

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
30
Vol.

№ 3, 2023



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1920 г.
ВОССОЗДАН В 1993 г.
ПЕРИОДИЧНОСТЬ: 6 ВЫПУСКОВ В ГОД
ТОМ 30, № 3, 2023

KUBAN STATE MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION
MINISTRY OF HEALTH OF THE KRASNODAR KRAI
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF ADYGEA

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

THE JOURNAL HAS BEEN PUBLISHED SINCE 1920.
REOPENED IN 1993.
FREQUENCY: BI-MONTHLY
VOL. 30, #3, 2023

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Лучевая диагностика; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Об-

щественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

Главный Редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Заместитель главного редактора

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия).

Заведующий редакцией

Ковалева Лида Константиновна — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Специалист по этике научных публикаций

Ковелина Татьяна Афанасьевна — доктор философских наук, профессор, заведующая кафедрой философии, психологии и педагогики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Специалист по медицинской статистике (биоestatistik)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук; доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального; доцент кафедры нормальной физиологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Ответственный секретарь

Чередник Ирина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербург-

ский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора, директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология; хирургия]

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Маявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология; Педиатрия]

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Лучевая диагностика];

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Педиатрия];

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) (Scopus Author ID, SPIN-код РИНЦ, ORCID ID, Researcher ID, PubMed) [Хирургия]

Профилактическая медицина

академик Академии наук Грузии, почетный профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология]

Медико-биологические науки

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего об-

разования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, отличник здравоохранения, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефирова Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Иностранные члены редакционной коллегии

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунов Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Фридрих Диль — профессор, заведующий лабораторией кафедры экотрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, (Перуджа, Италия);

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый Торакальный ответственный дежурный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC, Medical University of South Carolina (Калифорния, США);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао» (Кальяри, Сардиния, Италия);

Джорджи Вальтер Каноника — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Судебная медицина];

респираторной системы «Humanitas» (Роттердам-Милан, Италия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета;

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Червенек Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэйлл Медикал Корнелльского университета (Нью-Йорк, США);

Щетле Филипп Бастиян — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, проректор по научной работе и инновациям Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийр Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, за-

ведущий кафедрой медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Стоматология; Паталогическая физиология];

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия];

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия) [Урология и андрология];

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Лучевая диагностика; Акушерство и гинекология];

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Оториноларингология];

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностическое отделение №2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова университетской кли-

нической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский науч-

ный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Педиатрия]

Профилактическая медицина

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры дермато-венерологии и аллергологии с курсом косметологии; профессор кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

Медико-биологические науки

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Судебная медицина];

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая анатомия]

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Патологическая анатомия];

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина].

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.06.2023

AIMS AND OBJECTIVES

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermatovenereology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Radiation Diagnostics; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery;

Public Health, Organization and Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Deputy editor-in-chief

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia).

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., of the Department of Histology and Embryology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Ethicist of scientific publications

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Medical statistician (biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine; Assoc. Prof. of the Department of Human Physiology oKuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Executive secretary

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Otorhinolaryngology];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Institute of Cancer Gynaecology and Breast Care “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” (Moscow, Russia) [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Paediatrics];

Yury A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Oncology; Surgery];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, Researcher ID, PubMed] [Paediatrics];

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology with the Laser Surgery Group, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics]

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical

Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Honorary Professor, Kuban State Medical University, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology];

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexander P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University [Pathological Anatomy];

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist, Outstanding Health Care Worker, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Scientific Institute of Pharmacology (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) [Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, PubMed] [Pathological Physiology; Human and Animal Physiology];

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio W. Canonica — Dr. Sci. (Med.), Professor of Respiratory Medicine Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Friedhelm Diehl — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery of the Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Jasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Professor of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Research and Innovation of the Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan);

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Responsible Surgeon on Duty at Self Regional Hospital, Greenwood, SC, Medical University of South Carolina (California, USA);

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of

Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia) ([Public Health, Organization and Social Science in Medicine]);

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) (Otorhinolaryngology);

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology [Oncology and Radiation Therapy];

Kirill O. Barbukhatty — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Vladimir M. Dureshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director of the Federal Scientific Clinical Centre of Resuscitation Sci-

ence and Rehabilitation Science, Head of V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science (Moscow, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

Vladimir L. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Urology and Andrology];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

Aleksey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Radiation Diagnostics; Obstetrics and Gynaecology];

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Otorhinolaryngology];

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Paediatrics];

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the functions of an admission unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Preventive Medicine

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Medical and Biological Sciences

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine].

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	17 June 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Лазарева О.В., Баринов С.В., Шифман Е.М., Попова Л.Д., Шкабарня Л.Л., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И.** Характеристика патогенной микрофлоры при гнойно-септических осложнениях послеродового периода: ретроспективное когортное исследование 15
- Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гаппарова Г.Н.** Оценка функционального состояния почек при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование 25
- Быкова Н.И., Сирак С.В., Овсянникова А.А., Арутюнов А.В., Романенко А.Р., Сирак Е.С., Григорян В.А., Веревкина Ю.В., Шаманова З.К.** Индексная оценка клинической эффективности иммуномодулирующей и остеотропной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести: проспективное когортное исследование 34
- Попандопуло К.И., Исахян К.А., Базлов С.Б., Ушкварок П.С., Бабенко А.А.** Влияние разных способов декомпрессии брюшной полости на динамику внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде у больных с вторичным распространенным перитонитом: наблюдательное исследование 44

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С.** Вариабельность восприятия одышки в условиях дополнительного респираторного сопротивления: одномоментное наблюдательное поисковое исследование 56
- Чабанец Е.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Ким Г.Г., Крутова В.А.** Антиатерогенный потенциал транскраниальной электростимуляции при высококалорийной диете обогащенной фруктозой и жиром: экспериментальное рандомизированное исследование 65
- Частоедова И.А.** Особенности показателей гемодинамики у студентов с разным порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли и типом вегетативного тонуса: когортное обсервационное исследование 76

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Вешкурцева И.М., Извин А.И., Кузнецова Н.Е., Кудымов С.А., Синяков А.Ю., Кузнецова Т.Б.** Отогенный синус-тромбоз и гемофилия А: клинический случай 85

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Oksana V. Lazareva, Sergey V. Barinov, Efim M. Shifman, Larisa D. Popova, Lyudmila L. Shkabarnya, Yulia I. Tirskaia, Tatyana V. Kadtsyna, Yury I. Chulovsky.** Characterization of Pathogenic Microflora Causing Suppurative Septic Postpartum Complications: a Retrospective Cohort Study 15
- Nargiza I. Axmedjanova, Ismail A. Axmedjanov, Ziyoda A. Ismoilova, Guli N. Gapparova.** Evaluation of Kidney Functioning in Children with Renal Complications During COVID-19 Pandemic: A Retrospective Observational Cohort Clinical Study 25
- Natalya I. Bykova, Sergey V. Sirak, Anastasiya A. Ovsyannikova, Armenak V. Arutyunov, Alina R. Romanenko, Ekaterina S. Sirak, Viktoriya A. Grigoryan, Yuliya V. Verevkina, Zukhra K. Shamanova.** Index Evaluation of Clinical Efficacy of Immunomodulatory and Osteotropic Therapy for Chronic Generalized Periodontitis of Varying Severity: A Prospective Cohort Study 34
- Konstantin I. Popandopulo, Karen A. Isakhanian, Sergey B. Bazlov, Polina S. Ushkvarok, Anastasia A. Babenko.** Effect of Different Methods of Abdominal Decompression on the Dynamics of Intra-Abdominal Pressure in the Early Postoperative Period in Patients with Secondary Diffuse Peritonitis: Observational Study 44

BIOMEDICAL SCIENCES

- Yury Yu. Byalovsky, Irina S. Rakitina.** Variability in Perception of Dyspnea in the Context of Additional Respiratory Resistance: Cross-Sectional Observational Exploratory Study 56
- Elena A. Chabanets, Azamat Kh. Kade, Artem I. Trofimenko, German G. Kim, Viktoriya A. Krutova.** Antiatherogenic Potential of Transcranial Electrical Stimulation in a High-Fructose/High-Fat Diet: Experimental Randomized Trial 65
- Irina A. Chastoyedova.** Hemodynamic Parameters in Students with Different Thresholds of Salt Sensitivity and Type of Autonomic Tone: An Observational Cohort Study 76

CLINICAL CASES

- Izabella M. Veshkurtseva, Alexandr I. Izvin, Nadezhda E. Kuznetsova, Sergey A. Kudymov, Andrey Yu. Sinyakov, Tatyana B. Kuznetsova.** Otogenic Sinus Thrombosis and Hemophilia: A Clinical Case 85

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.В. Лазарева¹, С.В. Баринев¹, Е.М. Шифман³, Л.Д. Попова², Л.Л. Шкабарня², Ю.И. Тирская¹,
Т.В. Кадцына¹, Ю.И. Чуловский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», ул. Березовая, д. 3, г. Омск, 644111, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129090, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гнойно-септические осложнения послеродового периода занимают лидирующие позиции в структуре причин материнской смертности. Информация о характеристике патогенной микрофлоры при различных формах осложнений и анализ ее резистентности к антибактериальным препаратам определяют выбор рациональной терапии при данной патологии. **Цель исследования** — оценить высеваемую патогенную микрофлору у родильниц с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода. **Методы.** Работа выполнена по дизайну ретроспективного когортного исследования на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и гинекологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» и включало больных, пролеченных с января 2013 по декабрь 2022 г. В исследование включено 123 родильницы после операции кесарева сечения, которые были разделены на 3 группы: А — с неосложненным течением послеродового эндометрита, $n = 55$; В — с осложненными формами послеродового эндометрита, $n = 48$: В1 — с локальными осложнениями (несостоятельность шва после операции кесарева сечения, параметрит), $n = 29$, В2 — с пельвиоперитомом, $n = 19$; С — с септическими осложнениями после критических акушерских состояний, $n = 20$. Проводилась оценка патогенной микрофлоры полости матки, брюшной полости, определялась степень обсемененности возбудителем и чувствительности к антибактериальным препаратам. Выделенные микроорганизмы идентифицировали с использованием бактериологического анализатора MicroTax (Австрия), Vitek2 Compact (Франция) и с использованием рутинных методов, для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам использовался диско-диффузионный метод. Проведение расчетов проводилось при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office Excel 2013, Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Сравнение непараметрических качественных данных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с определением p -значения. **Результаты.** Среди патогенной микрофлоры преобладали *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. faecium*. В 2018–2022 гг. произошло статистически значимое уменьшение высеваемости *S. epidermidis* ($p = 0,016$), *E. faecalis* ($p < 0,001$), *E. faecium* ($p = 0,05$). Наибольшую резистентность *S. epidermidis* проявлял к цефалоспорином (30,16%); *E. faecalis* — к фторхинолонам (33,33%); *E. coli* — к цефалоспорином (65,91%) и ингибитор-защищенным пенициллинам (40,91%); *E. faecium* — к аминопенициллинам (64,10%) и фторхинолонам (50,0%); *A. baumannii* — к фторхинолонам, цефалоспорином, карбапенемам (100%) и аминогликозидам (84,2%). При оценке степени контаминации в 60,53% выявлялся высокий титр высеваемых микроорганизмов. В сравнении с неосложненным эндометритом при пельвиоперитоните статистически достоверно чаще высевались *S. epidermidis* ($p < 0,001$), *E. faecium* ($p = 0,01$), *A. baumannii* ($p = 0,02$); при гнойно-септических осложнениях вследствие критических акушерских состояний — *S. epidermidis* ($p < 0,001$), *E. coli* ($p = 0,04$), *E. faecium* ($p = 0,005$), *A. baumannii* ($p < 0,001$), *K. pneumoniae* ($p = 0,04$). **Заключение.** Антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов требует разработки новых технологий органно-системной поддержки и применение методов, обладающих способностью сорбировать микроорганизмы и их токсины в очаге воспаления.

Ключевые слова: патогенная микрофлора, гнойно-септические осложнения, послеродовый период, антибиотикорезистентность, послеродовый эндометрит, пельвиоперитонит, критические акушерские состояния

Для цитирования: Лазарева О.В., Баринев С.В., Шифман Е.М., Попова Л.Д., Шкабарня Л.Л., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И. Характеристика патогенной микрофлоры при гнойно-септических осложнениях послеродового периода: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (3): 15–24. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-15-24>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, Россия) протокол № 140 от 13.10.2021 г.

Вклад авторов: Лазарева О. В., Баринов С. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И. — разработка концепции и дизайна исследования; Лазарева О. В., Баринов С. В., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И. — сбор данных; Лазарева О. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И. — анализ и интерпретация результатов; Лазарева О. В., Баринов С. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Лазарева О. В., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Баринов С. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Лазарева Оксана Вячеславовна; e-mail: lazow@mail.ru; ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия

Получена: 15.12.2022 / Получена после доработки: 10.04.2023 / Принята к публикации: 07.05.2023

CHARACTERIZATION OF PATHOGENIC MICROFLORA CAUSING SUPPURATIVE SEPTIC POSTPARTUM COMPLICATIONS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Oksana V. Lazareva¹, Sergey V. Barinov, Efim M. Shifman³, Larisa D. Popova², Lyudmila L. Shkabarnya², Yulia I. Tirskaia¹, Tatyana V. Kadtsyna¹, Yuri I. Chulovskiy¹

¹Omsk State Medical University, Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia

²Omsk Regional Clinical Hospital, Berezovaya str., 3, Omsk, 644111, Russia

³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129090, Russia

ABSTRACT

Background. Suppurative septic postpartum complications occupy a leading position in the structure of causes of maternal mortality. Information about the characteristics of pathogenic microflora in various forms of complications and analysis of its resistance to antibacterial drugs determine the choice of rational therapy for this pathology. **Objectives** — to characterize the isolated pathogenic microflora in obstetric patients with suppurative septic postpartum complications. **Methods.** A retrospective cohort study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Omsk State Medical University and the Department of Gynecology of the Omsk Regional Clinical Hospital. The study included 123 cesarean section patients treated from January 2013 to December 2022 who were divided into three groups: Group A — uncomplicated course of postpartum endometritis, $n = 55$; Group B — complicated forms of postpartum endometritis, $n = 48$: B1 — local complications (suture failure following cesarean section; parametritis) $n = 29$; B2 — pelvic peritonitis, $n = 19$; Group C — septic complications following critical obstetric conditions, $n = 20$. The pathogenic microflora of uterine and abdominal cavities was examined; the extent of contamination with a pathogen and sensitivity to antibacterial drugs were determined. The isolated microorganisms were identified using a MicroTax bacteriological analyzer (Austria), Vitek2 Compact (France) and routine methods; a disk diffusion method was employed to determine the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Calculations were performed using licensed Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 10 programs (StatSoft Inc., USA). Nonparametric nominal data were compared using Pearson's chi-squared test with p -value determination. **Results.** The pathogenic microflora was dominated by *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, and *E. faecium*. In 2018–2022, a statistically significant decrease was observed in the isolation rate of *S. epidermidis* ($p = 0.016$), *E. faecalis* ($p < 0.001$), and *E. faecium* ($p = 0.05$). The highest resistance was exhibited by bacteria to the following antibiotics: *S. epidermidis* — cephalosporins (30.16%); *E. faecalis* — fluoroquinolones (33.33%); *E. coli* — cephalosporins (65.91%) and β -lactamase-resistant penicillins (40.91%); *E. faecium* — aminopenicillins (64.10%) and fluoroquinolones (50.0%); *A. baumannii* — fluoroquinolones, cephalosporins, carbapenems (100%), and aminoglycosides (84.2%). A contamination assessment revealed a high titer of isolated microorganisms in 60.53% of cases. We found a statistically significantly higher isolation rate of *S. epidermidis* ($p < 0.001$), *E. faecium* ($p = 0.01$), and *A. baumannii* ($p = 0.02$) in the setting of pelvic peritonitis as compared to uncomplicated endometritis. In the case of suppurative septic complications due to critical obstetric conditions, the isolation rate was higher for *S. epidermidis* ($p < 0.001$), *E. coli* ($p = 0.04$), *E. faecium* ($p = 0.005$), *A. baumannii* ($p < 0.001$), and *K. pneumoniae* ($p = 0.04$). **Conclusion.** The antibiotic resistance of pathogenic microorganisms calls for the development of new organ system support technologies and the use of methods capable of sorbing microorganisms and their toxins in the area of inflammation.

Keywords: pathogenic microflora, suppurative septic complications, postpartum period, antibiotic resistance, postpartum endometritis, pelvic peritonitis, critical obstetric conditions

For citation: Lazareva O.V., Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirskaia Yu.I., Kadtsyna T.V., Chulovskiy Yu.I. Characterization of Pathogenic Microflora Causing Suppurative Septic Postpartum Complications: a Retrospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 15–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-15-24>

Funding: no funding support was obtained for the research.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards. The study complies with the Helsinki Declaration standards and was approved by the local Ethical Committee (Minutes No. 140 as of October 13, 2021) of the Omsk State Medical University (Lenina str., 12, Omsk, Russia).

