, and protein expression in activated T lymphocytes. *J Immunol* 2011; 187(5): 2233-2243.
19. Valiunas V., Polosina Y.Y., Miller H. et al. Connexin-specific cell-to-cell transfer of short interfering RNA by gap junctions. *J Physiol* 2005; 568(2): 459-468.
20. Gilicze A.B., Wiener Z., Tóth S. et al. Myeloid-derived microRNAs, miR-223, miR27a, and miR-652, are dominant players in myeloid regulation. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 870267.
21. Shefler I., Salamon P., Levi-Schaffer F. et al. MicroRNA-4443 regulates mast cell activation by T cell-derived microvesicles. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2132-2141.
22. Chen L., Zhong J.L. MicroRNA and heme oxygenase-1 in allergic disease. *Int Immunopharmacol* 2020; 80: 106-132.
23. Cwiklinska H., Cichalewska-Studzinska M., Selmaj K.W. The heat shock protein HSP70 promotes Th17 genes expression via specific egulation of microRNA. *Int J Mol Sci* 2020; 21(8): 2823.
24. Evangelista A.N., Dos Santos F.F., de Oliveira Martins L.P. et al. Photobiomodulation therapy on expression of HSP70 protein and tissue repair in experimental acute Achilles' tendinitis. *Lasers Med Sci* 2021; 36(6): 1201-1208.
25. Ganeshan K., Bryce P.J. Regulatory T cells enhance mast cell production of IL-6 via surface-bound TGF-beta. *J Immunol* 2012; 188(2): 594-603.

Сведения об авторах:

Дарья Андреевна Пешкова – младший научный сотрудник ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины», автор, ответственный за переписку: da.peshkova@outlook.com

Елена Станиславовна Головнева – д.м.н., доцент, профессор кафедры нормальной физиологии им. академика Ю.М. Захарова ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», заместитель директора по научно-исследовательской работе ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины»

Александр Александрович Чесноков – научный сотрудник ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины»

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Пешкова Д.А., Головнева Е.С., Чесноков А.А.;

Сбор и обработка материала – Пешкова Д.А., Чесноков А.А.;

Написание текста – Пешкова Д.А., Головнева Е.С., Чесноков А.А.;

Редактирование – Головнева Е.С.

Для ссылки: Осиков М.В. Влияние озона на окислительную деструкцию белков в стенке кишки при экспериментальном колите / Осиков М.В., Давыдова Е.В., Кайгородцева Н.В., Бакеева А.Е. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 100-109.

ВЛИЯНИЕ ОЗОНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ ДЕСТРУКЦИЮ БЕЛКОВ В СТЕНКЕ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИТЕ

Осиков М.В., Давыдова Е.В., Кайгородцева Н.В., Бакеева А.Е.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

OZONE THERAPY IMPACT ON OXIDATIVE DESTRUCTION OF PROTEINS IN THE INTESTINAL WALL IN EXPERIMENTAL COLITIS

Osikov M. V., Davydova E.V., Kaygorodtseva N.V., Bakeeva A.E.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Изучение эффективности внутрибрюшинной озонотерапии на модели оксазолон-индуцированного язвенного колита, проведенное на основании оценки параметров свободно-радикального окисления и уровня кальпротектина в кале крыс, позволяет уточнить некоторые аспекты патогенеза воспалительных заболеваний кишечника и перспективы применения эфферентных методов терапии. Цель работы: изучить показатели свободнорадикального окисления в очаге повреждения толстого кишечника, уровень кальпротектина в супернатанте кала на фоне внутрибрюшинного введения озонокислородной смеси при экспериментальном колите. Экспериментальный колит моделировали на половозрелых крысах-самцах линии Wistar ректальным введением 3%-го спиртового раствора оксазолона. Исследования проводили на 2-е, 4-е и 6-е сутки, оценивали уровень кальпротектина в кале крыс, содержание продуктов окислительной модификации белков в гомогенате определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином. Установлено, что в динамике оксазолон-индуцированного экспериментального колита показатель уровня кальпротектина снижается на 4 сутки и полностью нормализуется к 6 суткам внутрибрюшинной озонотерапии. При сравнении показателей окислительной модификации белков в группах с экспериментальным колитом при применении 5-АСК и внутрибрюшинном введении озона отмечено снижение преимущественно кетондинитрофенилгидразонов на 4 и 6 сутки эксперимента и альдегиддинитрофенилгидразонов на 6 сутки эксперимента. Суммарное содержание продуктов окислительной модификации белков в области видимого спектра

снижается на 4 и 6 сутки эксперимента в сравнении с 5-АСК. Полученные результаты расширяют имеющиеся представления о роли изменений редокс-статуса в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, а также служат предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению свободнорадикального окисления в толстом кишечнике в клинических условиях у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Ключевые слова: язвенный колит, окислительная модификация белков, озонотерапия

SUMMARY

The study of the effectiveness of intraperitoneal ozone therapy on the model of oxazolone-induced ulcerative colitis, conducted on the basis of an assessment of the parameters of free radical oxidation and the level of calprotectin in the feces of rats, and allows us to clarify some aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel diseases and the prospects for the use of efferent therapies. Objective: to study the indices of free radical oxidation in the lesion of the large intestine, the level of calprotectin in the supernatant of feces against the background of intraperitoneal administration of ozone-oxygen mixture in experimental colitis. Experimental colitis was simulated in mature male Wistar rats by rectal administration of a 3% alcohol solution of oxazolone. The studies were carried out on the 2nd, 4th and 6th days, the level of calprotectin in the feces of rats was assessed, the content of products of oxidative modification of proteins in the homogenate was determined by the reaction of carbonyl derivatives of proteins with 2,4-dinitrophenylhydrazine. It was found that in the dynamics of oxazolone-induced experimental colitis, the level of calprotectin decreased by 4th day and completely normalized by 6th day of intraperitoneal ozone therapy. When comparing the indicators of oxidative modification of proteins in groups with experimental colitis with the use of 5-ASA and intraperitoneal administration of ozone, a decrease was noted mainly in keton dinitrophenylhydrazones on days 4 and 6 of the experiment and aldehyde dinitrophenylhydrazones on the 6th day of the experiment. The total content of products of oxidative modification of proteins in the visible spectrum decreases on days 4 and 6 of the experiment in comparison with 5-ASA. The results obtained expand the existing understanding of the role of changes in the redox status in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases, and serve as a prerequisite for further research on the study of free radical oxidation in the large intestine in a clinical setting in patients with inflammatory bowel diseases.

Keyword: ulcerative colitis, protein oxidative modification, ozone therapy

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона и язвенный колит являются хроническими воспалительными патологиями толстого кишечника с показателями распространенности 0,3 до 20,2 случаев на 100 тыс. населения для болезни Крона и 16,6 случаев на 100 тыс. населения для язвенного колита [1]. Патогенез рассматриваемых патологий полностью не известен; согласно литературным источникам одним из факторов, влияющих на возникновение и эскалацию воспалительного процесса в стенке толстого кишечника является продукция активных форм кислорода, а также азота вследствие активации клеточного ответа организма при участии эндотелиоцитов, нейтрофилов, макрофагов, а также в условиях дефицита факторов антиокислительной защиты [2]. Активные формы кис-

лорода и азота представляют собой высокоактивные повреждающие факторы, которые могут являться репрезентативными маркерами повреждения толстого кишечника, за счет инициации перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков – самоподдерживающихся процессов, ведущих к тяжелому повреждению мембран и структурных компонентов клеток [3]. Специфичность клинических проявлений воспалительных заболеваний кишечника крайне усложняет своевременную диагностику патологий. Одним из высокочувствительных лабораторных тестов, применяемых для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника является специфический белок – кальпротектин, продуцируемый полиморфноядерными нейтрофилами, моноцитами, клетками эпителия [4]. Современные терапевтические подходы ВЗК включают применение кортикостероидов, 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), моноклональных антител, иммуносупрессантов, хирургических методов лечения. Однако толерантность к существующим методам терапии, индивидуальная непереносимость компонентов препаратов, высокая вероятность развития осложнений и побочных эффектов в виде алопеции, агранулоцитоза, лейкопении и прочих диктуют необходимость поиска новых, эффективных лекарственных средств с высоким профилем безопасности. Одним из современных способов терапии воспалительных процессов является озонотерапия за счет противовоспалительного, иммуномодулирующего, антибактериального, дезинфицирующего действия озона. Известно о хорошей переносимости озонотерапии, а также ее минимальных побочных эффектах [5]. Таким образом, интерес представляет изучение особенностей свободнорадикального окисления, показателей редокс-статуса в очаге повреждения толстого кишечника, а также уровень кальпротектина в супернатанте кала.

Цель работы: изучить показатели свободнорадикального окисления в очаге повреждения толстого кишечника, уровень кальпротектина в супернатанте кала на фоне внутрибрюшинного введения озонокислородной смеси при экспериментальном колите (ЭК).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 90 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 240 ± 20 г, находящихся на стандартном рационе в экспериментально-биологической клинике (виварии) ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России при строгом соблюдении требований по уходу и содержанию лабораторных животных, а также выводу их из эксперимента с последующей утилизацией [6, 7]. Животные были случайным образом разделены на 4 группы: группа 1 ($n=9$) – интактный контроль, группа 2 ($n=27$) – животные с ЭК, группа 3 ($n=27$) – животные с ЭК на фоне терапии 5-АСК в дозе 50 мг, группа 4 ($n=27$) – животные с ЭК на фоне внутрибрюшинного введения озонокислородной смеси. Моделирование ЭК осуществляли за счет двухэтапного ректального введения 3% раствора оксазолона («Sigma-aldrich», USA). На первом этапе модели проводили накожную сенсibilизацию животного нанесением на предварительно выбритую межлопаточную область 150 мкл 3% раствора оксазолона предварительно растворенного в 100% этиловом спирте. Второй этап заключался в ректальном введении на глубину 7-8 см 3% раствора оксазолона предварительно растворенного в 50% этиловом спирте. Для анестезии использовали препарат «Золетил-100» (МНН: тилетамина гидрохлорид) (Virbac Sante Animale; Франция) в дозе 20 мг/кг. Озонокислородную смесь вводили внутрибрюшинно в объеме 5 мл 1 раз в сутки в дозе 1,0-1,2 мг/л. Для проведения

лечения медицинский озон получали на специальной озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01-«Медозон» (ООО «МЕДОЗОН», Москва). Исследование проводили на 2, 4 и 6 сутки. Уровень кальпротектина в супернатанте кала определяли с помощью тест-системы CALPROTECTIN ALPRO (Cloud-Clone Corp, Китай), результат выражали в нг/мл. Для оценки показателей свободнорадикального окисления в очаге повреждения толстого кишечника готовили 10%-го гомогенат слизистой оболочки толстого кишечника, проксимальную часть ободочной кишки извлекали из брюшной полости, помещали в охлажденный 0,1 М раствор фосфатного буфера (pH 7,4), после чего около 100 мг ткани гомогенизировали в стеклянном механическом гомогенизаторе в соотношении 1 : 10 в течение 3 мин при температуре не выше 4 °С с последующим получением 1 мл гомогената. Содержание продуктов окислительной модификации белков в гомогенате определяли по реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином в спонтанном режиме с последующей регистрацией на спектрофотометре альдегиддинитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетондинитрофенилгидразонов (КДНФГ) в ультрафиолетовой части спектра и области видимого света [8]. Результат выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка (у.е./мг). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 19. Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q25; Q75)», где Me – медиана, Q25 и Q75 – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Оценку различий между группами выполняли при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующим проведением апостериорного теста (поправки Бонферрони). Различия между группами считали значимыми при $p < 0,02$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки содержания уровня кальпротектина в кале крыс представлены в таблице 1. Установлено, что уровень кальпротектина значимо снижается на 4 сутки ($p < 0,02$) и полностью нормализуется к 6 суткам внутрибрюшинной озонотерапии в сравнении с группой интактных животных. Известно, что уровень кальпротектина у больных ВЗК тесно связан с выраженностью острофазового периода и коррелирует с активностью воспаления [9]; снижение концентрации кальпротектина в кале крыс при в эксперименте свидетельствует об уменьшении воспалительного процесса на фоне проводимой терапии. Оценка содержания продуктов окислительной модификации белков нейтрального и основного характера в гомогенате слизистой оболочки области повреждения толстого кишечника при экспериментальном колите в условиях внутрибрюшинной озонотерапии представлена в таблице 2. Установлено, что содержание карбонильных производных белков, в том числе АДНФГ и КДНФГ в видимой части спектра статистически значимо снижается на 2 и 4 сутки эксперимента ($p < 0,02$). Суммарное содержание КДНФГ в области ультрафиолетового спектра статистически значимо снижается на все сутки эксперимента ($p < 0,02$), при этом суммарное содержание АДНФГ в области ультрафиолетового спектра статистически значимо не изменяется. При анализе показателей окислительной модификации белков в спонтанном режиме выявлено значимое снижение общего содержания карбонильных производных белков на 2 сутки эксперимента ($p < 0,02$). Полагаем, что накопление преимущественно вторичных продуктов окислительной модификации белков – КДНФГ как основного, так и нейтрального характера свидетельствует о накоплении поздних маркеров окислительной деструкции

белка, а также об истощении резервных, в том числе, и антиоксидантных ресурсов организма. Кроме того, накопление вторичных продуктов окислительной модификации белков является маркером белковой фрагментации, образующейся под влиянием действия свободных радикалов $\text{OH}^\cdot$ и $\text{O}_2^\cdot$ [10]. Протеолитическая устойчивость белковых фрагментов, а также их токсические свойства могут инициировать апоптоз или некроз клеток, расширяя зону вторичной альтерации [11].