Author contributions: Lazareva O.V., Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirskaia Yu.I., Kadtsyna T.V., Chulovskiy Yu.I. — concept formulation and study design; Lazareva O.V., Barinov S.V., Tirskaia Yu.I., Kadtsyna T.V., Chulovskiy Yu.I. — data collection; Lazareva O.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L. — analysis and interpretation of the obtained results; Lazareva O.V., Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirskaia Yu.I. — literature review and statistical analysis; Lazareva O.V., Kad-

syna T.V., Chulovsky Yu.I. — drafting of the manuscript and preparation of its final version; Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirskaia Yu.I. — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **Corresponding author:** Oksana V. Lazareva; e-mail: lazow@mail.ru; Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia

Received: 15.12.2022/ **Received after revision:** 10.04.2023/ **Accepted:** 07.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Одна из главных проблем современного акушерства связана с высоким уровнем гнойно-септических осложнений послеродового периода, частота которых остается ведущей в структуре причин материнской смертности, несмотря на развитие новых технологий в медицине [1]. Вероятность развития инфекционных осложнений послеродового периода определяется характером патогенной микрофлоры, общим состоянием здоровья женщины, наличием хронических заболеваний, осложнениями беременности и родоразрешения, величиной кровопотери, оперативным родоразрешением [2]. Массовое использование антибиотиков и устойчивость, выработанная микроорганизмами, являются наиболее важными вопросами, с которыми мы имеем дело в течение последних десятилетий при лечении воспалительных осложнений [3].

Степень тяжести гнойно-септических послеродовых заболеваний определяется тремя основными компонентами: инфекцией, ответной реакцией организма на инфекцию и органной дисфункцией. Широкий ряд патогенов может вызвать опасные для жизни реакции во многих органах, следовательно, гнойно-септические осложнения имеют разнообразный спектр клинических проявлений. Физиологические, иммунологические и механические изменения во время беременности делают женщин более восприимчивым к инфекциям по сравнению с небеременными, особенно в послеродовом периоде [4].

Клинические проявления гнойно-септических послеродовых осложнений варьируют от легких до тяжелых форм и не всегда соответствуют активности инфекционного процесса, что нередко приводит к их поздней диагностике и генерализации процесса [5]. Гнойно-септические осложнения после оперативного родоразрешения имеют более тяжелое течение в сравнении с естественными родами. Во всем мире в последние годы отмечается стойкая тенденция к увеличению частоты оперативного родоразрешения, связанная с перинатальной направленностью акушерства. Несмотря на совершенствование техники операции, использование современных шовных материалов и антибактериальных препаратов, кесарево сечение остается сложной операцией и создает дополнительный риск для возникновения послеродовых послеоперационных осложнений, среди которых преобладают воспалительные процессы. Риск развития инфекционных осложнений после кесарева сечения в 20 раз выше, чем после естественных родов [6, 7]. Наиболее частым септическим осложнением после кесарева сечения является эндометрит, который при прогрессировании инфекционного процесса может привести к несостоятельности послеоперационного шва, параметриту, пельвиоперитониту, сепсису [8].

В последние десятилетия изменилась структура возбудителей гнойно-септических послеродовых заболеваний,

что связано с селекцией микроорганизмов под действием антибиотиков. В «доантибиотическую» эру произошла замена стрептококка на золотистого стафилококка по причине активного применения бензилпенициллина. В дальнейшем применение бета-лактамов вызвало повышение этиологической значимости грамотрицательных микроорганизмов. Послеродовой эндометрит в большинстве случаев развивается в результате воздействия аэробов, как грамположительных (β -гемолитический *Streptococcus* группы А, коагулазоположительный *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* группы В, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*), так и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Pseudomonas species*, *Serratia species*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*). Реже эндометрит развивается вследствие инфекций, передаваемых половым путем, такими как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* [9].

Нерациональное применение антибиотиков в акушерской практике создало условия для селекции штаммов с приобретенной устойчивостью к антибиотикам из нескольких фармакологических групп, используемых для лечения родильниц с септическими осложнениями: амоксициллин, амоксициллин/клавулановой кислоте, пиперацillin-тазобактаму, гентамицину. Имеются данные последних лет об увеличении этиологической значимости представителей рода энтерококков за счет формирования устойчивости к цефалоспорином [9, 10].

Таким образом, несмотря на значительный объем информации об этиологии и клинко-патогенетических вариантах гнойно-септических осложнений послеродового периода, она требует постоянного изучения и анализа.

Цель исследования — оценить высеваемую патогенную микрофлору у родильниц с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование (анализ медицинской документации) 123 родильниц с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода. Собраны анамнестические, клинические и лабораторные данные.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России) и гинекологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения

Омской области «Областная клиническая больница» (БУ-300 «Областная клиническая больница»). Анализ осложнений после оперативного родоразрешения проводился согласно данным медицинской карты стационарных больных (история болезни) родильниц с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода, пролеченных с января 2013 по декабрь 2022 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Наличие гнойно-септического осложнения после оперативного родоразрешения, подтвержденного клиническими и лабораторными методами диагностики в течение 42 дней после родов.

Критерии невключения

Активное течение специфических инфекционных (туберкулез, вирусные гепатиты В, С) и венерических (сифилис, гонорея) заболеваний; злокачественные опухоли; тяжелая экстрагенитальная патология.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагноз гнойно-септических послеродовых осложнений устанавливался на основании критериев, отраженных в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Септические осложнения в акушерстве» от 10.01.2017 г.¹ В базу данных исследования были включены результаты бактериологического исследования аспирата полости матки, отделяемого брюшной полости, полученные у родильниц, зафиксированные в медицинской документации.

Подбор участников в группы

На основе анализа 7204 историй родов пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, было выявлено 123 родильницы с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода, развившимися в течение 42 суток после родоразрешения: эндометрит, несостоятельность послеоперационного шва, параметрит, пельвиоперитонит (МКБ-10 O86.8 «Другие уточненные послеродовые инфекции», O86.0 «Инфекция хирургической акушерской раны»). Данные послеродовые инфекции были сгруппированы для оценки характеристики ведущей патогенной микрофлоры при различных видах осложнений, определения ее резистентности к антибактериальным препаратам, что должно способствовать проведению целенаправленной рациональной терапии. На основании анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных было сформировано 3 группы: группа А — с неосложненным течением послеродового эндометрита; группа В — с осложненными формами послеродового эндометрита: В1 — с локальными осложнениями (несостоятельность шва после операции кесарева сечения, параметрит), В2 — с пельвиоперитом; группа С — с септическими осложнениями после критических акушерских состояний (массивное акушерское кровотечение, тяжелая преэклампсия).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценивали характеристику патогенной микрофлоры полости матки, брюшной полости родильниц с различными формами гнойно-септических осложнений на первые сутки поступления в стационар, до начала эмпирической антибактериальной терапии.

Дополнительные показатели исследования

С целью определения этиологической значимости микроорганизмов в развитии послеродового эндометрита определяли их количественный показатель. Для оценки степени обсемененности использовались критерии, где низкой степени соответствовали результаты 10^2 – 10^3 КОЕ/мл, средней — 10^4 КОЕ/мл, высокой — 10^5 КОЕ/мл и выше.

Методы измерения целевых показателей

Проведен анализ 171 бактериологического исследования, полученных от 123 родильниц с различными формами гнойно-септических осложнений. Материал из полости матки забирали в асептических условиях с помощью одноразового стерильного аспирационного устройства, предварительно введенного в цервикальный канал, что исключало контаминацию взятого образца микрофлорой цервикального канала и влагалища ($n = 103$). Для аспирации использовали стерильные одноразовые силиконовые катетеры, вводимые в цервикальный канал и исключающие возможность загрязнения пробы вагинальной и цервикальной микрофлорой. Вакуум-аспирацию проводили с использованием одноразового стерильного шприца-аспиратора, помещали в стерильный контейнер с транспортной средой. Забор материала из брюшной полости в области раны был выполнен интраоперационно ($n = 68$). В бактериологической лаборатории для выделения аэробной и микроаэрофильной флоры использовался количественный посев на 5%-ный кровяной агар. Для выделения энтеробактерий — агар Эндо. Для выделения стафилококков — среда ЖСА (желточно-солевой агар). Грибы рода *Candida* выращивали на агаре Сабуро. В качестве среды обогащения использовалась тиогликолевая среда. Облигатные анаэробы культивировали на агаре Schaedler с добавлением 5%-ной крови или на тиогликолевой среде. Выделенные микроорганизмы идентифицировали с использованием бактериологического анализатора MicroTax (Австрия) (с 2018 г. Vitek2 Compact, Франция) и с использованием рутинных методов. Микроорганизмы идентифицировались по роду и виду, а также определялась степень обсемененности возбудителем. Для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам использовался диско-диффузионный метод согласно рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антибактериальным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST).

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

При проведении исследования были рассмотрены потенциальные предикторы риска: анемия, острые и обострение хронических инфекционных заболеваний во время беременности, хориоамнионит, кесарево сечение

¹ Письмо Минздрава России от 06.02.2017 № 15-4/10/2-728 «О направлении клинических рекомендаций «Септические осложнения в акушерстве» (вместе с «Клиническими рекомендациями (протоколом лечения)»), утверждены Российским обществом акушеров-гинекологов 10.01.2017, Обществом акушерских анестезиологов-реаниматологов 09.01.2017). Available: http://uklcrb.ru/doc/010419_1505.pdf

на фоне вагинита, длительный безводный промежуток, увеличение числа повторных кесаревых сечений, интервал между родами менее 1 года, гипоксия плода и наличие мекониальных околоплодных вод.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не проводился.

Статистические методы

Математическая и статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office Excel 2013, Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для сравнения непараметрических качественных данных в двух независимых группах проводился расчет показателя хи-квадрат Пирсона с определением p -значения. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Из 7204 женщин после операции кесарева сечения у 1,7% ($n = 123$) развились гнойно-септические осложнения: 44,7% ($n = 55/123$) — послеродовый эндометрит, 39,0% ($n = 48/123$) — осложнения послеродового эндометрита (23,6% ($n = 29/123$) — несостоятельность шва и параметрит, 15,4% ($n = 19/123$) — пельвиоперитонит, 16,3% ($n = 20/123$) — септические осложнения после критических акушерских состояний (массивные акушерские кровотечения, преэклампсия) (рис. 1).

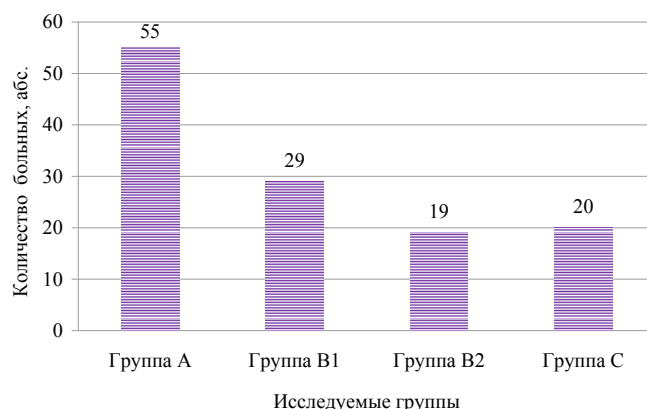


Рис. 1. Структура гнойно-септических послеродовых осложнений после операции кесарева сечения.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 1. Structure of suppurative septic postpartum complications following a cesarean section.

Note: The figure was created by the authors.

Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

Характеристики выборки (групп) исследования

Основные анамнестические, клинические и технические факторы родоразрешения представлены в таблице 1.

Основные результаты исследования

Проведен анализ высеваемой микрофлоры у пациенток с гнойно-септическими осложнениями послеродового

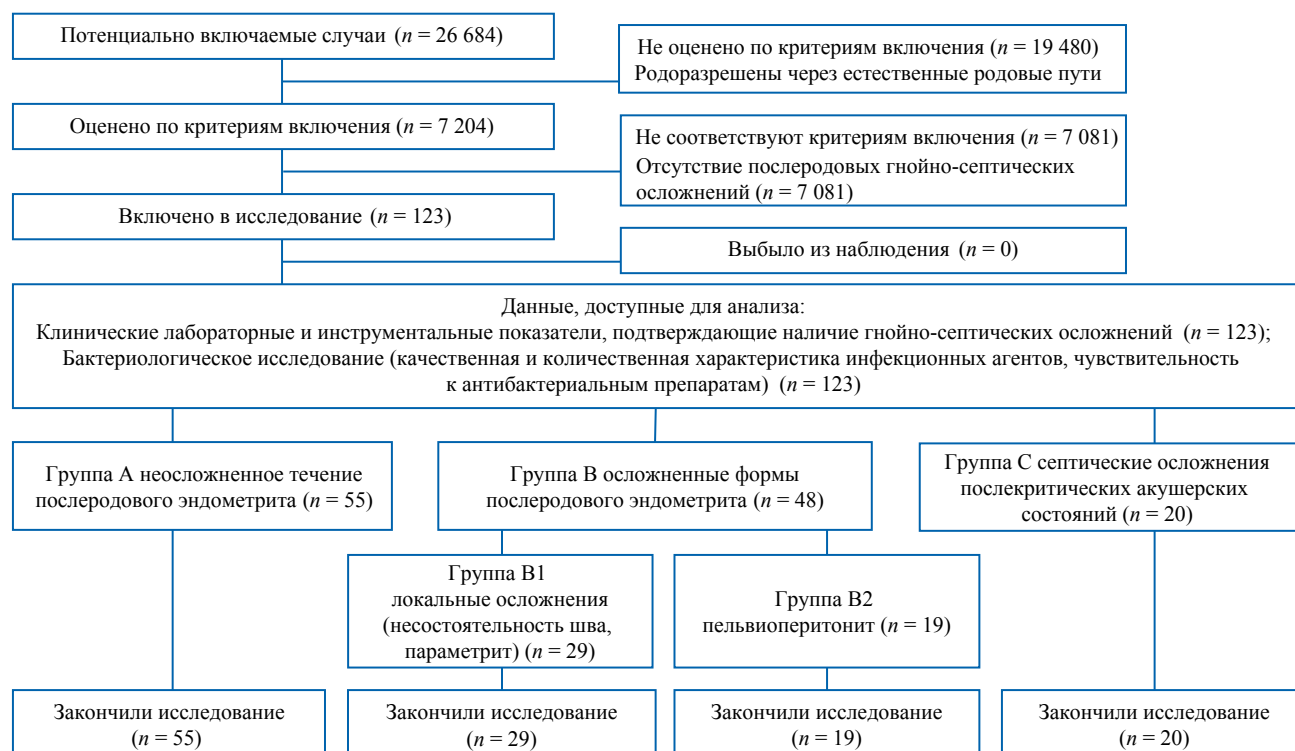


Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 2. Block diagram of the study design.

Note: The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations).

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование (n; %)

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n; %)

Параметры	ГСО осложнения после кесарева сечения, n = 123	Отсутствие ГСО после кесарева сечения, n = 7204	p^* $p < 0,05$
Средний возраст (лет)	28,0 ± 4,8	27 ± 3,6	-
Гестационный срок (недели)	35,0 ± 2,1	38 ± 1,6	-
Гестационный срок <35 недель	31,0 (25,2)	360 (4,9)	<0,001*
ИМТ	29,5 ± 2,1	27 ± 1,7	-
Кесарево сечение в предыдущих родах	25,0 (20,3)	920 (12,8)	0,02*
Аборты в анамнезе	37,0 (30,1)	2140 (29,7)	0,99
Хроническая соматическая и гинекологическая патология			
Экстрагенитальные хронические инфекционные заболевания	81 (65,8)	4234 (58,8)	0,14
Хроническая анемия	56 (45,5)	867 (12,0)	0,25
Гинекологические заболевания	35 (28,5)	2875 (39,9)	0,01*
Течение беременности			
Угроза прерывания	38 (30,9)	2154 (29,9)	0,89
Плацентарные нарушения	18 (14,6)	1453 (20,2)	0,16
Анемия беременных	92 (74,8)	4105 (56,9)	<0,001*
Преэклампсия	34 (27,6)	923 (12,8)	<0,001*
Острые респираторные инфекции	87 (70,7)	5870 (81,5)	0,004*
Вагиниты	97 (78,9)	6457 (89,6)	<0,001*
Гестационный сахарный диабет	5 (4,1)	231 (3,2)	0,78
Хориоамнионит	6 (4,9)	121 (1,7)	0,02*
Выполнение кесарева сечения			
По неотложным показаниям	102 (82,9)	3457 (47,9)	<0,001*
Плановая операция	21 (17,1)	3747 (52,1)	<0,001*
Показания к кесареву сечению			
Дистресс плода	39 (31,7)	2032 (28,2)	0,45
Аномалии родовой деятельности	18 (14,6)	957 (13,3)	0,76
Клинически узкий таз	11 (8,9)	832 (11,5)	0,45
Преэклампсия	19 (15,4)	634 (8,8)	0,02*
Отслойка плаценты	15 (12,2)	284 (3,9)	<0,001*
Предлежание плаценты	4 (3,3)	654 (9,1)	0,04*
Рубец на матке	16 (13,0)	1811 (25,1)	0,003*
Особенности операции			
Продолжительность (минут)	79 ± 23	38 ± 18	-
Кровопотеря (мл)	860 ± 320	540 ± 120	-
Гемотрансфузия	46 (37,4)	760 (10,5)	<0,001*

Примечания: таблица составлена авторами; * — статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$). Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ГСО — гнойно-септические осложнения.

Notes: The table was compiled by the authors; * — statistically significant difference between groups ($p < 0.05$); Abbreviations: BMI — body mass index; SSC — suppurative septic complications.

периода за 2013–2022 гг. Результаты сравнительного анализа за периоды 2013–2017 и 2018–2022 гг. представлены в таблице 2.

В 2013–2017 гг. среди высеваемой патогенной микрофлоры на первом месте был *S. epidermidis*, на втором — *E. faecalis*, на третьем — *E. coli* и *E. faecium*; в 2018–2022 гг. на первом месте — *S. epidermidis*, на втором — *E. coli*, на третьем — *E. faecalis*.

Согласно рисунку 3, в 2018–2022 гг. произошло статистически значимое уменьшение высеваемости *S. epidermidis* ($p = 0,016$), *E. faecalis* ($p < 0,001$), в 2,0 раза — *E. faecium*,

в 1,3 — *A. baumannii*, в 1,8 раза — *C. albicans*. Однако отмечено увеличение *E. coli* в 1,2 раза, *S. haemolyticus* — в 1,3 раза, *C. amycolatum* — в 2,2 раза.