При сравнении показателей окислительной модификации белков в группах с экспериментальным колитом при применении 5-АСК и внутрибрюшинном введении озона установлено, что в спонтанном режиме суммарное содержание карбонильных производных белков статистически значимо снижается на 4 и 6 сутки эксперимента ($p < 0,02$), при этом отмечено снижение преимущественно вторичных продуктов окислительной модификации белков – КДНФГ: статистически значимое снижение на 4 и 6 сутки эксперимента, в то время как первичные продукты окислительной модификации белков – АДНФГ значимо снижаются лишь на 6 сутки эксперимента. Суммарное содержание продуктов окислительной модификации белков в области видимого спектра снижается на 4 и 6 сутки эксперимента в сравнении с 5-АСК. Таким образом, эффект внутрибрюшинного введения озона в отношении активных форм кислорода и азота более выражен в сравнении с 5-АСК. Полагаем, что за счет своей высокой реактогенной способности, озон активно вступает в реакции с различными биологическими объектами, а его основной мишенью являются мембранные структуры клеток крови – эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, эндотелиальных клеток и их внутриклеточные компоненты; это позволяет формировать мультифакторный, оптимально согласованный метаболический клеточный ответ, сохраняя высокий иммунный статус клеток в высокотоксичной среде организма [12]. При взаимодействии озона с биоорганическими субстратами образуется первичный озонид, который нестабилен и распадается с образованием карбоксильного соединения и карбонилоксида; взаимодействуя, последние образуют вторичный озонид, который при восстановлении распадается с образованием пероксида, являющегося сильнейшим окислителем. Физиологическая активность озона в организме – результат изменения свободнорадикального статуса в ответ на поступление активных кислородных и озоновых метаболитов от внешнего источника [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что в динамике оксазолон-индуцированного экспериментального колита уровень кальпротектина снижается на 4 сутки и полностью нормализуется к 6 суткам внутрибрюшинной озонотерапии. При сравнении показателей окислительной модификации белков в группах с экспериментальным колитом при применении 5-АСК и внутрибрюшинном введении озона отмечено снижение преимущественно КДНФГ на 4 и 6 сутки эксперимента и АДНФГ на 6 сутки эксперимента. Суммарное содержание продуктов окислительной модификации белков в области видимого спектра снижается на 4 и 6 сутки эксперимента в сравнении с 5-АСК. Таким образом, эффект внутрибрюшинного введения озона в отношении активных форм кислорода и азота более выражен в сравнении с 5-АСК в связи с его высокой реактогенной способностью. Полученные результаты расширяют имеющиеся представления о роли изменений редокс-статуса в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, а также служат предпосылкой для проведения дальнейших исследований по изучению

свободнорадикального окисления в толстом кишечнике в клинических условиях у больных с воспалительными заболеваниями кишечника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Goncharik I.I. Crohn's disease. *Voennaya meditsina* 2013; 1: 113-117. [Гончарик И.И. Болезнь Крона. Военная медицина 2013; 1: 113-117].
2. Alzoghaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(39): 6540-6547.
3. Tian T., Wang Z., Zhang J. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2017; 2017: 4535194.
4. Livsan M.A., Dolgikh T.I., Lyalyukova E.A. Fecal calprotectin in complex diagnostics of intestinal diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2013; (12): 83-86. [Ливзан М.А., Долгих Т.И., Лялюкова Е.А. Фекальный кальпротектин в комплексной диагностике заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; (12): 83-86].
5. Gaydukov S.N., Vorobtsova I.N., Konovalova M.V. et al. Effectiveness of integrated ozone therapy for inflammatory diseases of uterine appendages. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta* 2021; (1) (122): 117-120. [Гайдуков С.Н., Воробцова И.Н., Коновалова М.В. и др. Эффективность комплексной озонотерапии при воспалительных заболеваниях придатков матки. Вестник Новгородского государственного университета 2021; (1) (122): 117-120].
6. 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. Saint-Petersburg; 2012. URL: http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir_2010_63_Rus-LASA.pdf (accessed 24.04.2020). [Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. Санкт-Петербург; 2012. URL: http://www.bio.msu.ru/res/DOC457/Dir_2010_63_Rus-LASA.pdf (дата обращения: 24.04.2020)].
7. The European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg; 1986. URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a6a8> (accessed 13.10.20). [Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Страсбург; 1986. URL: <https://rm.coe.int/CoERMPublicCommonSearchServices/DisplayDCTMContent?documentId=090000168007a6a8> (дата обращения: 13.10.2020)].
8. Fomina M.A. Method of complex assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids: methodological recommendations. Ryazan'; 2014. [Фомина М.А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань; 2014].
9. Sagunbaeva V.E., Lazebnik L.B., Efremov L.I., Guseinzade M.G. Calprotectin concentration in stool samples as a determinant of the activity degree of inflammatory process in inflammatory bowel diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2013; (6): 35-38. [Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Ефремов Л.И., Гусейнзаде М.Г. Кальпротектин в образцах кала как определитель степень активности воспалительного процесса при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; (6): 35-38].
10. Dalle-Donne I., Scaloni A., Giustarini D. et al. Proteins as biomarkers of oxidative stress in diseases: the contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom Rev* 2005; 24: 55-99.
11. Sebastián V.P., Salazar G.A., Coronado-Arrázola I. Heme Oxygenase-1 as a Modulator of Intestinal Inflammation Development and Progression. *Frontiers in immunology* 2018; 9: 1956.

12. Novgorodtsev A.D., Kochagina J.A. Potential of ozone therapy in oncology In: Oncology – XXI century: XXI International scientific conference «Oncology – XXI century», VII Italiano-Russian scientific conference in oncology and endocrine surgery, XXI International scientific conference «Health of the Nation– XXI century». Perm': Knizhnyy format; 2017: 155-159. [Новгородцев А.Д., Кочагина Ю.А. Потенциал озонотерапии в онкологии. В: Онкология – XXI век: материалы XXI Международной научной конференции «Онкология – XXI век», VII Итало-Российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXI Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век». Пермь: Книжный формат; 2017: 155-159].

13. Zinchuk V.V., Biletskaya E.S. Oxygen-dependent mechanisms of physiological action of ozone (review). Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy 2019; (2): 216-227. [Зинчук В.В., Билецкая Е.С. Кислородзависимые механизмы физиологического действия озона (обзор). Журнал медико-биологических исследований 2019; (2): 216-227.]

Таблица 1 – Уровень кальпротектина в кале крыс при ЭК (Ме (Q25; Q75))

Показатель	Группа 1 Инт	Группа 2 ЭК 2 сут	Группа 3 ЭК 4 сут	Группа 4 ЭК 6 сут	Группа 2 ЭК+ 5-АСК 2 сут	Группа 3 ЭК+ 5-АСК 4 сут	Группа 4 ЭК+ 5-АСК 6 сут	Группа 2 ЭК+ Озон 2 сут	Группа 3 ЭК+ Озон 4 сут	Группа 4 ЭК+ Озон 6 сут
Кальпро-тек- тин, нг/мл	0,24 (0,18; 0,26)	0,56 (0,48; 0,58)*	0,79 (0,72; 0,84)*	2,23 (1,98; 2,46)*	0,46 (0,39; 0,48)*	0,44 (0,32; 0,46)*	0,27 (0,22; 0,31)*	0,42 (0,38 ; 0,49*	0,32 (0,28; 0,34)*	0,22 (0,18; 0,24)

Примечание. * - статистически значимые ($p < 0,02$) различия с группой интактных; ЭК – экспериментальный колит; 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

Таблица 2 – Содержание продуктов ОМБ в гомогенате слизистой оболочки толстого кишечника у крыс при ЭК (Ме (Q25; Q75))

Показатель	Группа 1 Инт	Группа 2 ЭК 2 сут	Группа 3 ЭК 4 сут	Группа 4 ЭК 6 сут	Группа 2 ЭК+ 5-АСК 2 сут	Группа 3 ЭК+ 5-АСК 4 сут	Группа 4 ЭК+ 5-АСК 6 сут	Группа 2 ЭК+ Озон 2 сут	Группа 3 ЭК+ Озон 4 сут	Группа 4 ЭК+ Озон 6 сут
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
S АДНФГ μ v, у.е./мг белка	145,8 (128,4; 158,3)	227,9 (121,9; 373,6)	238,7 (158,1; 295,1)	302,0 (233,1; 378,1)	152,5 (115,2; 165,8)	137,8 (124,1; 161,2)	203,7 (183,0; 248,9)	148,1 (118,6; 146,1)	87,6 (74,2; 98,5)	87,9 (49,9; 126,0)
S АДНФГ vs, у.е./мг белка	5,03 (4,43; 5,14)	7,5 (5,3; 36,6)	18,2 (14,5; 21,5)*	15,13 (9,6; 25,3) *	6,2 (3,6; 7,10)	7,57 (6,9; 13,5)*	10,9 (8,0; 16,3)*	12,3 (11,2; 13,9)*, **	22,3 (21,2; 23,2)*, §	18,6 (15,1; 21,4) **
S КДНФГ μ v, у.е./мг белка	9,45 (8,29; 9,8)	13,9 (11,4; 15,7)*	28,7 (24,7; 35,9)*	22,2 (18,6; 31,0)*	10,9 (6,9; 11,3)	14,3 (11,5; 15,5)*	18,6 (14,9; 28,2)*	22,5 (21,3; 23,1)*	14,2 (13,7; 15,2)*	14,3 (11,5; 15,3)*
S КДНФГ vs, у.е./мг белка	0,68 (0,65; 0,77)	0,98 (0,64; 3,8)	2,05 (1,8; 2,7)	2,11 (1,4; 2,05)	0,85 (0,49; 0,94)	0,97 (0,85; 2,6)*	1,52 (0,98; 2,2)*	5,24 (1,44; 6,3)*	4,1 (3,3; 4,2)*	1,58 (1,23; 2,8)
S ОМБ спонт., у.е./мг белка	120,6 (93,1; 138,3)	201,0 (182,0; 533,8)*	332,1 (216,7; 348,0)*	286,8 (236,2; 430,6)*	179,4 (126,1; 187,4)	166,4 (143,5; 193,0)*	252,7 (206,9; 293,6)*	182,9 (165,2; 185,2)*	124,5 (122,5; 132,1) &§	120,8 (117,3; 124,4)\$ ^

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
S АДНФГ, у.е./мг белка	156,2 (132,9; 163,5)	166,9 (127; 444,6)	181,4 (125,4; 222,8)	268,3 (236,1; 396,9)*	167,2 (118,8; 174,9)	151,3 (131,1; 174,8)	232,5 (191,0; 265,2)*	178,3 (160,1; 198,6)	135,2 (110,2; 143,2)	121,0 (96,7; 144,7)\$^
S КДНФГ, у.е./мг белка	10,2 (8,9; 10,4)	14,9 (12,04; 83,3)*	22,3 (14,09; 83,4)*	29,6 (18,8; 83,7)*	12,2 (7,3; 12,4)	15,1 (12,4; 18,2)*	20,15 (15,9; 28,3)*	85,7 (85,2; 86,3)* #	91,2 (90,1; 92,3)* &§	86,2 (84,9; 89,0)* \$^
S uv, у.е./мг белка	161,1 (136,6; 167,8)	132,4 (110,0; 173,3)	228,5 (131,5; 256,3)	276,1 (256,3; 293,2)*	172,3 (122,4; 176,7)	158,1 (135,6; 176,8)	240,2 (197,9; 275,1)*	178,2 (177,2; 182,3) #	123,2 (114,3; 125,2)* #§	71,9 (61,7; 83,9)\$*^
S vs, у.е./мг белка	5,7 (5,1; 5,9)	6,2 (5,8; 8,5)	15,3 (8,1; 16,2)*	17,3 (11,9; 21,4)*	7,15 (4,1; 8,1)	8,4 (7,8; 16,1)*	12,5 (8,9; 18,5)*	5,6 (5,6; 8,5)	4,2 (3,2; 5,2)&§	4,1 (2,9; 5,3)\$^

Примечание. * – статистически значимые ($p < 0,02$) различия с группой интактных; # – с группой ЭК 2 сут; & – с группой ЭК 4 сут; ^ – с группой ЭК 6 сут; ** – с группой ЭК+5-АСК 2 сут; § – с группой ЭК+5-АСК 4 сут; \$ – с группой ЭК+5-АСК 6 сут; ЭК – экспериментальный колит; 5-АСК – 5-аминосалициловая кислота; АДНФГ - альдегиддинитрофенилгидразоны; КДНФГ – кетондинитрофенилгидразоны.