При оценке резистентности патогенной микрофлоры к антибактериальным препаратам были получены следующие данные. *S. epidermidis* проявлял резистентность к цефалоспорином — в 30,16%, к клиндамицину — в 22,22%, к аминопенициллинам — в 11,11%, к карбапенемам — в 11,11% случаев. *E. faecalis* был нечувствителен к фторхинолонам в 33,33%, к аминопенициллинам — в 6,25%, к ингибитор-защищенным пенициллинам (амоксиклавин

Таблица 2. Результаты бактериологического исследования пациенток с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода

Table 2. Results of bacteriological examination of patients with septic complications of the puerperium

Верифицированные возбудители	2013–2017 гг., n = 65		2018–2022 гг., n = 58		Критерий хи-квадрат	Уровень значимости p
	абс.	%	абс.	%		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , n = 63	40	61,54	23	39,66	5,87	0,016*
<i>Enterococcus faecalis</i> , n = 48	35	53,85	13	22,41	12,77	<0,001*
<i>Escherichia coli</i> , n = 48	23	35,38	25	43,10	0,77	0,38
<i>Enterococcus faecium</i> , n = 39	20	30,77	9	15,51	3,96	0,05*
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n = 15	9	13,85	6	10,34	0,35	0,55
<i>Candida albicans</i> , n = 9	6	9,23	3	5,17	0,74	0,39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n = 15	9	13,85	6	10,34	0,35	0,55
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , n = 11	5	7,69	6	10,34	0,26	0,61
<i>Corynebacterium amycolatum</i> , n = 6	2	3,08	4	6,90	0,96	0,33
<i>Peptostreptococcus</i> spp., n = 2	2	3,08	-	-	1,81	0,18
<i>Streptococcus anginosus</i> , n = 2	2	3,08	-	-	1,81	0,18
<i>Staphylococcus warneri</i> , n = 3	2	3,08	1	1,72	0,24	0,63
<i>Pantoea agglomerans</i> , n = 1	1	1,54	-	-	0,90	0,34
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n = 1	1	1,54	-	-	0,90	0,34

Примечания: таблица составлена авторами; * — статистически значимая разница между группами ($p < 0,05$).

Notes: The table was compiled by the authors; * — statistically significant difference between groups ($p < 0.05$).

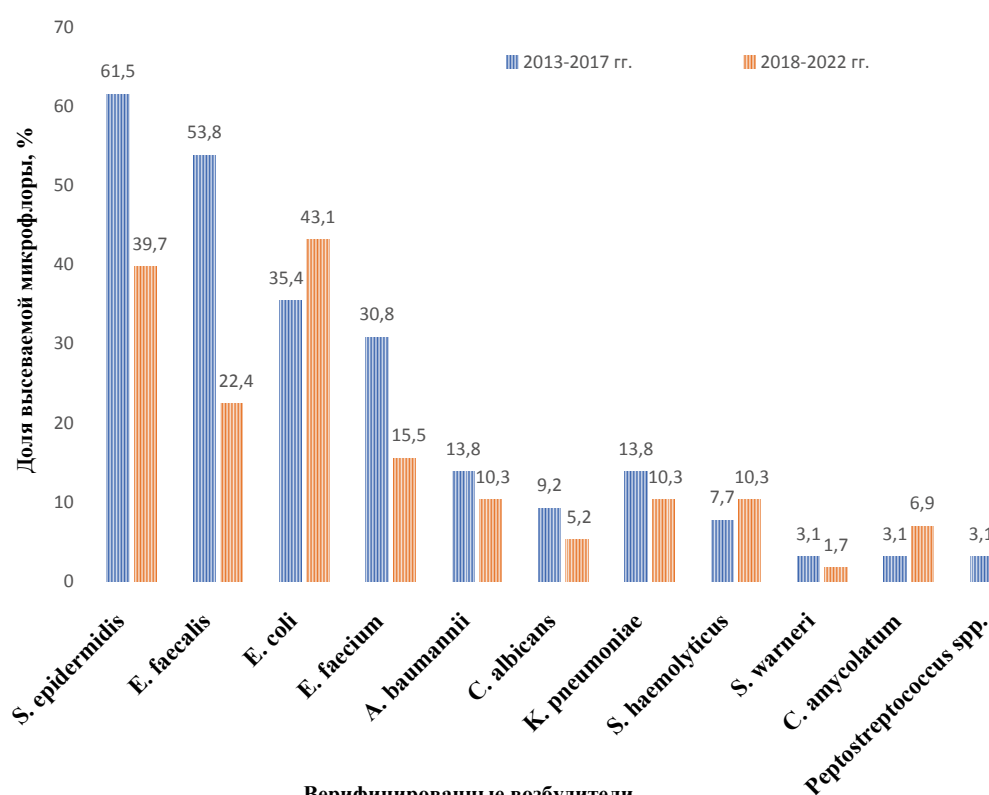


Рис. 3. Сравнительный анализ патогенной микрофлоры за 2013–2017 и 2018–2022 гг.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Comparative analysis of pathogenic microflora for 2013–2017 and 2018–2022.

Note: The figure was created by the authors.

клавуланат) — 4,17%, к цефалоспорином — в 4,17% случаев. Резистентность *E. coli* к цефалоспорином выявлялась в 65,91%, к ингибитор-защищенным пенициллинам (амоксциллин клавуланат) — в 40,91%, к аминогликозидам — в 27,23%, к пенициллинам — в 18,18%, к фторхинолонам — в 15,91%, к карбапенемам — в 2,27% случаев. *E. faecium* был резистентен к аминопенициллинам — в 64,10%, к фторхинолонам — в 50,0%, к карбапенемам — в 20,51%, к ванкомицину — в 7,69%, к ингибитор-защищенным пенициллинам (амоксциллин клавуланат) — в 5,13% случаев. *A. baumannii* проявлял резистентность к фторхинолонам, цефалоспорином, карбапенемам в 100%, к аминогликозидам — в 84,2%.

Анализ патогенной микрофлоры, высеваемой при различных формах септических осложнений, представлен в таблице 3.

Согласно таблице 3, в сравнении с неосложненным эндометритом при пельвиоперитоните статистически значимо чаще высевался *S. epidermidis*, *E. faecium*, *A. baumannii*, при септических осложнениях вследствие критических акушерских состояний — *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. faecium*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*.

Дополнительные показатели исследования

При оценке степени обсемененности выделялись микроорганизмы в высоком титре в 60,53%, в среднем — в 11,84%, в низком — в 27,63% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное нами исследование качественной и количественной характеристики патогенной микрофлоры при различ-

ных формах гнойно-септических осложнений послеродового периода, а также оценка ее чувствительности к основным видам антибактериальных препаратов, используемых в клинической практике, позволит улучшить результаты лечения родильниц с данной патологией за счет выбора адекватной терапии уже при постановке диагноза до получения результатов бактериологического исследования и расширить поиск новых методов лечения, основанных на воздействии на патогенную микрофлору в очаге инфицирования.

Ограничения исследования

Ограничение ретроспективного исследования связано с определенной «предвзятостью» документации. Это исследование с небольшим количеством пациентов, что может повлиять на конечные результаты.

Интерпретация результатов исследования

Проведенное исследование показало, что среди патогенной микрофлоры, вызывающей гнойно-септические осложнения послеродового периода, преобладают *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. faecium*. В 2018–2022 гг. произошла смена патогена — *E. coli* заняла второе место вместо *E. faecalis*. Данные микроорганизмы удерживают лидирующие позиции в течение последних 5–7 лет, что подтверждается рядом исследований [10–13]. Их активация обусловлена снижением иммунологической реактивности организма родильниц во время беременности, родов, оперативного вмешательства [14, 15].

Мы предполагаем, что статистически значимое уменьшение высеваемости *S. epidermidis* ($p = 0,016$), *E. faecalis* ($p < 0,001$), *E. faecium* ($p = 0,05$) в 2018–2022 гг. связано с широ-

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования родильниц при различных формах гнойно-септических осложнений послеродового периода

Table 3. Results of bacteriological examination in obstetric patients with various forms of suppurative septic postpartum complications

Верифицированные возбудители	Группа А, $n = 55\%$	Группа В1, $n = 29\%$	Группа В2, $n = 19\%$	Критерий хи-квадрат, значение p^{A-B2}	Группа С, $n = 20\%$	Критерий хи-квадрат, значение p^{A-C}
<i>S. epidermidis</i>	25,45	75,86	68,42	$<0,001^*$	70,00	$<0,001$
<i>E. faecalis</i>	32,73	58,62	36,84	0,74	30,00	0,82
<i>E. coli</i>	34,55	55,17	57,90	0,07	10,00	0,04*
<i>E. faecium</i>	10,91	62,07	36,84	0,01*	40,00	0,005*
<i>A. baumannii</i>	1,82	17,24	15,90	0,02*	30,00	$<0,001^*$
<i>C. albicans</i>	3,64	1,82	15,90	0,07	15,00	0,08
<i>K. pneumoniae</i>	7,27	6,90	21,05	0,09	25,00	0,04*
<i>S. haemolyticus</i>	10,91	10,34	-	0,13	10,00	0,91
<i>P. agglomerans</i>	-	-	-	-	5,00	0,09
<i>C. amycolatum</i>	7,27	6,90	-	0,23	-	0,22
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-	-	10,53	0,01*	-	-
<i>S. anginosus</i>	1,82	1,82	-	0,55	-	0,54
<i>S. warneri</i>	1,82	6,90	-	0,55	-	0,54
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	5,00	0,09

Примечания: таблица составлена авторами, p^{A-B2} — значение критерия p между группой А и В2; p^{A-C} — значение критерия p между группой А и В2; * — статистически значимая разница между группами ($p < 0,05$).

Notes: The table was compiled by the authors; p^{A-B2} — p -value between Groups A and B2; p^{A-C} — p -value between Groups A and C;

* — statistically significant difference between groups ($p < 0.05$).

ким использованием ингибитор-защищенного пенициллина (амоксиклав) (клавуланат), карбапенемов для лечения родильниц с гнойно-септическими послеродовыми осложнениями, к которым у патогенов пока отмечается низкая резистентность. Однако в медицине имеется реальная проблема, связанная с биологической устойчивостью бактерий к антибиотикам, что заставляет искать новые методы для воздействия на очаг инфицирования [13, 16, 17]. При анализе микробного агента в зависимости от вида гнойно-септических осложнений было показано, что *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. faecium* занимают лидирующие позиции, независимо от формы осложнений. Имеются данные литературы о ведущей роли грамположительных бактерий в развитии акушерского перитонита, а также ассоциаций грамположительной и грамотрицательной микрофлоры у значительной части заболевших женщин [18–21], что подтверждается нашим исследованием.

При оценке степени контаминации микрофлорой у более чем половины обследуемых нами родильниц (60,53%) выявлялся высокий титр. Степень контаминации зависит от состояния здоровья родильницы, характеристики микроорганизмов и их вирулентности и позволяет дифференцировать патогенных возбудителей от микроорганизмов-контаминантов [22]. В современных условиях выросла частота осложнений, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), которые являются возбудителями сепсиса у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [23]. По результатам нашего исследования *P. aeruginosa* была выявлена только у родильниц с септическими осложнениями после критических акушерских состояний (5,00%). У обследуемых нами родильниц *A. baumannii* выявлялся в 8,7 раза чаще при пельвиоперитоните ($p = 0,02$), а при осложнениях вследствие критических акушерских осложнений — в 16,5 раза ($p < 0,001$) в сравнении с неосложненными эн-

дометритом. Инфицирование *A. baumannii* может привести к летальному исходу от инфекционно-токсического шока и полиорганной недостаточности [11].

Крайне неблагоприятным феноменом является панрезистентность — устойчивость ко всем, рекомендованным для терапии антибактериальным препаратам [24, 25]. Прежде всего это относится к *A. baumannii*, обладающему крайне высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости, что было показано в нашем исследовании. Определенный интерес представляла высвеемость *K. pneumoniae*, которая в 2,9 раза чаще определялась у пациенток с акушерским перитонитом и в 3,4 раза — после критических акушерских состояний в сравнении с неосложненным эндометритом. Присутствие данных микроорганизмов часто сопровождается тяжелыми септическими осложнениями.

Нерациональное использование антибиотиков в клинической практике является основным условием формирования бактерий с множественной лекарственной устойчивостью или даже абсолютной резистентностью к любым препаратам, так называемых супербактерий ESCAPE [9, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этиологии и развитии гнойно-септических заболеваний послеродового периода на протяжении последних 10 лет прослеживается роль конкретных возбудителей, доминирующими из которых являются *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. faecium*. Нерациональное использование антибиотиков в медицине создает условия для формирования множественной лекарственной устойчивости. Это требует внедрения новых технологий органно-системной поддержки, соответствующего инфекционного контроля и разработки новых методов, в том числе широкого использования формованных углеродных сорбентов с различными модификаторами, обладающих способностью сорбировать микроорганизмы и их токсины в очаге воспаления.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Иванников Н.Ю., Митичкин А.Е., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Доброхотова Ю.Э. Современные подходы в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; 7: 58–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-58-69
- Ivannikov N.Yu., Mitichkin A.E., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Dobrokhotova Yu.E. Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases. *Meditinskyi Sovet*. 2019; 7: 58–69 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-58-69
- Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J. Perinat. Med*. 2018; 46(3): 271–278. DOI: 10.1515/jpm-2016-0389
- Contro E., Jauniaux E. Puerperal sepsis: what has changed since Semmelweis's time. *BJOG*. 2017; 124(6): 936. DOI: 10.1111/1471-0528.14377
- Bonet M., Nogueira Pileggi V., Rijken M.J., Coomarasamy A., Lissauer D., Souza J.P., Gülmezoglu A.M. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reprod. Health*. 2017; 14(1): 67. DOI: 10.1186/s12978-017-0321-6
- Woodd S.L., Montoya A., Barreix M., Pi L., Calvert C., Rehman A.M., Chou D., Campbell O.M.R. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019; 16(12): e1002984. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002984
- Singh N., Sethi A. Endometritis — Diagnosis, Treatment and its impact on fertility — A Scoping Review. *JBRA Assist. Reprod*. 2022; 26(3): 538–546. DOI: 10.5935/1518-0557.20220015
- Shi M., Chen L., Ma X., Wu B. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1): 696. DOI: 10.1186/s12884-022-04982-8
- Zeng S., Liu X., Liu D., Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *J. Reprod. Immunol*. 2022; 152: 103637. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103637
- Жилинкова Н.Г. Современные представления о пuerпальных инфекциях в связи с антибактериальной резистентностью и завершением эры антибиотиков. Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019; 7(3): 70–75. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13010
- Zhilinkova N.G. Modern ideas about puerperal infections due to antibacterial resistance and the end of the antibiotic era. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(3): 70–75 (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13010
- Abu Shqara R., Bussidan S., Glikman D., Rechner H., Lowenstein L., Frank Wolf M. Clinical implications of uterine cultures obtained during urgent caesarean section. *Aust. N Z J Obstet. Gynaecol*. 2022. DOI: 10.1111/ajo.13630
- Zejnnullahu V.A., Isjanovska R., Sejfiya Z., Zejnnullahu V.A. Surgical site infections after cesarean sections at the University Clinical Center of Kosovo: rates, microbiological profile and risk factors. *BMC Infect. Dis*. 2019; 19(1): 752. DOI: 10.1186/s12879-019-4383-7
- Li L., Cui H. The risk factors and care measures of surgical site infection after cesarean section in China: a retrospective analysis. *BMC Surg*. 2021; 21(1): 248. DOI: 10.1186/s12893-021-01154-x
- Ahmed S., Kawaguchiya M., Ghosh S., Paul S.K., Urushibara N., Mahmud C., Nahar K., Hossain M.A., Kobayashi N. Drug resistance and molecular epidemiology of aerobic bacteria isolated from puerperal infections in Bangladesh. *Microb. Drug. Resist*. 2015; 21(3): 297–306. DOI: 10.1089/mdr.2014.0219
- Sáez-López E., Guiral E., Fernández-Orth D., Villanueva S., González A., López M., Teixidó I., Pericot A., Figueras F., Palacio M., Cobo T., Bosch J., Soto S.M. Vaginal versus Obstetric Infection Escherichia coli Isolates among Pregnant Women: Antimicrobial Resistance and Genetic Virulence Profile. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146531. DOI: 10.1371/journal.pone.0146531