Сведения об авторах:

Осиков Михаил Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, prof.osikov@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6487-9083

Давыдова Евгения Валерьевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, davidova-ev.med@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6392-8971

Кайгородцева Наталья Васильевна – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, nkaigorodceva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8403-8599

Бакеева Алина Евгеньевна – ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, a.kurenkova01@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9264-4852

Для ссылки: Ковалев М.А. Влияние озонированного растительного масла на уровни провоспалительных цитокинов при хроническом отечно-полипозном ларингите / Ковалев М.А., Давыдова Е.В., Зурочка А.В., Лобанова М.В., Бакеева А.Е. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2021. – №3. – С. 110-117.

ВЛИЯНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО МАСЛА НА УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОТЕЧНО-ПОЛИПОЗНОМ ЛАРИНГИТЕ

Ковалев М.А.¹, Давыдова Е.В.², Зурочка А.В.³, Лобанова М.В.⁴, Бакеева А.Е.²

¹ Филиал №3 Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, Одинцово, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Челябинская областная клиническая больница", Челябинск, Российская Федерация

IMPACT OF OZONATED PLANTED OIL ON SOME IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN CHRONIC EDEMA-POLYPOUS LARYNGITIS

Kovalev M.A.¹, Davydova E.V.², Zurochka A.V.³, Lobanova M.V.⁴, Bakeeva A.E.²

¹ Branch №3 Federal State Budgetary Institution "3 Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Odintsovo, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ State Budgetary Healthcare Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital", Chelyabinsk, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Среди известных отоларингологических патологий особое внимание привлекает хронический отечно-полипозный ларингит (ХОПЛ), который является самостоятельной разновидностью хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) и характеризуется полиповидным разрастанием слизистой оболочки голосовых складок. Частота встречаемости ХОПЛ составляет от 5,5 до 7,7% от всех заболеваний гортани. Цель работы: изучить концентрацию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи с полипов у больных с хроническим отечно-полипозным ларингитом на фоне применения в комплексной терапии озонированного растительного масла. В исследовании принимали участие 20 больных с ХОПЛ, находящихся на стационарном лечении в отделении оториноларингологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», а также 10 условно-здоровых добровольцев в возрасте 35-45 лет. В качестве местной терапии использовали рафинированное оливковое масло, полученное путем барботирования 100 мл масла при концентрации озона в кислородной смеси 10 мг/л в течение 30 мин на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» производства ООО «Медозон» (Москва). Уровень концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи полипов определяли методом мультиплексного анализа на приборе Luminex Magpix 100 (США) с помощью набора реактивов Bio-Rad (США). Полученные результаты выражали в пг/мл с последующим пересчетом на грамм белка. В результате проведенного исследования установлено, что при обострении хронического отечно-полипозного ларингита, концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи полипов пациентов статистически значимо увеличивается в сравнении с показателями здоровых лиц, что является информативным диагностическим критерием выраженности воспалительных изменений голосовых связок. Применение озонированного растительного масла привело к значимому снижению уровня исследуемых провоспалительных цитокинов в слизи полипов больных хроническим отечно-полипозным ларингитом до уровней здоровых лиц, что позволяет с патогенетических позиций рекомендовать применение аппликаций озонированного масла в качестве монотерапии при обострении ХОПЛ.

Ключевые слова: хронический отечно-полипозный ларингит, озонированное масло, цитокины

SUMMARY

Among the otolaryngological pathologies, particular attention is drawn to chronic edema-polypous laryngitis (CEPL), which is an independent type of chronic hyperplastic laryngitis (CHL) and is characterized by polypoid proliferation of the mucous membrane of the vocal folds. The incidence of CEPL is 5,5 to 7,7% of all diseases of the larynx. Objective: to study the concentration of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α in mucus from polyps in patients with chronic edema-polypous laryngitis against the background of the use of ozonized planted oil in complex therapy. The study involved 20 patients with CEPL who were admitted for the treatment in the otorhinolaryngology department of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, as well as 10 apparently healthy volunteers aged 35-45 years. As a local therapy, refined olive oil was used, obtained by bubbling 100 ml of oil at an ozone concentration in an oxygen mixture of 10 mg / l for 30 minutes on an automatic ozone therapy unit with an ozone destructor UOTA-60-01 "Medozon" manufactured by "Medozon" (Moscow). The concentration level of the proinflammatory cytokines

IL-1 β , IL-6, and TNF- α in polyp mucus was determined by multiplex analysis using a Luminex Magpix 100 (USA) device using a Bio-Rad reagent kit (USA). The results obtained were expressed in pg/ml with subsequent conversion per gram of protein. As a result of the study, it was found that with an exacerbation of chronic edema-polypous laryngitis, the concentration of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α in the mucus of polyps of patients statistically significantly increased in comparison with the indicators of healthy individuals, which is an informative diagnostic criterion for the severity of inflammatory changes in the vocal cords. The use of ozonized planted oil led to a significant decrease in the level of the studied pro-inflammatory cytokines in the mucus of polyps of patients with chronic edema-polypous laryngitis to the levels of healthy individuals, which makes it possible from a pathogenetic point of view to recommend the use of applications of ozonized oil as monotherapy for exacerbation of CEPL.

Keywords: chronic edema-polyposis laryngitis, cytokines, ozonized oil

ВВЕДЕНИЕ

Хронический ларингит представляет собой воспалительное заболевание слизистой оболочки гортани длительностью более трех недель, представляющее от 8,4% до 10% известных отоларингологических патологий. Среди рассматриваемых ларингитов известны катаральный, атрофический, гиперпластический, а также отечно-полипозный, именуемый болезнью Рейнке-Гайека [1]. Особое внимание привлекает хронический отечно-полипозный ларингит (ХОПЛ), который является самостоятельной разновидностью хронического гиперпластического ларингита (ХГЛ) и характеризуется полиповидным разрастанием слизистой оболочки голосовых складок. Частота встречаемости ХОПЛ составляет от 5,5 до 7,7% от всех заболеваний гортани, при этом ХГЛ чаще распространен среди мужчин в возрасте 40-60 лет, а ХОПЛ – у женщин [2]. Несмотря на широкий спектр известных этиологических факторов ХОПЛ чаще выделяют грибковую, бактериальную, микоплазменную, вирусную и хламидийную инфекции; внутреннюю и наружную травмы шеи и гортани, ингаляционные поражения и травмы инородным телом; гастроэзофагальную рефлюксную болезнь и др. [3]. Некоторые литературные данные указывают на такие факторы развития ХОПЛ как гипотериоз и аллергия [4]. Отмечено, что среди пациентов с ХОПЛ более чем в 95% встречаются табакокурильщики [5]. Известно, что гортань, в силу ее анатомо-физиологических особенностей, подвергается воздействию обширного спектра ингаляционных агрессивных ирритантов включая аллоантигены, токсичных компонентов табачного дыма, кислого содержимого желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и природных поллютантов [6]. Иммунная система верхних дыхательных путей активно участвует в реакциях иммунного реагирования или толерантности по отношению собственных или аллоантигенов. В слизистой оболочке гортани и трахеи имеет место обилие иммунологически активных клеток, продуцирующих спектр провоспалительных цитокинов, в частности, идентифицированы, CD4⁺ и CD8⁺ клетки с экспрессией антигенов МНС класса II клетки [7, 8]. Некоторые группы исследователей зафиксировали наиболее высокое представительство цитокин-продуцирующих дендритных клеток, NK и Т- и В-клеток в субглоттисе и наиболее редкое в области истинных голосовых складок [9]. Современные принципы терапии ХОПЛ определяются длительностью заболевания, характером течения процесса, эндоскопической картиной, состоянием локального иммунитета организма, выраженностью воспалительных изменений в тканях, а также эффективностью проводимого ранее консервативного лечения.

Комплексное консервативное лечение, как правило, включает препараты местного действия с обезболивающим, противовоспалительным, антимикробным и кератопластическим свойствами [2], при этом хирургическое лечение применяется в случаях гиперпластической полипозной дегенерации, упорном рецидивирующем течении заболевания. Длительное рецидивирующее течение воспалительного процесса на фоне малоэффективной терапии с возможным применением хирургического лечения подчеркивают актуальность поиска новых терапевтических подходов к лечению рассматриваемой патологии. Одним из патогенетически обоснованных методов лечения может являться применение локальной и системной озонотерапии в комплексном лечении ХОПЛ. Это связано с широким спектром физико-химических и биологических свойств медицинского озона, определяющих его бактерицидный, фунгицидный, вирулицидный, противовоспалительный, антигипоксический и иммунокорригирующий эффекты на местном и системном уровне [10].

Цель работы: изучить концентрацию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи с полипов у больных с хроническим отечно-полипозным ларингитом на фоне применения в комплексной терапии озонированного растительного масла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 20 больных с хроническим отечно-полипозным ларингитом (ХОПЛ), находящихся на стационарном лечении в отделении оториноларингологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», а также 10 условно-здоровых добровольцев в возрасте 35-45 лет. Средний возраст пациентов составлял $42,4 \pm 5,5$ лет, из них было 9 мужчин (45%) и 11 женщин (55%), средняя длительность заболевания составила $10,3 \pm 2,1$ года. Все участники подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ХОПЛ устанавливался согласно классификации Ундрица В.Ф. (1969 год) на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, осмотра слизистых голосовых связок с помощью непрямой ларингоскопии. Пациенты предъявляли характерные жалобы, среди которых следует особо выделить осиплость, огрубление голоса, сухой кашель, ощущение «кома в горле». Контроль лечения и забор слизи с полипов проводили с помощью световолоконной фиброларингоскопической системы. Во избежание рвотных позывов, носоглотку пациентов обрабатывали раствором анестетика, действие которого продолжалось до получаса. В течение времени действия анестетика пациентам было рекомендовано воздержаться от приема пищи. В качестве местной терапии использовали рафинированное оливковое масло, полученное путем барботирования 100 мл масла при концентрации озона в кислородной смеси 10 мг/л в течение 30 мин на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона УОТА-60-01 «Медозон» производства ООО «Медозон» (Москва). Озонированное растительное масло применяли в виде монотерапии путем двукратных ежедневных аппликаций на область голосовых связок при проведении непрямой ларингоскопии. Курс составлял 10 процедур. Забор слизи для иммунологического исследования проводили до и после озонотерапии. Уровень концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи полипов определяли методом мультиплексного анализа на приборе Luminex Magpix 100 (США) с помощью набора реактивов Bio-Rad (США). Полученные результаты выражали в пг/мл с последующим пересчетом на грамм белка. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 19. Характеристика выборок представлена в формате «Me (Q25; Q75)», где Me –

медиана, Q25 и Q75 – значение нижнего и верхнего квартиля соответственно. Оценку различий между группами выполняли при помощи однофакторного дисперсионного анализа с последующим проведением апостериорного теста (поправки Бонферрони). Различия между группами считали значимыми при $p < 0,02$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки содержания уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи полипов больных хроническим отечно-полипозным ларингитом на фоне применения озонированного растительного масла представлены в таблице 1. Установлено, что на фоне развития ХОПЛ, концентрация исследуемых провоспалительных цитокинов в слизи полипов пациентов статистически значимо увеличивается в сравнении с их концентрацией в образцах взятых с голосовых складок здоровых добровольцев. Известно, что развитие воспалительного процесса во многом определяется концентрацией цитокинов, образующихся на начальном этапе антиинфекционной защиты. В частности, выработка провоспалительных цитокинов характеризуется как одно из первоначальных событий иммунного ответа организма, связанного с дифференцировкой иммунокомпетентных клеток. Значимость роли провоспалительных цитокинов в инициации иммунного ответа определяется широким спектром эффектов цитокинов: местный эффект TNF- α проявляется расширением сосудов, усилением местного кровотока, повышением проницаемости сосудов с выпотом компонентов системы комплемента, иммуноглобулинов, индукцией экспрессии молекул адгезии на клетках эндотелия, связывающих гранулоциты, моноциты и лимфоциты с последующей их миграцией в место влияния антигена [11]. Кроме того, под влиянием провоспалительных цитокинов эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки и сами моноциты начинают продуцировать IL-1, IL-1 β , IL-6 и TNF- α , хемоаттрактанты для фагоцитов. Провоспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, стимулируют продукцию факторов роста стромальными клетками костного мозга, фибробластами, эндотелиальными клетками и самими макрофагами. Применение озонированного растительного масла привело к значимому снижению показателей уровня исследуемых провоспалительных цитокинов: IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи полипов больных ХОПЛ, до показателей здоровых лиц. Выраженное противовоспалительное действие озонированного масла вероятно связано со способностью продуктов озонолиза: (4-гидроксиноненаль (4-HNE), перекиси озона, проникать в цитоплазму иммунокомпетентных клеток и оказывать модулирующее воздействие на ядерные транскрипционные факторы: NF- κ B, Nrf2 (редокс-чувствительный транскрипционный фактор, индуцирующий экспрессию генов-мишеней путем связывания ARE (антиоксидант-отвечающего элемента). Подавляющее влияние продуктов озонолиза на метаболизм ядерного фактора NF-каппа B (NF- κ B) приводит по данным литературы к снижению экспрессии генов провоспалительных цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 [14, 15].