15. Malmir M., Boroojerdi N.A., Masoumi S.Z., Parsa P. Factors Affecting Postpartum Infection: A Systematic Review. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2022; 22(3): e29112198367. DOI: 10.2174/1526521666211129100519
16. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Plante L.A., Pacheco L.D., Louis J.M. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220(4): B2–B10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.01.216
17. Faure K., Dessein R., Vanderstichele S., Subtil D. Endométrites du post-partum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF [Postpartum endometritis: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2019; 47(5): 442–450. French. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.03.013
18. Баринов С.В., Лазарева О.В., Медянникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Леонтьева Н.Н., Шкабарня Л.Л., Чуловский Ю.И., Грицок М.Н. К вопросу о выполнении органосохраняющих операций при послеродовом эндометрите после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2021; 10: 67–75. DOI: 10.18565/aig.2021.10.76-84
- Barinov S.V., Lazareva O.V., Medyannikova I.V., Tirskaia Yu.I., Kadtsyna T.V., Leont'eva N.N., Shkabarnya L.L., Chulovskiy Yu.I., Gritsyuk M.N. On the issue of performing organ-preserving operations for postpartum endometritis after cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 10: 67–75 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.10.76-84
19. Phillips C., Walsh E. Group A Streptococcal Infection During Pregnancy and the Postpartum Period. *Nurs. Womens. Health*. 2020; 24(1): 13–23. DOI: 10.1016/j.nwh.2019.11.006
20. Getaneh T., Negesse A., Dessie G. Prevalence of surgical site infection and its associated factors after cesarean section in Ethiopia: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 311. DOI: 10.1186/s12884-020-03005-8
21. Pavković D., Cerovac A., Ljuga D., Habek D. Post-Cesarean Peritonitis Caused by Hysterorrhaphy Dehiscence with Puerperal Acute Abdomen Syndrome. *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* 2020; 224(6): 374–376. DOI: 10.1055/a-1203-0983
22. Смирнова С.С., Егоров И.А., Голубкова А.А. Гнойно-септические инфекции у родильниц. Часть 2. Клинико-патогенетическая характеристика нозологических форм, этиология и антибиотикорезистентность (обзор литературы). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(2): 244–259. DOI: 10.36233/0372-9311-227
- Smirnova S.S., Egorov I.A., Golubkova A.A. Purulent-septic infections in puerperas. Part 2. Clinical and pathogenetic characteristics of nosological forms, etiology and antibiotic resistance (literature review). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022; 99(2): 244–259. DOI: 10.36233/0372-9311-227
23. Bitew Kiflie A., Dagnew M., Tegenie B., Yeshitela B., Howe R., Abate E. Bacterial Profile, Antibacterial Resistance Pattern, and Associated Factors from Women Attending Postnatal Health Service at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *Int. J. Microbiol.* 2018; 2018: 3165391. DOI: 10.1155/2018/3165391
24. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Галстян Г.М., Гельфанд Е.Б., Заболотских И.Б., Золотухин К.Н., Кулабухов В.В., Лебединский К.М., Левит А.Л., Нехаев И.В., Николенко А.В., Проценко Д.Н., Щеголев А.В., Ярошецкий А.И. Сепсис: терминология, патогенез, клинико-диагностическая концепция. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16(1): 64–72. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-64-72
- Gelfand B.R., Rudnov V.A., Galstyan G.M., Gelfand E.B., Zabolotskikh I.B., Zolotukhin K.N., Kulabukhov V.V., Lebedinskiy K.M., Levit A.L., Nekhaev I.V., Nikolenko A.V., Protsenko D.N., Shchegolev A.V., Yaroshetskiy A.I. Sepsis: terminology, pathogenesis, clinical diagnostic conception. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2017; 16(1): 64–72 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-64-72
25. Igwemadu G.T., Eleje G.U., Eno E.E., Akunaeziri U.A., Afolabi F.A., Alao A.I., Ochina O. Single-dose versus multiple-dose antibiotics prophylaxis for preventing caesarean section postpartum infections: A randomized controlled trial. *Womens Health (Lond)*. 2022; 18: 17455057221101071. DOI: 10.1177/17455057221101071
26. Moulton L.J., Lachiewicz M., Liu X., Goje O. Endomyometritis after cesarean delivery in the era of antibiotic prophylaxis: incidence and risk factors. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(9): 1214–1219. DOI: 10.1080/14767058.2017.1312330

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лазарева Оксана Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Oksana V. Lazareva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Баринов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Sergey V. Barinov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Шифман Ефим Мунович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Efim M. Shifman — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
<https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Попова Лариса Дмитриевна — заведующая бактериологической лабораторией бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница».

Larisa D. Popova — Head of the Bacteriological Laboratory, Omsk Regional Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0001-9962-737X>

Шкабарня Людмила Леонидовна — заведующая гинекологическим отделением бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница».

Lyudmila L. Shkabarnya — Head of the Department of Gynecology, Omsk Regional Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Тирская Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Yulia I. Tirskaia — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Кадцына Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Tatyana V. Kadtsyna — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Чуловский Юрий Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Yury I. Chulovskiy — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0002-4806-6880>

CHARACTERIZATION OF PATHOGENIC MICROFLORA CAUSING SUPPURATIVE SEPTIC POSTPARTUM COMPLICATIONS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

Oksana V. Lazareva¹, Sergey V. Barinov, Efim M. Shifman³, Larisa D. Popova², Lyudmila L. Shkabarnya², Yulia I. Tirkaya¹, Tatyana V. Kadtsyna¹, Yury I. Chulovsky¹

¹Omsk State Medical University, Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia

²Omsk Regional Clinical Hospital, Berezhovaya str., 3, Omsk, 644111, Russia

³M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129090, Russia

ABSTRACT

Background. Suppurative septic postpartum complications occupy a leading position in the structure of causes of maternal mortality. Information about the characteristics of pathogenic microflora in various forms of complications and analysis of its resistance to antibacterial drugs determine the choice of rational therapy for this pathology. **Objectives** — to characterize the isolated pathogenic microflora in obstetric patients with suppurative septic postpartum complications. **Methods.** A retrospective cohort study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Omsk State Medical University and the Department of Gynecology of the Omsk Regional Clinical Hospital. The study included 123 cesarean section patients treated from January 2013 to December 2022 who were divided into three groups: Group A — uncomplicated course of postpartum endometritis, $n = 55$; Group B — complicated forms of postpartum endometritis, $n = 48$: B1 — local complications (suture failure following cesarean section; parametritis) $n = 29$; B2 — pelvic peritonitis, $n = 19$; Group C — septic complications following critical obstetric conditions, $n = 20$. The pathogenic microflora of uterine and abdominal cavities was examined; the extent of contamination with a pathogen and sensitivity to antibacterial drugs were determined. The isolated microorganisms were identified using a MicroTax bacteriological analyzer (Austria), Vitek2 Compact (France) and routine methods; a disk diffusion method was employed to determine the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Calculations were performed using licensed Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 10 programs (StatSoft Inc., USA). Nonparametric nominal data were compared using Pearson's chi-squared test with p -value determination. **Results.** The pathogenic microflora was dominated by *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, and *E. faecium*. In 2018–2022, a statistically significant decrease was observed in the isolation rate of *S. epidermidis* ($p = 0.016$), *E. faecalis* ($p < 0.001$), and *E. faecium* ($p = 0.05$). The highest resistance was exhibited by bacteria to the following antibiotics: *S. epidermidis* — cephalosporins (30.16%); *E. faecalis* — fluoroquinolones (33.33%); *E. coli* — cephalosporins (65.91%) and β -lactamase-resistant penicillins (40.91%); *E. faecium* — aminopenicillins (64.10%) and fluoroquinolones (50.0%); *A. baumannii* — fluoroquinolones, cephalosporins, carbapenems (100%), and aminoglycosides (84.2%). A contamination assessment revealed a high titer of isolated microorganisms in 60.53% of cases. We found a statistically significantly higher isolation rate of *S. epidermidis* ($p < 0.001$), *E. faecium* ($p = 0.01$), and *A. baumannii* ($p = 0.02$) in the setting of pelvic peritonitis as compared to uncomplicated endometritis. In the case of suppurative septic complications due to critical obstetric conditions, the isolation rate was higher for *S. epidermidis* ($p < 0.001$), *E. coli* ($p = 0.04$), *E. faecium* ($p = 0.005$), *A. baumannii* ($p < 0.001$), and *K. pneumoniae* ($p = 0.04$). **Conclusion.** The antibiotic resistance of pathogenic microorganisms calls for the development of new organ system support technologies and the use of methods capable of sorbing microorganisms and their toxins in the area of inflammation.

Keywords: pathogenic microflora, suppurative septic complications, postpartum period, antibiotic resistance, postpartum endometritis, pelvic peritonitis, critical obstetric conditions

For citation: Lazareva O.V., Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirkaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Chulovsky Yu.I. Characterization of Pathogenic Microflora Causing Suppurative Septic Postpartum Complications: a Retrospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 15–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-15-24>

Funding: no funding support was obtained for the research.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards. The study complies with the Helsinki Declaration standards and was approved by the local Ethical Committee (Minutes No. 140 as of October 13, 2021) of the Omsk State Medical University (Lenina str., 12, Omsk, Russia).

Author contributions: Lazareva O.V., Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirkaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Chulovsky Yu.I. — concept formulation and study design; Lazareva O.V., Barinov S.V., Tirkaya Yu.I., Kadtsyna T.V., Chulovsky Yu.I. — data collection; Lazareva O.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L. — analysis and interpretation of the obtained results; Lazareva O.V., Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirkaya Yu.I. — literature review and statistical analysis; Lazareva O.V., Kadtsyna T.V., Chulovsky Yu.I. — drafting of the manuscript and preparation of its final version; Barinov S.V., Shifman E.M., Popova L.D., Shkabarnya L.L., Tirkaya Yu.I. — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **Corresponding author:** Oksana V. Lazareva; e-mail: lazow@mail.ru; Lenina str., 12, Omsk, 644099, Russia

Received: 15.12.2022/ **Received after revision:** 10.04.2023/ **Accepted:** 07.05.2023

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.В. Лазарева¹, С.В. Баринов¹, Е.М. Шифман³, Л.Д. Попова², Л.Л. Шкабарня², Ю.И. Тирская¹, Т.В. Кадцына¹, Ю.И. Чуловский¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», ул. Березовая, д. 3, г. Омск, 644111, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, д. 61/2, г. Москва, 129090, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Гнойно-септические осложнения послеродового периода занимают лидирующие позиции в структуре причин материнской смертности. Информация о характеристике патогенной микрофлоры при различных формах осложнений и анализ ее резистентности к антибактериальным препаратам определяют выбор рациональной терапии при данной патологии. **Цель исследования** — оценить высеваемую патогенную микрофлору у родильниц с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода. **Методы.** Работа выполнена по дизайну ретроспективного когортного исследования на базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и гинекологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» и включало больных, пролеченных с января 2013 по декабрь 2022 г. В исследование включено 123 родильницы после операции кесарева сечения, которые были разделены на 3 группы: А — с неосложненным течением послеродового эндометрита, $n = 55$; В — с осложненными формами послеродового эндометрита, $n = 48$: В1 — с локальными осложнениями (несостоятельность шва после операции кесарева сечения, параметрит), $n = 29$, В2 — с пельвиоперитомом, $n = 19$; С — с септическими осложнениями после критических акушерских состояний, $n = 20$. Проводилась оценка патогенной микрофлоры полости матки, брюшной полости, определялась степень обсемененности возбудителем и чувствительности к антибактериальным препаратам. Выделенные микроорганизмы идентифицировали с использованием бактериологического анализатора MicroTax (Австрия), Vitek2 Compact (Франция) и с использованием рутинных методов, для определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам использовался диско-диффузионный метод. Проведение расчетов проводилось при помощи пакета лицензионных программ Microsoft Office Excel 2013, Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Сравнение непараметрических качественных данных проводилось при помощи критерия хи-квадрат Пирсона с определением p -значения. **Результаты.** Среди патогенной микрофлоры преобладали *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. faecium*. В 2018–2022 гг. произошло статистически значимое уменьшение высеваемости *S. epidermidis* ($p = 0,016$), *E. faecalis* ($p < 0,001$), *E. faecium* ($p = 0,05$). Наибольшую резистентность *S. epidermidis* проявлял к цефалоспорином (30,16%); *E. faecalis* — к фторхинолонам (33,33%); *E. coli* — к цефалоспорином (65,91%) ингибитор-защищенным пенициллинам (40,91%); *E. faecium* — к аминопенициллинам (64,10%) и фторхинолонам (50,0%); *A. baumannii* — к фторхинолонам, цефалоспорином, карбапенемам (100%) и аминогликозидам (84,2%). При оценке степени контаминации в 60,53% выявлялся высокий титр высеваемых микроорганизмов. В сравнении с неосложненным эндометритом при пельвиоперитоните статистически достоверно чаще высевались *S. epidermidis* ($p < 0,001$), *E. faecium* ($p = 0,01$), *A. baumannii* ($p = 0,02$); при гнойно-септических осложнениях вследствие критических акушерских состояний — *S. epidermidis* ($p < 0,001$), *E. coli* ($p = 0,04$), *E. faecium* ($p = 0,005$), *A. baumannii* ($p < 0,001$), *K. pneumoniae* ($p = 0,04$). **Заключение.** Антибиотикорезистентность патогенных микроорганизмов требует разработки новых технологий органно-системной поддержки и применение методов, обладающих способностью сорбировать микроорганизмы и их токсины в очаге воспаления.

Ключевые слова: патогенная микрофлора, гнойно-септические осложнения, послеродовый период, антибиотикорезистентность, послеродовый эндометрит, пельвиоперитонит, критические акушерские состояния

Для цитирования: Лазарева О. В., Баринов С. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И. Характеристика патогенной микрофлоры при гнойно-септических осложнениях послеродового периода: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (3): 15–24. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-15-24>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, Россия) протокол № 140 от 13.10.2021 г.

Вклад авторов: Лазарева О. В., Баринов С. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И. — разработка концепции и дизайна исследования; Лазарева О. В., Баринов С. В., Тирская Ю. И., Кадцына Т. В., Чуловский Ю. И. — сбор данных; Лазарева О. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л. — анализ и интерпретация результатов; Лазарева О. В., Баринов С. В., Шифман Е. М., Попова Л. Д., Шкабарня Л. Л., Тирская Ю. И. — обзор литературы, проведение ста-

стистического анализа; Лазарева О.В., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Баринев С.В., Шифман Е.М., Попова Л.Д., Шкабарня Л.Л., Тирская Ю.И. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Лазарева Оксана Вячеславовна; e-mail: lazow@mail.ru; ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Россия

Получена: 15.12.2022 / **Получена после доработки:** 10.04.2023 / **Принята к публикации:** 07.05.2023

INTRODUCTION

Despite the development of new medical technologies, one of the main problems of modern obstetrics is associated with a high rate of suppurative septic postpartum complications, which remains the leading cause of maternal mortality [1]. The likelihood of infectious complications arising in the postpartum period is determined by the following factors: nature of pathogenic microflora; general health of the woman; presence of chronic diseases; complications of pregnancy and delivery; amount of blood loss; operative delivery [2]. The massive use of antibiotics and the resistance developed by microorganisms constitute the most important issues with which we have been dealing in recent decades in the treatment of inflammatory complications [3].

The severity of suppurative septic postpartum diseases is determined by the following three main aspects: infection, the body's response to the infection, and organ dysfunction. A wide range of pathogens can cause life-threatening reactions in a large number of organs; hence, suppurative septic complications have diverse clinical manifestations. Physiological, immunological, and mechanical changes during pregnancy make women more susceptible to infections as compared to nonpregnant women, specifically in the postpartum period [4].

Clinical manifestations of suppurative septic postpartum complications can vary from mild to severe forms and do not always correspond to the infection activity, which often leads to late diagnosis and generalization of the process [5]. Following operative delivery, suppurative septic complications have a more severe course as compared to natural childbirth. Recent years have seen a steady increase in the operative delivery rate worldwide, which is associated with the perinatal focus of obstetrics. Despite improvements in the surgical procedure, as well as the use of modern suture materials and antibacterial drugs, the cesarean section remains a complex operation posing an additional risk of postoperative postpartum complications, among which inflammatory processes prevail. The risk of infectious complications arising following a cesarean section is 20 times higher than following natural childbirth [6, 7]. Following a cesarean section, the most common septic complication is endometritis, which, with the infectious process development, can lead to postoperative suture failure, parametritis, pelvic peritonitis, and sepsis [8].

In recent decades, the structure of pathogens responsible for suppurative septic postpartum diseases has changed, which is associated with the selection of microorganisms under the influence of antibiotics. In the "pre-antibiotic" era, *Streptococcus* was replaced by *Staphylococcus aureus* due to the active use of benzylpenicillin. Subsequently, the use of β -lactam antibiotics increased the etiological significance of Gram-negative microorganisms. In most cases, postpar-

tum endometritis develops as a result of exposure to aerobic organisms, both Gram-positive (Group A β -hemolytic *Streptococcus*, coagulase-positive *Staphylococcus aureus*, Group B *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, and *Listeria monocytogenes*), and Gram-negative (*Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella species*, *Proteus species*, *Pseudomonas species*, *Serratia species*, *Gardnerella vaginalis*, and *Bacteroides fragilis*). Less commonly, endometritis develops due to sexually transmitted infections such as *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* [9].

The irrational use of antibiotics in obstetric practice has created conditions for the selection of strains with acquired resistance to antibiotics from several pharmacological groups used to treat obstetric patients with septic complications: amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, piperacillin/tazobactam, and gentamicin. The data of recent years indicate an increase in the etiological significance of the *Enterococcus* genus due to the acquired resistance to cephalosporins [9, 10].

Thus, despite a considerable amount of information on the etiology, as well as clinical and pathogenetic variants, of suppurative septic postpartum complications, this issue requires continuous study and analysis.

The study **aims** to characterize pathogenic microflora isolated in obstetric patients with suppurative septic postpartum complications.

METHODS

Study design

A retrospective cohort study (analysis of medical records) of 123 obstetric patients with suppurative septic postpartum complications was conducted. Anamnestic, clinical, and laboratory data were collected.

Study conditions

The study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2 of the Omsk State Medical University (Ministry of Health of the Russian Federation) and the Department of Gynecology of the Omsk Regional Clinical Hospital. The analysis of complications associated with operative delivery was performed according to the medical records of inpatients (medical history), i.e., obstetric patients with suppurative septic postpartum complications, treated from January 2013 to December 2022.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

Presence of a suppurative septic complication associated with operative delivery, confirmed by clinical and laboratory diagnostic methods within 42 days of delivery.

Exclusion criteria

Active course of specific infectious (tuberculosis; viral hepatitis B and C) and venereal (syphilis; gonorrhea) diseases; malignant tumors; severe extragenital pathology.

Description of the eligibility criteria (diagnostic criteria)

Suppurative septic postpartum complications were diagnosed following the criteria specified in the clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation *Septic Complications in Obstetrics* as of January 10, 2017. As reflected in the medical records, the results of the bacteriological examination of uterine cavity aspirate and abdominal secretion in obstetric patients were entered in the research database.