Ряд авторов также отмечает наличие выраженного противовоспалительного, иммуноотропного, вирулицидного, фунгицидного, бактерицидного эффектов озонированных масел, реализуемое за счет наличия озонидов, способных проникать в цитоплазму клетки и генерировать вторичные сигнальные молекулы [12].

Кроме того показано, что молекулы озонидов снижают микробную нагрузку, взаимодействуя с рецепторами микроорганизмов с последующей их блокадой, за счет наличия кислородных связей, доступных для озонидов. Хотя максимальный стерилизующий эффект

характерен для масел с пероксидным числом 2,5-3 тыс., разведения масляных растворов в десятки и даже сотни раз сохраняют бактерицидный эффект в отношении плесневых и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, а также таких микроорганизмов как *T. interdigitale*, *T. Rubrum* и пр. Интересно, что рядом исследователей доказана терапевтическая эффективность озонированного масла при хроническом аденоидите [13]. За счет своей способности к окислению двойных связей арахидоновой кислоты, озон блокирует продукцию простагландинов, которые участвуют в развитии и прогрессии воспалительных процессов [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что при обострении хронического отечно-полипозного ларингита, концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в слизи полипов пациентов статистически значимо увеличивается в сравнении с показателями здоровых лиц, что является информативным диагностическим критерием выраженности воспалительных изменений голосовых связок. Применение озонированного растительного масла привело к значимому снижению уровня исследуемых провоспалительных цитокинов в слизи полипов больных хроническим отечно-полипозным ларингитом до уровней здоровых лиц, что позволяет с патогенетических позиций рекомендовать применение аппликаций озонированного масла в качестве монотерапии при обострении ХОПЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Romanenko S.G., Pavlikhin O.G. Chronic pestular polyposis laryngitis (Reinke-Gayek disease): diagnosis and treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 19(6): 426-428. [Романенко С.Г., Павлихин О.Г. Хронический отечно-полипозный ларингит (болезнь Рейнке-Гайека): диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал* 2011; 19(6): 426-428].
2. Romanemko S.G. Acute and chronic laryngitis. In: *Otorhinolaryngology. National recommendations. Brief edition*. Moscow; 2012: 541-547. [Романенко С.Г. Острый и хронический ларингит. В: *Оториноларингология. Национальное руководство. Краткое издание*. Moscow; 2012: 541-547].
3. Jette M.E., Gaumnitz E.A., Birchall M.A. et al. Correlation between Reflux and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in untreated volunteers. *Laryngoscope* 2014; 124(10): 2345-2351.
4. Martins R.H., do Amaral H.A., Tavares E.L. et al. Voice Disorders: Etiology and Diagnosis. *J Voice* 2016; 30(6): 761.e1-761.e9.
5. Bhattacharyya N. The prevalence of voice problems among adults in the United States. *Laryngoscope* 2014; 124(10): 2359-2362.
6. Barker E., Haverson K., Stokes C.R. et al. The larynx as an immunological organ: immunological architecture in the pig as a large animal model. *Clinical and Experimental Immunology* 2006; 143: 6-14.
7. Rees L.E., Jones P.H., Ayoub O. et al. Smoking influences the immunological architecture of the human larynx. *Clinical Immunology* 2006; 118: 342-347.
8. Debertin A.S., Tschernig T., Schürmann A. et al. Coincidence of different structures of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the respiratory tract of children: no indications for enhanced mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome (SIDS). *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 54-59.
9. Dietrich C., Jecker P., Tschernig T., Mann W.J. Presence of dendritic cells, T11 lymphocytes, macrophages, B lymphocytes and glandular tissue in the human fetal larynx. *Acta Otolaryngologica* 2004; 124: 833-838.
10. McClellan R.O., Frampton M.W., Koutrakis P. et al. Critical considerations in evaluating scientific evidence of health effects of ambient ozone: a conference report. *Inhal Toxicol* 2009; 21(Suppl 2): 1-36.

11. Makarova V.I., Makarov A.I. Role of cytokines in realization of inflammatory reaction. *Ekologiya cheloveka* 2008; (5): 31-35. [Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции. *Экология человека* 2008; (5): 31-35.]
12. Korkmazov M.J., Gizinger O.A., Shchetinin S.A. Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of therapy for chronic adenoiditis in children using modified forms of oxygen. In: *Materials of the XIV Russian Congress of Otorhinolaryngologists "Science and Practice in Otorhinolaryngology"*. Moscow; 2015: 199-202. [Коркмазов М.Ю., Гизингер О.А., Щетинин С.А. Клинико-иммунологическая оценка эффективности терапии хронического аденоидита у детей с использованием модифицированных форм кислорода. В: *Наука и практика в оториноларингологии: материалы XIV Российского конгресса оториноларингологов*. Москва; 2015: 199-202].
13. Shchetinin S.A., Shishkova J.S., Korkmazov M.J. In vitro study of the bactericidal properties of various concentrations of ozones in the composition of ozonized olive oil. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* 2016; 10(2): 25-27. [Щетинин С.А., Шишкова Ю.С., Коркмазов М.Ю. Исследование бактерицидных свойств различных концентрации озонидов в составе озонированного оливкового масла in vitro. *Российский иммунологический журнал* 2016; 10(2): 25-27].
14. Murin S., Bilello K.S. Respiratory tract infections: another reason not to smoke. *Cleve Clin J Med* 2015; 72: 916-920.
15. Orakdogan M., Uslu S., Emon S.T. et al. The effect of ozone therapy on experimental vasospasm in the rat femoral artery. *Turkish neurosurgery* 2016; 26: 860-865.