Selection of group members

According to the analysis of 7204 labor and delivery records of cesarean section patients, a total of 123 obstetric patients were found to develop suppurative septic postpartum complications within 42 days of delivery: endometritis, failure of the postoperative suture, parametritis, and pelvic peritonitis (ICD-10 O86.8 Other Specified Puerperal Infections; O86.0 Infection of Obstetric Surgical Wound). These postpartum infections were grouped to characterize dominant pathogenic microflora associated with different types of complications and to determine its resistance to antibacterial drugs, which should facilitate a targeted rational therapy. On the basis of anamnestic, clinical, laboratory, and instrumental data, the following three groups were formed: Group A — uncomplicated course of postpartum endometritis; Group B — complicated forms of postpartum endometritis: B1 — local complications (suture failure following cesarean section; parametritis), B2 — pelvic peritonitis; Group C — septic complications associated with critical obstetric conditions (massive obstetric bleeding; severe preeclampsia).

Target parameters in the study

Main parameter in the study

The pathogenic microflora of uterine and abdominal cavities in obstetric patients with various forms of suppurative septic complications was characterized on the first day of admission to the hospital, prior to the start of empiric antimicrobial therapy.

Additional parameters in the study

In order to ascertain the etiological significance of microorganisms in the development of postpartum endometritis, the quantitative indicator was determined. The extent of contamination was assessed using the following criteria: low degree — 10^2 – 10^3 CFU/mL; medium — 10^4 CFU/mL; high — 10^5 CFU/mL and higher.

Methods for measuring the target parameters

We analyzed 171 bacteriologic examination results of 123 obstetric patients with various forms of suppurative septic complications. Material from the uterine cavity was collected under aseptic conditions using a sterile single-use aspiration device pre-inserted into the cervical canal, which prevented sample contamination by cervical and vaginal microbiota ($n = 103$). For aspiration, sterile, disposable silicone catheters were used inserted into the cervical canal, which eliminated the possibility of sample contamination by vaginal and cervical microflora. Vacuum aspiration was

performed using a sterile disposable syringe, with material placed in a sterile container with a transport medium. Abdominal material from the wound area was sampled intra-operatively ($n = 68$). In the bacteriological laboratory, the aerobic and microaerophilic flora were isolated via quantitative inoculation on 5% blood agar. Enterobacteriaceae and staphylococci were isolated using Endo agar and egg yolk salt agar, respectively. *Candida* spp. were grown on Sabouraud Agar. Oblate anaerobes were cultured on Schaedler agar supplemented with 5% blood or in a thioglycollate medium. The isolated microorganisms were identified using a MicroTax bacteriological analyzer (Austria; since 2018, Vitek2 Compact, France) and routine methods. The species and genus of microorganisms were determined, as well as the extent of contamination with the pathogen. In order to determine the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs, a disk diffusion method was used as per the recommendations of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Variables (predictors, confounders, and effect modifiers)

The study considered potential risk predictors: anemia; acute and exacerbation of chronic infectious diseases during pregnancy; chorioamnionitis; cesarean section in the setting of vaginitis; long interval between membrane rupture and delivery; increase in the number of repeat cesarean sections; interval between deliveries of less than one year; fetal hypoxia; presence of meconium amniotic fluid.

Statistical procedures

Principles behind sample size determination

The sample size was not determined in advance.

Statistical methods

Mathematical and statistical data processing was performed using licensed Microsoft Office Excel 2013 and Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Nominal indicators are presented in absolute and relative values (%). In order to compare nonparametric nominal data in two independent groups, Pearson's chi-squared test was calculated with p -value determination. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Sampling

Of 7204 women, 1.7% ($n = 123$) developed suppurative septic complications following cesarean section procedures: 44.7% ($n = 55/123$) — postpartum endometritis; 39.0% ($n = 48/123$) — complications of postpartum endometritis (23.6% ($n = 29/123$) — suture failure and parametritis; 15.4% ($n = 19/123$) — pelvic peritonitis); 16.3% ($n = 20/123$) — septic complications following critical obstetric conditions (massive obstetric bleeding; preeclampsia) (Fig.1).

The block diagram of the study design is presented in Fig. 2.

Characteristics of the study sample

The main anamnestic, clinical, and technical factors affecting delivery are presented in Table 1.

Main study results

We analyzed the microflora isolated in patients with suppurative septic postpartum complications in 2013–2022. Comparative analysis results for the periods of 2013–2017 and 2018–2022 are presented in Table 2.

In 2013–2017, *S. epidermidis* dominated the isolated pathogenic microflora, followed by *E. faecalis*, then by *E. coli* and *E. faecium*, whereas in 2018–2022, *S. epidermidis* ranked first, *E. coli* second, and *E. faecalis* third. According to Fig. 3, a statistically significant decrease was observed in 2018–2022 in the isolation rate of *S. epidermidis* ($p = 0.016$) and *E. faecalis* ($p < 0.001$), as well as 2.0 times decrease in *E. faecium*, 1.3 times decrease in *A. baumannii*, and 1.8 times decrease in *C. albicans*. However, an increase was noted in the isolation rate of *E. coli* (1.2 times), *S. haemolyticus* (1.3 times), and *C. amycolatum* (2.2 times).

The analysis of pathogenic microflora resistance to antibacterial drugs yielded the following results. *S. epidermidis* exhibited resistance to cephalosporins (30.16%), clindamycin (22.22%), aminopenicillins (11.11%), and carbapenems (11.11%). *E. faecalis* was found to be insensitive to fluoroquinolones (33.33%), aminopenicillins (6.25%), β -lactamase-resistant penicillins (amoxicillin-clavulanate) (4.17%), and cephalosporins (4.17%). *E. coli* was found to be resistant to cephalosporins (65.91%), β -lactamase-resistant penicillins (amoxicillin-clavulanate) (40.91%), aminoglycosides (27.23%), penicillins (18.18%), fluoroquinolones (15.91%), and carbapenems (2.27%). *E. faecium* was found to be resis-

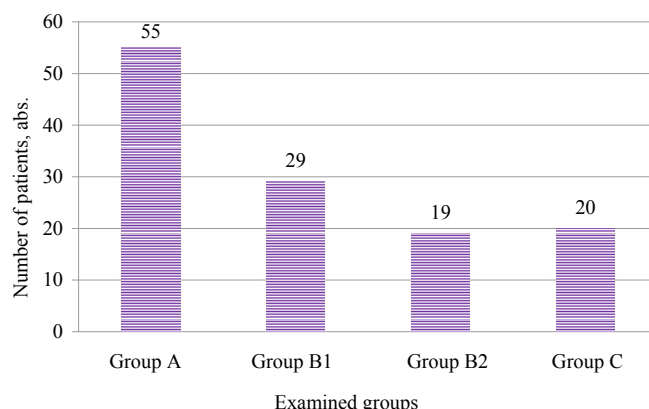


Fig. 1. Structure of suppurative septic postpartum complications following a cesarean section.

Note: The figure was created by the authors.

Рис. 1. Структура гнойно-септических послеродовых осложнений после операции кесарева сечения.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

tant to aminopenicillins (64.10%), fluoroquinolones (50.0%), carbapenems (20.51%), vancomycin (7.69%), and β -lactamase-resistant penicillins (amoxicillin-clavulanate) (5.13%). *A. baumannii* exhibited resistance to fluoroquinolones, cephalosporins, and carbapenems in 100% of cases and to aminoglycosides in 84.2% of cases.

An analysis of pathogenic microflora isolated in various forms of septic complications is presented in Table 3.

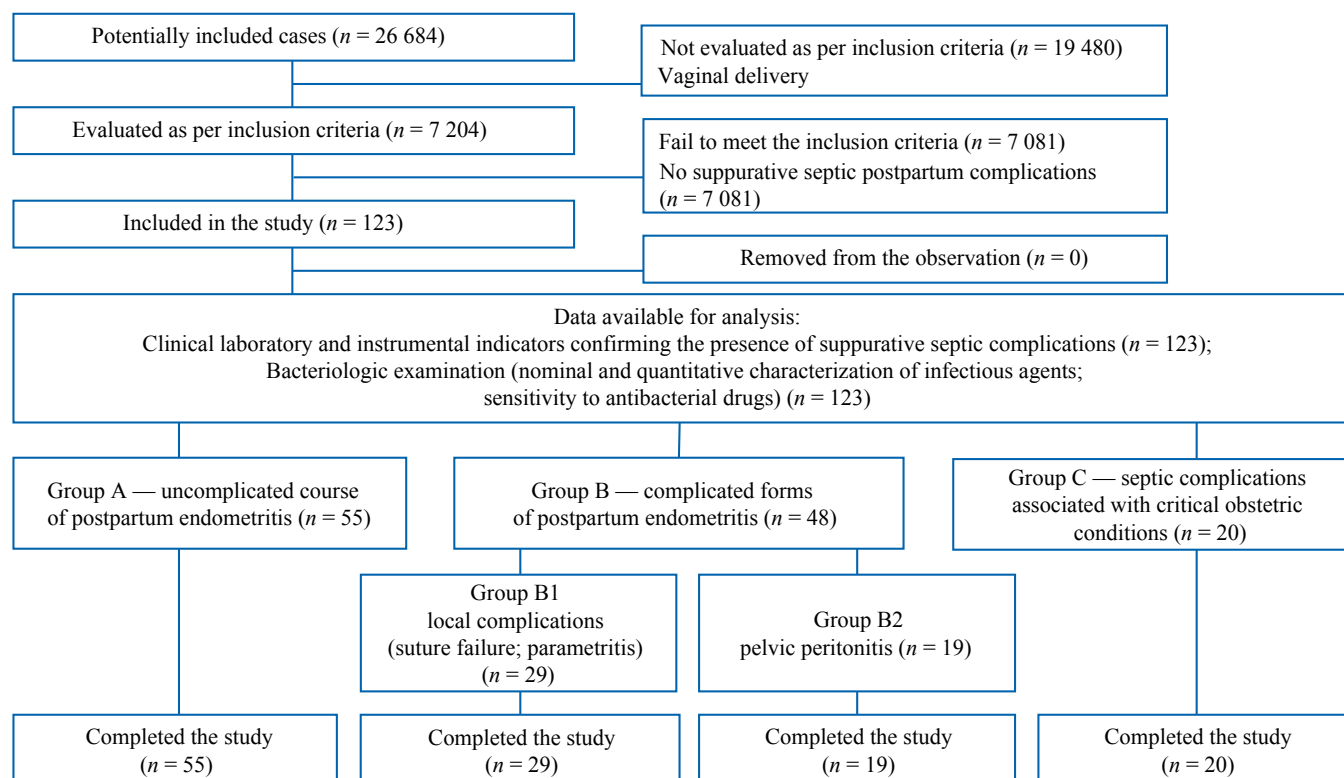


Fig. 2. Block diagram of the study design.

Note: The block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations).

Рис. 2. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Table 1. Characteristics of patients included in the study (n; %)

Таблица 1. Характеристика пациенток, включенных в исследование (n; %)

Parameters	SSC following a cesarean section, n = 123	No SSC following a cesarean section, n = 7204	p^* $p < 0.05$
Average age (years)	28±4.8	27±3.6	—
Gestational age (weeks)	35±2.1	38±1.6	—
Gestational age of <35 weeks	31 (25.2)	360 (4.9)	<0.001*
BMI	29.5±2.1	27±1.7	—
Previous cesarean delivery	25 (20.3)	920 (12.8)	0.02*
History of abortions	37 (30.1)	2140 (29.7)	0.99
Chronic somatic and gynecologic pathology			
Chronic extragenital infectious diseases	81 (65.8)	4234 (58.8)	0.14
Chronic anemia	56 (45.5)	867 (12.0)	0.25
Gynecological diseases	35 (28.5)	2875 (39.9)	0.01*
Course of pregnancy			
Threatened miscarriage	38 (30.9)	2154 (29.9)	0.89
Placental disorders	18 (14.6)	1453 (20.2)	0.16
Anemia of pregnancy	92 (74.8)	4105 (56.9)	<0.001*
Preeclampsia	34 (27.6)	923 (12.8)	<0.001*
Acute respiratory infections	87 (70.7)	5870 (81.5)	0.004*
Vaginitides	97 (78.9)	6457 (89.6)	<0.001*
Gestational diabetes	5 (4.1)	231 (3.2)	0.78
Chorioamnionitis	6 (4.9)	121 (1.7)	0.02*
Caesarean section is performed			
For emergency indications	102 (82.9)	3457 (47.9)	<0.001*
As an elective surgery	21 (17.1)	3747 (52.1)	<0.001*
Indications for a caesarean section			
Fetal distress	39 (31.7)	2032 (28.2)	0.45
Labor abnormalities	18 (14.6)	957 (13.3)	0.76
Clinically contracted pelvis	11 (8.9)	832 (11.5)	0.45
Preeclampsia	19 (15.4)	634 (8.8)	0.02*
Placental abruption	15 (12.2)	284 (3.9)	<0.001*
Placenta previa	4 (3.3)	654 (9.1)	0.04*
Uterine scar	16 (13.0)	1811 (25.1)	0.003*
Specifics of the procedure			
Duration (min.)	79±23	38±18	—
Blood Loss (mL)	860±320	540±120	—
Blood transfusion	46 (37.4)	760 (10.5)	<0.001*

Notes: The table was compiled by the authors; * — statistically significant difference between groups ($p < 0.05$); Abbreviations: BMI — body mass index; SSC — suppurative septic complications;

Примечания: таблица составлена авторами; * — статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$). Сокращения: ИМТ — индекс массы тела; ГСО — гнойно-септические осложнения.

Table 2. Results of bacteriological examination in patients with suppurative septic postpartum complications
 Таблица 2. Результаты бактериологического исследования пациенток с гнойно-септическими осложнениями послеродового периода

Verified pathogens	2013–2017, <i>n</i> = 65		2018–2022, <i>n</i> = 58		chi-squared test	Level of signifi- cance <i>p</i>
	abs.	%	abs.	%		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>n</i> = 63	40	61.54	23	39.66	5.87	0.016*
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>n</i> = 48	35	53.85	13	22.41	12.77	<0.001*
<i>Escherichia coli</i> , <i>n</i> = 48	23	35.38	25	43.10	0.77	0.38
<i>Enterococcus faecium</i> , <i>n</i> = 39	20	30.77	9	15.51	3.96	0.05*
<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>n</i> = 15	9	13.85	6	10.34	0.35	0.55
<i>Candida albicans</i> , <i>n</i> = 9	6	9.23	3	5.17	0.74	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>n</i> = 15	9	13.85	6	10.34	0.35	0.55
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>n</i> = 11	5	7.69	6	10.34	0.26	0.61
<i>Corynebacterium amycolatum</i> , <i>n</i> = 6	2	3.08	4	6.90	0.96	0.33
<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>n</i> = 2	2	3.08	–	–	1.81	0.18
<i>Streptococcus anginosus</i> , <i>n</i> = 2	2	3.08	–	–	1.81	0.18
<i>Staphylococcus warneri</i> , <i>n</i> = 3	2	3.08	1	1.72	0.24	0.63
<i>Pantoea agglomerans</i> , <i>n</i> = 1	1	1.54	–	–	0.90	0.34
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>n</i> = 1	1	1.54	–	–	0.90	0.34

Notes: The table was compiled by the authors; * — statistically significant difference between groups ($p < 0.05$).

Примечания: таблица составлена авторами; * — статистически значимая разница между группами ($p < 0,05$).

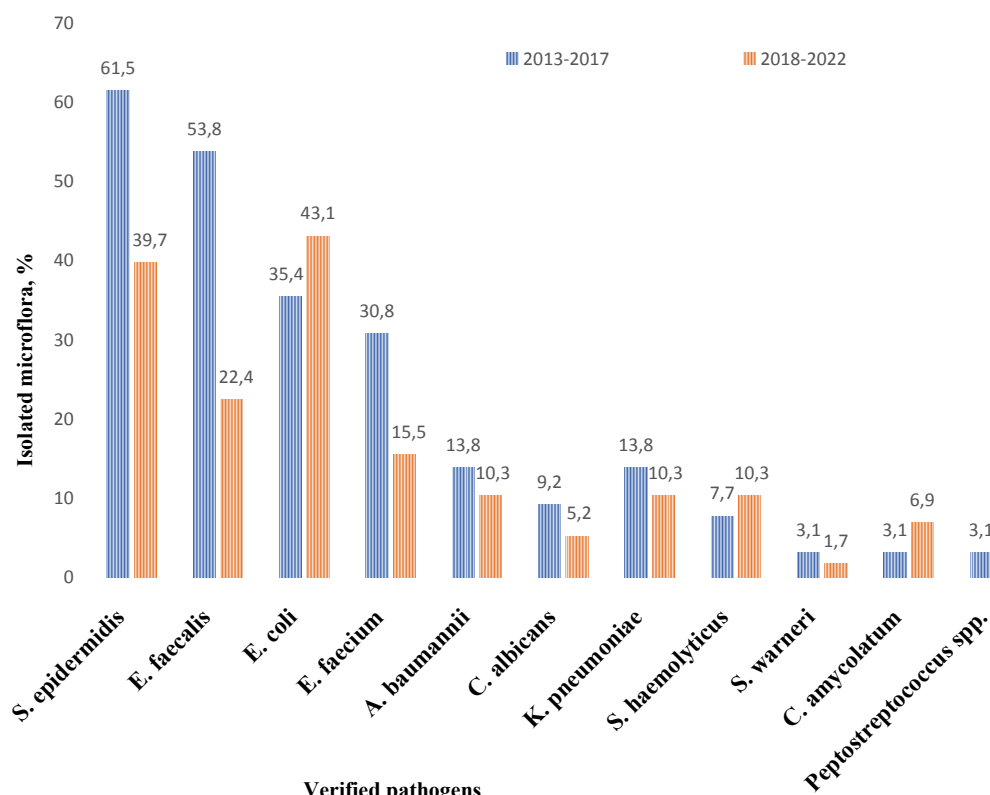


Fig. 3. Comparative analysis of pathogenic microflora for 2013–2017 and 2018–2022.

Note: The figure was created by the authors.

Рис. 3. Сравнительный анализ патогенной микрофлоры за 2013–2017 и 2018–2022 гг.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Таблица 3. Результаты бактериологического исследования родильниц при различных формах гнойно-септических осложнений послеродового периода

Table 3. Results of bacteriological examination in obstetric patients with various forms of suppurative septic postpartum complications

Verified pathogens	Group A, <i>n</i> = 55 %	Group B1, <i>n</i> = 29 %	Group B2, <i>n</i> = 19 %	chi-squared test, <i>p</i> ^{A-B2} value	Group C, <i>n</i> = 20 %	chi-squared test, <i>p</i> ^{A-C} value
<i>S. epidermidis</i>	25.45	75.86	68.42	<0.001*	70.00	<0.001
<i>E. faecalis</i>	32.73	58.62	36.84	0.74	30.00	0.82
<i>E. coli</i>	34.55	55.17	57.90	0.07	10.00	0.04*
<i>E. faecium</i>	10.91	62.07	36.84	0.01*	40.00	0.005*
<i>A. baumannii</i>	1.82	17.24	15.90	0.02*	30.00	<0.001*
<i>C. albicans</i>	3.64	1.82	15.90	0.07	15.00	0.08
<i>K. pneumoniae</i>	7.27	6.90	21.05	0.09	25.00	0.04*
<i>S. haemolyticus</i>	10.91	10.34	—	0.13	10.00	0.91
<i>P. agglomerans</i>	—	—	—	—	5.00	0.09
<i>C. amycolatum</i>	7.27	6.90	—	0.23	—	0.22
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	—	—	10.53	0.01*	—	—
<i>S. anginosus</i>	1.82	1.82	—	0.55	—	0.54
<i>S. warneri</i>	1.82	6.90	—	0.55	—	0.54
<i>P. aeruginosa</i>	—	—	—	—	5.00	0.09

Notes: The table was compiled by the authors; *p*^{A-B2} — *p*-value between Groups A and B2; *p*^{A-C} — *p*-value between Groups A and C;

* — statistically significant difference between groups (*p* < 0.05).

Примечания: таблица составлена авторами, *p*^{A-B2} — значение критерия *p* между группой A и B2; *p*^{A-C} — значение критерия *p* между группой A и B2; * — статистически значимая разница между группами (*p* < 0,05).

Table 3 indicates a statistically significantly higher isolation rate of *S. epidermidis*, *E. faecium*, and *A. baumannii* in the setting of pelvic peritonitis as compared to uncomplicated endometritis. In the case of septic complications arising due to critical obstetric conditions, the isolation rate is higher for *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. faecium*, *A. baumannii*, and *K. pneumoniae*.

Additional study parameters

When assessing the extent of contamination, a high titer of microorganisms was found in 60.53% of cases, an average titer in 11.84%, and a low titer in 27.63% of cases.

DISCUSSION

Main findings of the study

This study conducted to provide a qualitative and nominal characterization of pathogenic microflora causing various forms of suppurative septic postpartum complications, as well as to estimate its sensitivity to the main types of antibacterial drugs used in clinical practice, will improve the treatment of obstetric patients with this pathology by enabling a choice of adequate therapy as early as at diagnosis, prior to bacteriological examination, and expand the search for new treatment methods affecting pathogenic microflora in the area of infection.

Research limitations

The limitation of the retrospective study is associated with a certain “bias” of documentation. Also, this is a study using a small number of patients, which may affect the final results.

Interpretation of the study results

The study showed that in the pathogenic microflora causing suppurative septic postpartum complications, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, and *E. faecium* predominate. In 2018–2022, a change in the pathogen occurred, with *E. coli* taking second place instead of *E. faecalis*. These microorganisms have held leading positions for the last 5–7 years, as confirmed by several studies [10, 11, 12, 13]. Their activation is attributed to a decrease in the body’s immune responsiveness during pregnancy, childbirth, and surgical intervention [14, 15].

We assume that the statistically significant decrease in the isolation rate of *S. epidermidis* (*p* = 0.016), *E. faecalis* (*p* < 0.001), and *E. faecium* (*p* = 0.05) in 2018–2022 is associated with the widespread use of β-lactamase-resistant penicillins (amoxicillin-clavulanate) and carbapenems for the treatment of obstetric patients with suppurative septic postpartum complications, to which pathogens still have low resistance. However, medicine faces a serious problem related to the biological resistance of bacteria to antibiotics, necessitating the search for new methods affecting the area of infection [13, 16, 17]. The microbial agent analysis according to the type of suppurative septic complication showed that *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, and *E. faecium* predominate, irrespective of the complication. Literature data indicate a key role of Gram-positive bacteria in the development of obstetric peritonitis, as well as associations of Gram-positive and Gram-negative microflora in a significant proportion of female patients [18, 19, 20, 21], which is confirmed by this study. When analyzing the extent of contamination with the microflora, over half of the obstetric

patients we examined (60.53%) were found to have a high titer. The extent of contamination depends on the obstetric patient's health status, the characteristics of microorganisms, and their virulence, which enables the differentiation of pathogens from contaminating microorganisms [22]. Under current conditions, an increase is observed in the rate of complications caused by Gram-negative non-fermentative bacteria (*P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp.), which cause sepsis in intensive care unit patients [23]. In this study, *P. aeruginosa* was found only in women with septic complications due to critical obstetric conditions (5.00%). In the examined obstetric patients, the isolation rate of *A. baumannii* was 8.7 times higher in the case of pelvic peritonitis ($p = 0.02$). In the case of complications due to critical obstetric complications, it was 16.5 times higher ($p < 0.001$) as compared to uncomplicated endometritis. An *A. baumannii* infection can lead to a fatal outcome from a toxic shock syndrome and multiple organ failure [11]. An extremely unfavorable phenomenon is pan-resistance, i.e., resistance to all antibacterial drugs recommended for therapy [24, 25]. First of all, this applies to *A. baumannii* which has an extremely high ability to express genes that implement resistance mechanisms, as shown in this study. Of particular interest here is the

isolation rate of *K. pneumoniae*, which was 2.9 times higher in patients with obstetric peritonitis and 3.4 times higher following critical obstetric conditions as compared to uncomplicated endometritis. The presence of these microorganisms is often accompanied by severe septic complications.

The irrational use of antibiotics in clinical practice constitutes the main condition for the emergence of multidrug-resistant bacteria or even bacteria completely resistant to any drugs, the so-called ESKAPE superbugs [9, 26].

CONCLUSION

Over the past decade, specific pathogens (specifically *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. coli*, and *E. faecium*) have been shown to play a key role in the etiology and development of suppurative septic postpartum diseases. The irrational use of antibiotics in medicine creates conditions for the emergence of multidrug resistance. This calls for the introduction of new organ-system support technologies, appropriate infection control, and the development of new methods, including the widespread use of formed carbon sorbents with various modifiers capable of sorbing microorganisms and their toxins in the area of inflammation.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ivannikov N.Yu., Mitichkin A.E., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Dobrokhotova Yu.E. Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 7: 58–69 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-58-69
Иванников Н.Ю., Митичкин А.Е., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Доброхотова Ю.Э. Современные подходы в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; 7: 58–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-58-69
2. Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J. Perinat. Med*. 2018; 46(3): 271–278. DOI: 10.1515/jpm-2016-0389
3. Contro E., Jauniaux E. Puerperal sepsis: what has changed since Semmelweis's time. *BJOG*. 2017; 124(6): 936. DOI: 10.1111/1471-0528.14377
4. Bonet M., Nogueira Pileggi V., Rijken M.J., Coomarasamy A., Lissauer D., Souza J.P., Gülmezoglu A.M. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reprod. Health*. 2017; 14(1): 67. DOI: 10.1186/s12978-017-0321-6
5. Woodd S.L., Montoya A., Barreix M., Pi L., Calvert C., Rehman A.M., Chou D., Campbell O.M.R. Incidence of maternal peripartum infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019; 16(12): e1002984. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002984
6. Singh N., Sethi A. Endometritis — Diagnosis, Treatment and its impact on fertility — A Scoping Review. *JBRA Assist. Reprod*. 2022; 26(3): 538–546. DOI: 10.5935/1518-0557.20220015
7. Shi M., Chen L., Ma X., Wu B. The risk factors and nursing countermeasures of sepsis after cesarean section: a retrospective analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1): 696. DOI: 10.1186/s12884-022-04982-8
8. Zeng S., Liu X., Liu D., Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *J. Reprod. Immunol*. 2022; 152: 103637. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103637
9. Zhilinkova N.G. Modern ideas about puerperal infections due to antibacterial resistance: the stent and the end of the antibiotic era. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(3): 70–75 (In Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13010
Жилинкова Н.Г. Современные представления о пuerпeральных инфекциях в связи с антибактериальной резистентностью и завершением эры антибиотиков. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019; 7(3): 70–75. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13010
10. Abu Shqara R., Bussidan S., Glikman D., Rechnitzer H., Lowenstein L., Frank Wolf M. Clinical implications of uterine cultures obtained during urgent caesarean section. *Aust. N Z J Obstet. Gynaecol*. 2022. DOI: 10.1111/ajo.13630
11. Zejnullahu V.A., Isjanovska R., Sejfiya Z., Zejnullahu V.A. Surgical site infections after cesarean sections at the University Clinical Center of Kosovo: rates, microbiological profile and risk factors. *BMC Infect. Dis*. 2019; 19(1): 752. DOI: 10.1186/s12879-019-4383-7
12. Li L., Cui H. The risk factors and care measures of surgical site infection after cesarean section in China: a retrospective analysis. *BMC Surg*. 2021; 21(1): 248. DOI: 10.1186/s12893-021-01154-x
13. Ahmed S., Kawaguchiya M., Ghosh S., Paul S.K., Urushibara N., Mahmud C., Nahar K., Hossain M.A., Kobayashi N. Drug resistance and molecular epidemiology of aerobic bacteria isolated from puerperal infections in Bangladesh. *Microb. Drug. Resist*. 2015; 21(3): 297–306. DOI: 10.1089/mdr.2014.0219
14. Sáez-López E., Guiral E., Fernández-Orth D., Villanueva S., Goncé A., López M., Teixidó I., Pericot A., Figueras F., Palacio M., Cobo T., Bosch J., Soto S.M. Vaginal versus Obstetric Infection Escherichia coli Isolates among Pregnant Women: Antimicrobial Resistance and Genetic Virulence Profile. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146531. DOI: 10.1371/journal.pone.0146531
15. Malmir M., Boroojerdi N.A., Masoumi S.Z., Parsa P. Factors Affecting Postpartum Infection: A Systematic Review. *Infect. Disord. Drug. Targets*. 2022; 22(3): e291121198367. DOI: 10.2174/1871526521666211129100519
16. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Plante L.A., Pacheco L.D., Louis J.M. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2019; 220(4): B2–B10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.01.216
17. Faure K., Dessein R., Vanderstichele S., Subtil D. Endométrites du post-partum. RPC infections génitales hautes CNGOF et SPILF [Post-partum endometritis: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol*. 2019; 47(5): 442–450. French. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.03.013
18. Barinov S.V., Lazareva O.V., Medyanikova I.V., Tirskaia Yu.I., Kadtsyna T.V., Leont'eva N.N., Shkabarnya L.L., Chulovskiy Yu.I., Gritsyuk M.N. On the issue of performing organ-preserving operations for postpartum endometritis after cesarean section. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 10: 67–75 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.10.76-84
Баринов С.В., Лазарева О.В., Медяникова И.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Леонтьева Н.Н., Шкабарня Л.Л., Чуловский Ю.И., Грищук М.Н. К вопросу о выполнении органосохраняющих операций при послеродовом эндометрите после операции кесарева сечения. *Акушерство и гинекология*. 2021; 10: 67–75. DOI: 10.18565/aig.2021.10.76-84
19. Phillips C., Walsh E. Group A Streptococcal Infection During Pregnancy and the Postpartum Period. *Nurs. Womens. Health*. 2020; 24(1): 13–23. DOI: 10.1016/j.nwh.2019.11.006
20. Getaneh T., Negesse A., Dessie G. Prevalence of surgical site infection and its associated factors after cesarean section in Ethiopia: systematic

- review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020; 20(1): 311. DOI: 10.1186/s12884-020-03005-8
21. Pavoković D., Cerovac A., Ljuga D., Habek D. Post-Cesarean Peritonitis Caused by Hysterorrhaphy Dehiscence with Puerperal Acute Abdomen Syndrome. *Z. Geburtshilfe. Neonatol.* 2020; 224(6): 374–376. DOI: 10.1055/a-1203-0983
 22. Smirnova S.S., Egorov I.A., Golubkova A.A. Purulent-septic infections in puerperas. Part 2. Clinical and pathogenetic characteristics of nosological forms, etiology and antibiotic resistance (literature review). *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022; 99(2): 244–259. DOI: 10.36233/0372-9311-227
 - Смирнова С.С., Егоров И.А., Голубкова А.А. Гнойно-септические инфекции у родильниц. Часть 2. Клинико-патогенетическая характеристика нозологических форм, этиология и антибиотикорезистентность (обзор литературы). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(2): 244–259. DOI: 10.36233/0372-9311-227
 23. Bitew Kifilie A., Dagnew M., Tegenie B., Yeshitela B., Howe R., Abate E. Bacterial Profile, Antibacterial Resistance Pattern, and Associated Factors from Women Attending Postnatal Health Service at University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia. *Int. J. Microbiol.* 2018; 2018: 3165391. DOI: 10.1155/2018/3165391
 24. Gelfand B.R., Rudnov V.A., Galstyan G.M., Gelfand E.B., Zabolotskikh I.B., Zolotukhin K.N., Kulabukhov V.V., Lebedinskiy K.M., Levit A.L., Nekhaev I.V., Nikolenko A.V., Protsenko D.N., Shchegolev A.V., Yaroshetskiy A.I. Sepsis: terminology, pathogenesis, clinical diagnostic conception. *Voprosy Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2017; 16(1): 64–72 (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-64-72
 - Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Галстян Г.М., Гельфанд Е.Б., Заболотских И.Б., Золотухин К.Н., Кулабухов В.В., Лебединский К.М., Левит А.Л., Нехаев И.В., Николенько А.В., Проценко Д.Н., Щеголев А.В., Ярошецкий А.И. Сепсис: терминология, патогенез, клинико-диагностическая концепция. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16(1): 64–72. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-64-72
 25. Igwemadu G.T., Eleje G.U., Eno E.E., Akunaeziri U.A., Afolabi F.A., Alao A.I., Ochima O. Single-dose versus multiple-dose antibiotics prophylaxis for preventing caesarean section postpartum infections: A randomized controlled trial. *Womens Health (Lond)*. 2022; 18: 17455057221101071. DOI: 10.1177/17455057221101071
 26. Moulton L.J., Lachiewicz M., Liu X., Goje O. Endomyometritis after cesarean delivery in the era of antibiotic prophylaxis: incidence and risk factors. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 31(9): 1214–1219. DOI: 10.1080/14767058.2017.1312330

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Oksana V. Lazareva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Лазарева Оксана Вячеславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0895-4066>

Sergey V. Barinov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Баринов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0357-7097>

Efim M. Shifman — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Шифман Ефим Мунович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

<https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>

Larisa D. Popova — Head of the Bacteriological Laboratory, Omsk Regional Clinical Hospital.

Попова Лариса Дмитриевна — заведующая бактериологической лабораторией бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0001-9962-737X>

Lyudmila L. Shkabarnya — Head of the Department of Gynecology, Omsk Regional Clinical Hospital.

Шкабарня Людмила Леонидовна — заведующая гинекологическим отделением бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0001-6080-1828>

Yulia I. Tirkaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Тирская Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5365-7119>

Tatyana V. Kadtsyna — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Кадцына Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0348-5985>

Yury I. Chulovsky — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Чуловский Юрий Игоревич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4806-6880>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>

УДК: 616.61: 616-06-053.2

© Н.И. Ахмеджанова, И.А. Ахмеджанов, З.А. Исмаилова, Г.Н. Гаппарова



ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ РЕНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19: ОБСЕРВАЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.И. Ахмеджанова¹, И.А. Ахмеджанов¹, З.А. Исмаилова², Г.Н. Гаппарова¹

¹Самаркандский государственный медицинский университет, ул. Амира Темура, д. 18, г. Самарканд, 100400, Республика Узбекистан

²Ташкентская Медицинская академия, Ургенчский филиал, ул. Ал-Хоразмий, д. 28, г. Ургенч, 220100, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время нефрология борется с проблемой увеличения числа детей с острыми ренальными нарушениями, развившимися на фоне инфекционных заболеваний, в том числе после острой инфекции COVID-19, в структуре которых по частоте одно из первых мест занимает пиелонефрит. Недостаточность специфических признаков и явных клинических симптомов, их правильная интерпретация становятся причиной того, что острая ренальная патология на фоне COVID-19 впервые определяется в период стабильного ухудшения функционального состояния почек. Определение механизмов развития осложнений может оказаться сложной задачей из-за отсутствия в настоящее время точного неинвазивного диагностического теста и способствовать формированию необратимого повреждения функционального состояния почек. **Цель исследования** — определить и оценить особенности функционального состояния почек у детей с острым пиелонефритом, развившимся на фоне COVID-19. **Методы.** Проведено обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование 65 детей с острым пиелонефритом. Также в исследование в качестве группы контроля были включены 20 здоровых детей, которые наблюдались в рамках профмедосмотров. Больные наблюдались на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, в отделении нефрологии. Лабораторный этап исследования выполнен на базе клинко-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и лаборатории клиники «Иннова» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Период проведения исследования: с января 2021 по декабрь 2022 года. Подбор участников в группы был осуществлен до начала лечения на основании наличия COVID-19 в анамнезе. Таким образом, были сформированы две группы: в 1-ю группу вошли 30 детей с острым пиелонефритом без наличия в анамнезе COVID-19, а во 2-ю группу — 35 больных с острым пиелонефритом на фоне COVID-19. Исследовано функциональное состояние почек на основании изучения функционирования гломерул, проксимальных и дистальных канальцев. Исследованы показатели «мочевыводящего синдрома», определяли лейкоцитурию нейтрофильного генеза, микрогематурию, протеинурию, бактериурию. Полученные данные лабораторных исследований обработаны методом вариационной статистики и приведены в международной системе единиц СИ. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США). **Результаты.** Ренальные функции снижаются в остром периоде за счет снижения концентрационной функции и функции дистального канальца, более значимое поражение которых установлено у пациентов 2-й группы. В основе выявленных нарушений лежат воспалительные изменения ренальной ткани из-за токсического действия коронавирусной инфекции. Срок заболевания COVID-19 в анамнезе от даты поступления составил от 3 недель до 2 месяцев. Нарушения функции почек у детей, перенесших COVID-19, проявлялись вне зависимости от их клинического полиморфизма, из-за нарушения тубулярных структур (обратного всасывания, ацидо-аммиониогенеза, осмотического концентрирования), а также из-за поражения клубочковой фильтрации. Для больных острым пиелонефритом на фоне COVID-19 было характерно статистически достоверное уменьшение ацидогенеза ($p = 0,001$). **Заключение.** Требуется применение мониторинга ренальных функций у детей с респираторными симптомами COVID-19 для ранней диагностики и лечения в случае поражения почек. Для определения скрытой почечной патологии больным с изолированным мочевым синдромом в острый период необходим длительный контроль.