Таблица 1 – Уровень некоторых цитокинов в слизи с полипов пациентов с ХОПЛ (Ме (Q25; Q75))

Показатель	Группа 1 Здоровые добровольцы	Группа 2 ХОПЛ без лечения	Группа 3 ХОПЛ + озонированное масло
IL-1β, пг/ мг/белка	0,5 (0,3; 0,7)	2,6 (2,2; 2,9)*	0,6 (0,2; 0,8)
IL-6, пг/мг/белка	0,4 (0,2; 0,5)	1,9 (1,7; 2,6)*	0,8 (0,6; 1,2)
TNF-α, пг/ мг/белка	0,7 (0,4; 0,9)	2,8 (2,3; 3,4)*	1,9 (0,6; 2,0)

Примечание. * - статистически значимые ($p < 0,02$) различия с группой здоровых добровольцев; ХОПЛ – хронический отечно-полипозный ларингит.

Сведения об авторах:

Ковалев Михаил Александрович – заведующий отделением оториноларингологии Филиал №3 Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, Одинцово, Российская Федерация, lor.kovalev@mail.ru

Давыдова Евгения Валерьевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, davidova-ev.med@yandex.ru, ORCID: **0000-0001-6392-8971**

Зурочка Александр Владимирович – д.м.н., профессор, г.н.с. лаборатории иммунологии воспаления ИИФ УрО РАН, г. Екатеринбург, av_zurochka@mail.ru

Лобанова Мария Валерьевна – врач-физиотерапевт ГБУЗ ЧОКБ, г. Челябинск, mariyalobanova1978@ya.ru

БакееваАлина Евгеньевна – к.б.н., ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск, a.kurenkova01@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9264-4852

Требования к оформлению материалов

Общие правила:

1. Текст статьи подается в формате Microsoft Office Word.
2. Язык статьи: русский или английский.
3. Если статья написана на русском языке, обязателен перевод на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также список литературы (References)).
4. Объем рукописи с учетом таблиц, иллюстраций, списка литературы не менее 25 стр. для обзорных статей и 20 стр. для прочих материалов. Статьи большего объема печатаются только по согласованию с редакционной коллегией.
5. Шрифт Times New Roman 14, интервал — 1,5, ширина всех полей — 2,5 см, абзацный отступ (красная строка) — 1,27.
6. Нумерация страниц начинается с титульного листа.
7. Автоматический перенос слов запрещен.
8. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации, а также разрешение на использование.
9. В конце статьи оформляют сведения об авторах.
10. Статьи предоставляются с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:
 - 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;
 - 2) статья не была ранее опубликована;
 - 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
 - 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;
 - 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;

В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Авторство:

1. Каждый автор вносит значимый вклад в представленную для опубликования работу.
2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме.
3. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов.
4. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.
5. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:
 - 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;

2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

3) окончательное утверждение на представление рукописи.

6. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности.

Содержание рукописи:

1. Титульный лист: начинается с информации:

1) УДК;

2) Название статьи;

3) Фамилия, инициалы всех авторов;

4) Полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации, города, страны.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения прописывается цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

2. Резюме — источник информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал.

1) Структура резюме: введение, цель исследования, организация и методы, результаты, заключение (выводы).

2) Объем текста авторского резюме: от 100 до 200 слов.

3) Оригинальный перевод резюме на английский язык должен быть оригинальными (не калька русскоязычной аннотации).

4) Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи. Ключевые слова перечисляются через запятую. В конце перечисления ставится точка.

5) Цель работы указывается в том случае, если она не повторяет заглавие статьи; изложение методов должно быть кратким и давать представление о методических подходах и методологии исследования. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, новые научные факты, обнаруженные взаимосвязи и закономерности.

6) Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте резюме.

7) Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на английском языках.

3. Текст:

1) Структурирование текста оригинальных работ на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

2) Текст описания клинического случая или обзора может быть не структурирован, но рекомендуется включать разделы Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

3) В заголовке работы указывается МНН лекарственных средств. Исключения — случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). Торговое

название в тексте используется не более 2 раза на стандартную страницу (1800 зн. с пробелами).

4) Все единицы измерения в рукописи представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

5) Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

6) Ссылки в тексте обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.

4.Статистика:

1) В разделе «Методы» должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез.

2) При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) указывается статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

5.Благодарности:

1) Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

6.Ссылки:

1) Список литературы оформляется через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером.

2) Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, включаются в список литературы.

3) Список литературы составляется в порядке цитирования авторов.

4) Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

5) В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более 2 лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.).

6) Принадлежность материала к тезисам обозначается в скобках (тезисы).

7) Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.

8) Для повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Для удобства транслитерации используйте <http://translit.ru>

9) Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным Стандартам (NLM).

Примеры оформления ссылок по рекомендациям NLM:

Статьи из журналов, разделенных на тома:

Korneili T., Lowe N.J., Yamauchi P.S. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulatoris and systemic therapies. British Journal of Dermatology 2004; 151: 3-15

Статьи из журналов, разделенных нумером:

Кубанова А.А., Панова О.С., Мартынов А.А. Организационно-правовые аспекты врачебной косметологии и эстетической медицины. Вестник дерматологии и венерологии 2008; (2): 15-22.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. Modern approaches and prospects of development of laboratory diagnostics for sexually transmitted infections. Vestnik dermatologii i venerologii 2011;(5):54-63. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др.. Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии 2011;(5):54-63]

Книги:

Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. Москва: Медицинская книга; 2004.

Глава в книге:

Кубанова А.А., Ковалык В.П. Гонорея. В: Клиническая дерматовенерология : в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I. с. 403-435.

Графики, схемы, рисунки:

1) Принимаются в электронном варианте в форматах "MS Excel", "Adobe Illustrator", "Corel Draw" или "MS PowerPoint".

2) В тексте статьи обозначаются места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

3) Графики, схемы и рисунки должны размещаться на отдельных страницах, нумеруются в порядке упоминания в тексте, не повторяют содержание таблиц, имеют название и при необходимости примечания.

4) Оси графиков имеют названия и размерность. График снабжается легендой (обозначением линий и заливок).

5) При сравнении диаграмм указывается достоверность различий. Запрещены 3-D модели для гистограммы.

6) Фотографии предоставляются с разрешением не менее 300 dpi. Место обрезки на микрофотографии показывает только основные поля.

7) Особенности фото отмечаются стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полукруглых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

8) Все используемые сокращения определяются или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды.

9) Все используемые символы (стрелки, окружности и т.п.) должны быть объяснены.

10) Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

8. Таблицы:

1) Печатаются через двойной интервал, имеют номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название.

2) В таблицах указывается размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т.д.).

3) Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте.

- 4) Таблицы имеют заголовки колонок и строк, соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не дублируются в тексте или рисунке.
- 5) При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.
- 6) Сокращения перечисляются в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок приводятся в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, , #, **, † † и т.д.
- 7) Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.