Ключевые слова: COVID-19, острый пиелонефрит, функциональное состояние почек

Для цитирования: Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гаппарова Г.Н. Оценка функционального состояния почек при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 25–33. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Ахмеджанова Н.И. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом Самаркандского государственного медицинского университета (ул. А. Тимура, д. 18, г. Самарканд, Республика Узбекистан), протокол № 7 от 22 января 2021 г. Все законные представители пациентов, вошедших в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Ахмеджанова Н. И., Ахмеджанов И. А., Исмаилова З. А., Гаппарова Г. Н. — разработка концепции и дизайна исследования; Ахмеджанов И. А., Исмаилова З. А., Гаппарова Г. Н. — сбор данных; Ахмеджанова Н. И., Ахмеджанов И. А., Исмаилова З. А. — анализ и интерпретация результатов; Ахмеджанова Н. И. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Ахмеджанова Н. И., Ахмеджанов И. А. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Исмаилова З. А., Гаппарова Г. Н. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна; e-mail: n_ismailovna@mail.ru; ул. Хаитова, д. 33а, г. Самарканд.

Получена: 15.12.2022/ Получена после доработки: 10.04.2023/ Принята к публикации: 11.05.2023

EVALUATION OF KIDNEY FUNCTIONING IN CHILDREN WITH RENAL COMPLICATIONS DURING COVID-19 PANDEMIC: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL COHORT CLINICAL STUDY

Nargiza I. Axmedjanova¹, Ismail A. Axmedjanov¹, Ziyoda A. Ismailova², Guli N. Gapparova¹

¹Samarkand State Medical University, Amir Temur str., 18, Samarkand, 100400, Uzbekistan

²Tashkent Medical Academy, Urgench branch, al-Khwarizmi str., 28, Urgench, 220100, Uzbekistan

ABSTRACT

Background. An increase in a quantity of children with acute renal insufficiency associated with infectious diseases, including COVID-19 is a growing problem in nephrology. Such insufficiency is often expressed in pyelonephritis. Due to a lack of specific signs or obvious clinical symptoms and their correct interpretation, acute renal insufficiency against the background of COVID-19 is first identified in the period of steady worsening of the kidney functioning. An accurate non-invasive diagnostic test is yet to be fully developed, therefore, determination of the mechanisms of complications is considered to be challenging and can contribute to the formation of irreversible renal injury. **Objective** — to determine and evaluate characteristics of the renal status in children with acute pyelonephritis against the background of COVID-19. **Methods.** A retrospective observational cohort clinical study of 65 children with acute pyelonephritis was carried out. The study also included a control group of 20 healthy children, who were observed during routine health checkup. The patients were observed at the Nephrology Unit, Samarkand Regional Pediatric Multidisciplinary Medical Center, Uzbekistan. Laboratory examination was carried out on the basis of Clinical Diagnostic Laboratory, Samarkand Regional Pediatric Multidisciplinary Medical Center, Uzbekistan, and Laboratory of Innova Clinic, Uzbekistan. The study was conducted from January 2021 to December 2022 and involved participants with the history of COVID-19 before treatment. Thus, two cohorts were formed: group 1 comprised 30 children with acute pyelonephritis and without a history of COVID-19; group 2 consisted of 35 patients with acute pyelonephritis against the background of COVID-19. In order to evaluate the renal status, examination of the glomeruli, proximal and distal tubules was carried out. The study included investigation of “urinary syndrome” indicators — leukocyturia of neutrophil origin, microhematuria, proteinuria, and bacteriuria. The obtained laboratory data were analyzed using variance and given in SI System — the International System of Units. The calculations were carried out using StatPlus 7 (AnalystSoft Inc., USA). **Results.** Renal function is decreased in an acute period due to reduced functionality of concentration and distal tubule, which were more significantly affected in group 2. Inflammatory changes in the renal tissue due to the toxic effects of coronavirus infection underlie the abnormalities detected. The history of COVID-19 is reckoned from the date of admission and ranges from 3 weeks to 2 months. Renal insufficiency in children with COVID-19 history is manifested irrespective of their clinical polymorphism, due to impairment of its tubular structures (reabsorption, acidogenesis and ammoniogenesis, osmotic concentration) and glomerular filtration. A statistically significant reduction in acidogenesis ($p = 0.001$) was recorded in patients with acute COVID-associated pyelonephritis. **Conclusion.** Children with COVID-19 respiratory symptoms require monitoring their renal functions for early diagnosis and treatment. Long-term monitoring of patients with isolated urinary syndrome in the acute period is needed to detect the underlying renal disease.

Keywords: COVID-19, acute pyelonephritis, renal status

For citation: Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A., Gapparova G.N. Evaluation of Kidney Functioning in Children with Renal Complications During COVID-19 Pandemic: A Retrospective Observational Cohort Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 25–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33>

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: one of the authors — N.I. Axmedjanova, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Samarkand State Medical University (Amir Temur str., 18, Samarkand, Uzbekistan), Minutes No. 7 of January 22, 2021. Written informed voluntary consent was obtained from all legal representatives of the patients.

Author contributions: Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A., Gapparova G.N. — research concept and design; Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A., Gapparova G.N. — data collection; Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A., Ismailova Z.A. — analysis and interpretation of results; Axmedjanova N.I. — literature review, statistical analysis; Axmedjanova N.I., Axmedjanov I.A. — drafting the manuscript and preparing its final — version; Ismailova Z.A., Gapparova G.N. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed

responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Nargiza I. Axmedjanova; e-mail: n_ismailovna@mail.ru; Khaitova str., 33a, Samarkand.

Received: 15.12.2022/ **Received after revision:** 10.04.2023/ **Accepted:** 11.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время нефрология борется с проблемой увеличения числа детей с острыми ренальными нарушениями, развившимися на фоне инфекционных заболеваний [1–5]. В структуре почечной патологии у детей по частоте первое место занимает пиелонефрит [6].

Некоторые сообщения об инфекции COVID-19 у детей уже имеются в связи с эпидемией в Китае в 2019 г. Недавний обзор 45 научных работ показал, что дети до настоящего времени составляли 1–5% диагностированных случаев COVID-19, причем большинство из них протекает бессимптомно, а 10% обычно имеют более легкую форму заболевания, чем у взрослых, а летальные исходы редки [7–14].

Недостаточность специфических признаков, явных клинических симптомов и не всегда правильная интерпретация мочевого синдрома и биохимических параметров крови становятся причиной того, что острая ренальная патология на фоне COVID-19 впервые определяется в период стабильного ухудшения функционального состояния почек, к сожалению, уже необратимого [9, 10, 15].

Предпринимается все больше усилий для выяснения конкретных механизмов внутренней почечной патофизиологии после острой инфекции COVID-19 [12]. Определение этих механизмов может оказаться сложной задачей из-за этических ограничений, связанных с проведением рутинной биопсии почки у детей, а также из-за отсутствия в настоящее время точного неинвазивного диагностического теста [4, 5].

Некоторые данные подчеркивают важность наблюдения за функцией почек у всех госпитализированных детей с COVID-19, одновременно избегая факторов, усугубляющих повреждение почек, таких как гиповолемия и использование нефротоксичных препаратов [13].

В Великобритании примерно половина госпитализированных детей с COVID-19 имеют признаки почечной дисфункции и более четверти соответствуют диагностическим критериям острого пиелонефрита (ОП). Из пациентов с острым повреждением почек 40% относились к наиболее тяжелой категории (т.е. уровень креатинина в сыворотке в 3 раза превышал норму) [7]. Диагностика, клиническое течение и лечение этих пациентов были схожи с таковыми у взрослых, хотя только 0,6% детей имели критическое состояние. Высокая распространенность тяжелой формы заболевания (около 50%) наблюдалась у младенцев.

Принимая во внимание имеющиеся на сегодня данные, можно предположить, что снижение резистентности к данной патологии у детей объясняется меньшей иммунной дисфункцией и незрелостью рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые являются местами связывания с вирусом SARS-CoV-2 [8].

Цель исследования — определить и оценить особенности функционального состояния почек у детей с острым пиелонефритом, развившимся на фоне COVID-19.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование 65 детей с острым пиелонефритом. Также в исследование в качестве группы контроля были включены 20 здоровых детей, которые наблюдались в рамках профмедосмотров.

Условия проведения исследования

Больные наблюдались на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самаркандский областной детский многопрофильный медицинский центр» (СОДММЦ) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (МЗРУз), в отделении нефрологии. Лабораторный этап исследования выполнен на базе клинико-диагностической лаборатории СОДММЦ и лаборатории клиники «Иннова» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Период проведения исследования: с января 2021 по декабрь 2022 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерии включения в исследование для здоровых детей: добровольное информированное согласие родителей больного, возраст исследуемых детей от 4 до 18 лет, отсутствие соматических патологий в течение последних трех месяцев, состояние психического здоровья на момент обследования.

Критерии включения в исследование для основных групп: возраст исследуемых детей от 4 до 18 лет, верифицированный диагноз «острый пиелонефрит», наличие добровольного информированного согласия в письменном виде.

Критерии исключения

Возраст старше 18 или младше 4 лет; наличие острых или хронических болезней в фазе обострения, не относящихся к исследуемым нозологическим формам (например, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, ВИЧ-инфекция и прочее); неврологические и психические расстройства; неконтролируемый прием лекарственных препаратов, отказ родителей больного от включения в исследование.

Критерии исключения

Отказ родителей от дальнейшего наблюдения, отказ от прохождения реабилитационно-противорецидивного этапа лечения, за 30 дней до начала лечения использование иммуноактивных средств, отсутствие основного диагноза (ОП). **Описание критериев соответствия (диагностические критерии)**

Отбор испытуемых лиц включал установление диагноза «острый пиелонефрит» на основании

клинико-лабораторной диагностики в соответствии с клиническими рекомендациями¹. Клиническую основу ОП у детей в изучаемой группе составила лихорадка фебрильного характера (в сочетании с симптомами интоксикации). Эти проявления сочетались с нарушением ритма мочеиспускания (императивные позывы, паллакиурия, редкие микции), эквивалентами болезненного мочеиспускания.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы осуществился до начала лечения на основании определения наличия COVID-19 в анамнезе. Таким образом были сформированы две группы: в 1-ю группу вошли 30 детей с ОП без наличия в анамнезе COVID-19, а во 2-ю группу — 35 больных с ОП на фоне COVID-19. Параллельно была набрана контрольная группа ($n = 20$) здоровых детей, которые наблюдались в рамках профмедосмотров.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Исследовано функциональное состояние почек на основании изучения функционирования гломерул, проксимальных и дистальных канальцев. В плазме крови определяли содержание креатинина, на основании которого вычисляли скорость клубочковой фильтрации. Состояние проксимальных канальцев определяли по уровню суточной протеинурии и осмотического концентрирования мочи. Функциональное состояние дистальных канальцев оценивалось по уровню экскреции титрационных кислот и аммиака в моче, которые, исходя из анализа литературных данных, нам представлялись наиболее перспективными маркерами для лабораторной оценки состояния ренальных функций у больных с ОП.

Исследованы показатели «мочевого синдрома», определяли лейкоцитурию нейтрофильного генеза, микрогематурию, протеинурию, бактериурию.

Дополнительные показатели исследования

Определение чувствительности микроорганизмов к различным химиопрепаратам проводили согласно методическим указаниям «Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков» (утверждены Инструктивно-методическими указаниями № 3).

Методы измерения целевых показателей

Общеклинические: анамнез, осмотр, анализы крови и мочи, инструментальные: экскреторная урография, УЗИ почек, нефросцинтиграфия, измерение артериального давления, биохимические: креатинин крови и мочи, ПЦР, бактериологические: посев мочи на микрофлору и чувствительность к антибиотикам.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающими факторами, способными самостоятельно влиять на уровень определяемых показателей в сыворотке или плазме крови, прежде всего являются заболевания соматического профиля (ревматическая лихорадка), органические поражения соединительной ткани. Данные фак-

торы были нивелированы на этапе формирования выборок за счет внесения их в состав критериев невключения. Также косвенным свидетельством отсутствия заметного влияния органических поражений соединительной ткани системы может быть низкий уровень классических периферических маркеров поражения соединительной ткани (показатели ревмапробы).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Полученные данные лабораторных исследований обработаны методом вариационной статистики и приведены в международной системе единиц СИ (Г. Липперт, 1980). Статистическую значимость полученных результатов оценивали параметрическими критериями Стьюдента — Фишера с вычислением средних показателей (M), среднеквадратического отклонения (SD), ошибки средней арифметической величины (m). Соответствие нормальному закону в выборках устанавливали с помощью критерия Шапиро — Уилка. По таблице критерия Стьюдента определялась вероятность (p) возможной ошибки. При этом результат считался статистически достоверным при $p < 0,05$. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристики выборки (групп) исследования

Для проведения исследования были сформированы две группы. В основную группу (2-я группа) были включены 35 пациентов с ОП с наличием в анамнезе COVID-19, все больные были доведены до конца наблюдения. Срок заболевания COVID-19 в анамнезе от даты поступления составил от 3 недель до 2 месяцев. Параллельно была набрана группа сравнения (1-я группа, $n = 30$), которую составили пациенты, не имевшие в анамнезе COVID-19. Контрольную группу ($n = 20$) составили здоровые дети. Исследуемые дети, включенные в сравнительную, основную и контрольную группы, были сопоставимы по возрасту: в 1-й группе средний возраст ($M \pm SD$) был равен $12,13 \pm 4,33$ года; во 2-й группе — $11,35 \pm 4,25$ года; в группе контроля — $11,65 \pm 4,33$ года.

Однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимого различия средних значений возраста среди пациентов трех сравниваемых групп ($p = 0,776$).

Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Основные результаты исследования

Исследование ренальных функций показало, что в остром периоде за счет снижения концентрационной функции снижаются и функции дистального канальца, более значимое поражение которых установлено у пациентов 2 группы. В основе выявленных наруше-

¹ Союз педиатров России; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. *Инфекции мочевыводящих путей. Клинические рекомендации*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.: 2021. Available: <https://diseases.medelement.com/disease/инфекция-мочевыводящих-путей-у-детей-кр-рф-2021/17052?ysclid=1hub05nlmr810450281>

ний лежат воспалительные изменения ренальной ткани из-за токсического действия коронавирусной инфекции (табл. 1).

Гломерулярная фильтрация в активной стадии болезни у детей с ОП без наличия COVID-19 оставалась сохранной, тогда как у детей с ОП на фоне COVID-19 отмечено снижение СКФ, что мы связываем с патогенетическим воздействием токсинов вирусной инфекции.

Показатели протеинурии в группе 2 с больными ОП, перенесшими COVID-19, превышали как показатели в контрольной группе, так и в группе больных ОП без COVID-19 (табл. 2).

Выявили нарушение функции осмотического концентрирования мочи (по пробе Зимницкого и в одноразовых порциях) на высоте воспаления дистальных канальцев больных ОП, которое указывало на нарушение ацидогенетической функции (табл. 3).

У больных 2 группы наблюдалось нарушение суммарной функции почек больных ОП, тогда как у детей 1 группы данная функция отличалась отсутствием нарушений (рис. 2).

Отмечено выраженное снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев в обеих группах, но больше было характерно для больных с ОП развившимся на фоне COVID-19. Несмотря на нормальные показатели аминокислот в крови ($6,5 \pm 0,61$ мг/%), уровень аминокислотурии у всех больных был максимальным.

Отмечено, что реакция мочи оставалась в пределах нормы, тогда как уровень титруемых кислот и аммиака значительно снижался, что указывало на большее повреждение выделения водородных ионов в проксимальных тубулах и сохранности его в дистальных, что было наиболее выраженным у больных 2-й группы (табл. 3).

Оставалось в пределах нормы адаптационное свойство тубул к концентрированию и разведению, потому что разница между минимальной и максимальной плотностью мочи была равна 6 и 8 единицам.

Таблица 1. Средние значения ($M \pm SD$) показателей гломерулярной фильтрации больных ОП в группах сравнения.

Table 1. Mean values ($M \pm SD$) of glomerular filtration in acute pyelonephritis (AP) patients in comparison groups

Показатель	Группы сравнения		
	Контроль (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	98,40 ± 17,85	88,66 ± 21,19 $P_{\text{контроль}} = 0,097$	54,90 ± 11,51 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} < 0,001^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$
Креатинин сыворотки, мг/л	0,88 ± 0,36	0,90 ± 0,42 $P_{\text{контроль}} = 0,860$	1,53 ± 0,31 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} < 0,001^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$

Примечания: таблица составлена авторами; $P_{\text{контроль}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для контрольной группы, $P_{\text{группа 1}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для группы 1, $P_{\text{дисперсионный}}$ — уровень значимости различий средних для всех групп, * — статистически значимые различия.

Notes: compiled by the authors; $P_{\text{контроль}}$ — significance of differences between group mean and control group mean, $P_{\text{группа 1}}$ — significance of differences between group mean and group 1 mean, $P_{\text{дисперсионный}}$ — significance of differences between group mean and all groups mean, * — statistically significant differences.



Рисунок 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Статистически значимо не отличалось pH мочи у пациентов обеих групп, но было более щелочным у больных с ОП (табл. 3).

Более выраженное нарушение выделения титруемых кислот определили у пациентов с ОП на фоне COVID-19 по сравнению с больными без его наличия. Показатели аммониегенеза имели тенденцию к снижению у детей обеих групп, но были более выраженными у детей 2-й группы.

Таблица 2. Средние значения ($M \pm SD$) показателя функционального состояния проксимальных канальцев больных ОП в группах сравнения

Table 2. Mean values of ($M \pm SD$) of proximal tubule function of AP patients in comparison groups

Показатель	Группы сравнения		
	Контроль (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)
Протеинурия, мг/л	50,56 $\pm$ 5,16	387,14 $\pm$ 38,49 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$	779,14 $\pm$ 46,95 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} < 0,001^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$

Примечания: таблица составлена авторами; $P_{\text{контроль}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для контрольной группы, $P_{\text{группа 1}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для группы 1, $P_{\text{дисперсионный}}$ — уровень значимости различий средних для всех групп, * — статистически значимые различия.

Notes: compiled by the authors; $P_{\text{контроль}}$ — significance of differences between group mean and control group mean, $P_{\text{группа 1}}$ — significance of differences between group mean and group 1 mean, $P_{\text{дисперсионный}}$ — significance of differences between group mean and all groups mean, * — statistically significant differences.

Таблица 3. Средние значения ($M \pm SD$) — показателей функционального состояния дистальных канальцев больных ОП в группах сравнения

Table 3. Mean values of ($M \pm SD$) of distal tubule function of AP patients in comparison groups

Показатель	Группы сравнения		
	Контроль (n = 20)	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 35)
Относительный удельный вес мочи (разовая порция), г/л	1020,3 $\pm$ 13,5	1011,2 $\pm$ 12,8 $P_{\text{контроль}} = 0,020^*$	1003,4 $\pm$ 11,7 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,012^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$
Относительный удельный вес мочи (пр. Зимницкого) Min, г/л Max, г/л	1017,9 $\pm$ 10,3 1023,4 $\pm$ 9,4	1010,3 $\pm$ 16,4 $P_{\text{контроль}} = 0,049^*$ 1016,7 $\pm$ 13,1 $P_{\text{контроль}} = 0,047^*$	1002,6 $\pm$ 17,7 $P_{\text{контроль}} = 0,009^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,023^*$ 1010,7 $\pm$ 14,2 $P_{\text{контроль}} = 0,009^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,048^*$
рН мочи	5,76 $\pm$ 0,94	6,12 $\pm$ 1,13 $P_{\text{контроль}} = 0,247$	6,18 $\pm$ 0,75 $P_{\text{контроль}} = 0,074$ $P_{\text{группа 1}} = 0,792$ $P_{\text{дисперсионный}} = 0,264$
Экскреция титруемых кислот (ммоль/24)	51,33 $\pm$ 5,95	17,89 $\pm$ 6,95 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$	15,31 $\pm$ 1,91 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,039^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$
Экскреция аммиака (ммоль/24)	46,8 $\pm$ 1,2	25,23 $\pm$ 10,95 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$	20,20 $\pm$ 7,09 $P_{\text{контроль}} < 0,001^*$ $P_{\text{группа 1}} = 0,048^*$ $P_{\text{дисперсионный}} < 0,001^*$

Примечания: таблица составлена авторами; $P_{\text{контроль}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для контрольной группы, $P_{\text{группа 1}}$ — уровень значимости различий средних для группы от средних для группы 1, $P_{\text{дисперсионный}}$ — уровень значимости различий средних для всех групп, * — статистически значимые различия.

Notes: compiled by the authors; $P_{\text{контроль}}$ — significance of differences between group mean and control group mean, $P_{\text{группа 1}}$ — significance of differences between group mean and group 1 mean, $P_{\text{дисперсионный}}$ — significance of differences between group mean and all groups mean, * — statistically significant differences.

При исследовании мочевого синдрома определили лейкоцитурию нейтрофильного генеза (20–28 и более клеток в п/з соответственно, из них нейтрофилов более 50%), микрогематурию (до 10–16 эритроцитов в п/з). Лейкоцитурия была наиболее заметна по накопительной пробе: мини-

мальное количество клеток составляло 3750 и 6480 в 1 мл, а максимальное — 50 400 и 8970. Протеинурия не превышала 0,18 и 0,76 г/л в одноразовой порции и 567,0 мг/24 часа, а также не более 954 мг/24 часа. Незначительная эритроцитурия — от 860 и 1250 до 1620 и 2300 клеток в 1 мл

(1243,75 ± 125,33). У всех обследованных детей определена положительная бактериурия.

Дополнительные результаты исследования

По результатам определения чувствительности микроорганизмов к различным химиопрепаратам в ходе исследования зафиксирована высокая чувствительность к цефотаксиму и цефтриаксону.

Цефотаксим (цефалоспорины III поколения) обладает высокой активностью в отношении грамотрицательной флоры (кишечная палочка, клебсиелла, протей), менее чувствительны к нему стафилококки. Для цефотаксима характерны благоприятные фармакокинетические свойства и хорошее проникновение в ткани; хорошие фармакокинетические свойства: высокая биодоступность и длительный период полужизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У больных, перенесших COVID-19, наблюдался высокий процент тубулоинтерстициальных поражений почек (острый пиелонефрит — 49%). У 100% больных ОП на фоне COVID-19 и у 40% детей с ОП без наличия в анамнезе COVID-19 (различие долей в группах статистически значимо по точному критерию Фишера, $P < 0,05$) отмечена третья степень активности воспалительного процесса.

Нарушения функции почек у детей, перенесших COVID-19, проявлялись вне зависимости от их клинического полиморфизма, из-за нарушения тубулярных структур почки (обратного всасывания, ацидо-амmoniогенеза, осмотического концентрирования), а также из-за поражения клубочковой фильтрации. Для больных острым пиелонефритом на фоне COVID-19 было характерно статистически значимое уменьшение ацидогенеза ($p < 0,001$).

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение исследования с большим объемом выборки, большей продолжительностью и возможным разделением основной группы на подгруппы в зависимости от длительности и активности COVID-19.

Интерпретация результатов исследования

У детей с ОП на фоне COVID-19 происходит снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что является результатом патогенетического воздействия токсинов вирусной инфекции. Инфекция SARS-CoV-2 имеет тенденцию поражать почки при тяжелом течении болезни, что проявляется снижением СКФ до 49,59 мл/мин/1,73 м² по сравнению с не тяжелым (113 мл/мин/1,73 м²). Снижение резистентности к данной патологии у детей объясняется меньшей иммунной дисфункцией и незрелостью рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые являются местами связывания SARS-CoV-2 [8, 9]. Патофизиология дисфункции почек у пациентов с COVID-19 недавно была предположена как вторичная по отношению к перекрестному взаимодействию

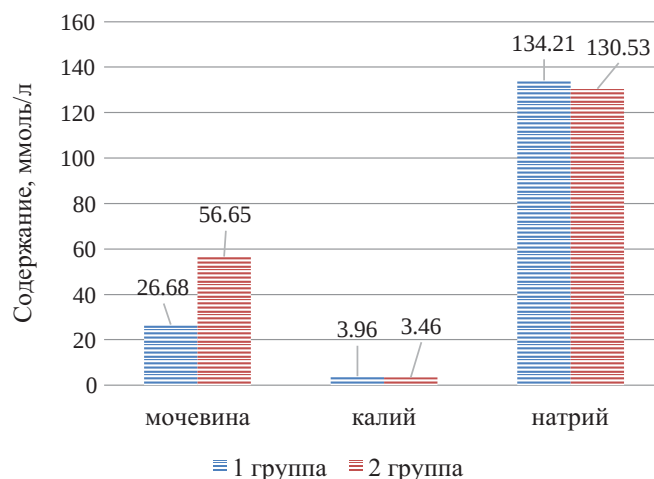


Рис 2. Значения показателей суммарной функции почек больных ОП в сравниваемых группах.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Values of total kidney function of AP patients in comparison groups.

Note: performed by the authors.

органов, системным эффектам и прямому тубулогломерулярному повреждению [14, 16, 17].

Выраженное снижение реабсорбционной функции проксимальных канальцев частично связано с обезвоживанием, которое является вторичным из-за снижения потребления жидкости, рвоты, диареи и чрезмерного использования мочегонных средств для поддержания легких «сухими». Все это предрасполагает к нарушению уровня аминоацидурии [18, 19]. Увеличение суточной протеинурии непосредственно связано с системным побочным эффектом вируса, подтвержденным гистопатологическими результатами, что вирус SARS-CoV-2 может непосредственно поражать проксимальные канальцы, что подтверждает значимое поражение функции проксимальных канальцев [20, 21].

Нарушение функции осмотического концентрирования мочи и суммарной функции почек на высоте воспаления происходит из-за нарушения ацидогенетической функции, которая является результатом взаимодействия между различными органами — интенсивной вентилиацией при тяжелой гипоксемии, что связано с изменением функции почек как компонентом перекрестного взаимодействия органов [22, 23].

Снижение уровня титруемых кислот и аммиака на фоне неизменной реакции мочи указывает на большее повреждение выделения водородных ионов в проксимальных тубулах и сохранность ее в дистальных, что было связано с гемодинамической нестабильностью (в дополнение к проблемам вентилиации может включать кардиомиопатию или миокардит), усугубляемой агрессивным замещением объема, положительным балансом жидкости и коинфекцией бактериальными патогенами с последующим осложнением воспалительного процесса в почечной ткани [24].

Наиболее высокий уровень лейкоцитурii нейтрофильного генеза, микрогематурии у детей с наличием

COVID-19 в анамнезе объясняется более выраженным воспалением почек, повышенной проницаемостью сосудов, потерей жидкости, внутрибрюшной гипертензией, гиповолемией и является ведущим патобиохимическим механизмом формирования мочевого синдрома [25].

Также полученные данные подтверждают, что даже после полноценного реабилитационного курса после COVID-19 сохраняется высокий риск формирования ОП, обусловленный относительно высокой вирулентностью коронавирусной инфекции, который указывает на тропизм почечной ткани, особенно у тех, у кого поражено более двух систем органов. Вирусная нагрузка обнаруживается во всех отделах почек с очевидным сродством к клубочкам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kellum J.A., Romagnani P., Ashuntantang G., Ronco C., Zarbock A., Anders H.J. Acute kidney injury. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2021; 7(1): 52. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z
- Cleto-Yamane T.L., Gomes C.L.R., Suassuna J.H.R., Nogueira P.K. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *J. Bras. Nefrol*. 2019; 41(2): 275–283. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0127
- Pleniceanu O., Twig G., Tzur D., Sherman G., Afek A., Erlich T., Keinan-Boker L., Skorecki K., Vivante A., Calderon-Margalit R. Acute pyelonephritis in children and the risk of end-stage kidney disease. *J. Nephrol*. 2021; 34(5): 1757–1765. DOI: 10.1007/s40620-020-00841-x
- Millner R., Becknell B. Urinary Tract Infections. *Pediatr. Clin. North Am*. 2019; 66(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.08.002
- Sigurjonsdottir V.K., Chaturvedi S., Mammen C., Sutherland S.M. Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is there cause for alarm? *Pediatr. Nephrol*. 2018; 33(11): 2047–2055. DOI: 10.1007/s00467-017-3870-6
- Uber A.M., Sutherland S.M. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr. Nephrol*. 2020; 35(2): 213–220. DOI: 10.1007/s00467-018-4128-7
- Basu R.K., Bjornstad E.C., Gist K.M., Starr M., Khandhar P., Chanchlani R., Krallman K.A., Zappitelli M., Askenazi D., Goldstein S.L.; SPARC Investigators. Acute kidney injury in critically ill children and young adults with suspected SARS-CoV2 infection. *Pediatr. Res*. 2022; 91(7): 1787–1796. DOI: 10.1038/s41390-021-01667-4
- May R.M., Cassol C., Hannoudi A., Larsen C.P., Lerma E.V., Haun R.S., Braga J.R., Hassen S.I., Wilson J., VanBeek C., Vankalakunti M., Barum L., Walker P.D., Bourne T.D., Messias N.C., Ambruzs J.M., Boils C.L., Sharma S.S., Cossey L.N., Baxi P.V., Palmer M., Zuckerman J.E., Walavalkar V., Urisman A., Gallan A.J., Al-Rabadi L.F., Rodby R., Luyckx V., Espino G., Santhana-Krishnan S., Alper B., Lam S.G., Hannoudi G.N., Matthew D., Belz M., Singer G., Kunaparaju S., Price D., Chawla S., Rondla C., Abdalla M.A., Britton M.L., Paul S., Ranjit U., Bichu P., Williamson S.R., Sharma Y., Gaspert A., Grosse P., Meyer I., Vasudev B., El Kassem M., Velez J.C.Q., Caza T.N. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in Coronavirus 2019 Disease (COVID-19). *Kidney Int*. 2021; 100(6): 1303–1315. DOI: 10.1016/j.kint.2021.07.015
- Wu H.H.L., Shenoy M., Kalra P.A., Chinnadurai R. Intrinsic Kidney Pathology Following COVID-19 Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2021; 9(1): 3. DOI: 10.3390/children9010003
- Mittal A., Nadig P., Singh K. Renal manifestations of COVID 19 in children. *J. Family. Med. Prim. Care*. 2022; 11(6): 2302–2310. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc.1777_21
- Смирнова Н.Н., Галкина О.В., Новикова В.П., Прокопьева Н.Э. Современные биомаркеры повреждения почек в педиатрии. *Нефрология*. 2019; 23(4): 112–118. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
- Smirnova N.N., Galkina O.V., Novikova V.P., Prokopyeva N.E. Modern biomarkers of renal damage in pediatrics. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019; 23(4): 112–118 (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-112-118
- Киселева А. В., Лескова А. В., Скворцов В. В. Патология почек у пациентов с COVID-19. *Лечащий Врач*. 2022; 9 (25): 19–23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003
- Kiseleva A. V., Leskova A. V., Skvortsov V. V. Kidney pathology in COVID-19 patients. *Lechaschi Vrach*. 2022; 9 (25): 19–23. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.003
- Basiratnia M., Derakhshan D., Yeganeh B.S., Derakhshan A. Acute necrotizing glomerulonephritis associated with COVID-19 infection: report of two pediatric cases. *Pediatr. Nephrol*. 2021; 36(4): 1019–1023. DOI: 10.1007/s00467-021-04944-w
- Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P., Garcia-Pouton N., Chumbita M., Fernandez-Pittol M., Pitart C., Inciarte A., Bodro M., Morata L., Ambrosioni J., Grafia I., Meira F., Macaya I., Cardozo C., Casals C., Tellez A., Castro P., Marco F., García F., Mensa J., Martínez J.A., Soriano A.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect*. 2021; 27(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
- Stewart D.J., Hartley J.C., Johnson M., Marks S.D., du Pré P., Stojanovic J. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2020; 4(8): e28–e29. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30178-4
- Larkins N.G., Teixeira-Pinto A., Craig J.C. A narrative review of proteinuria and albuminuria as clinical biomarkers in children. *J. Paediatr. Child Health*. 2019; 55(2): 136–142. DOI: 10.1111/jpc.14293
- Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20(8): 453–454. DOI: 10.1038/s41577-020-0367-5
- Robbins-Juarez S.Y., Qian L., King K.L., Stevens J.S., Husain S.A., Radhakrishnan J., Mohan S. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep*. 2020; 5(8): 1149–1160. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.06.013
- Kang S.H., Kim S.W., Kim A.Y., Cho K.H., Park J.W., Do J.Y. Association between Chronic Kidney Disease or Acute Kidney Injury and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. *J. Korean Med. Sci*. 2020; 35(50): e434. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e434
- Shen Q., Wang M., Che R., Li Q., Zhou J., Wang F., Shen Y., Ding J., Huang S., Yap H.K., Warady B.A., Xu H., Zhang A.; Chinese Society of Pediatric Nephrology and Chinese Medical Doctor Association of Pediatric Nephrology. Consensus recommendations for the care of children receiving chronic dialysis in association with the COVID-19 epidemic. *Pediatr. Nephrol*. 2020; 35(7): 1351–1357. DOI: 10.1007/s00467-020-04555-x
- Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat. Rev. Nephrol*. 2020; 16(6): 308–310. DOI: 10.1038/s41581-020-0284-7
- Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1): 219–227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003
- Widiasta A., Sribudiani Y., Nugrahapraja H., Hilanto D., Sekarwana N., Rachmadi D. Potential role of ACE2-related microRNAs in COVID-19-associated nephropathy. *Noncoding RNA Res*. 2020; 5(4): 153–166. DOI: 10.1016/j.ncrna.2020.09.001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Требуется применение мониторинга ренальных функций у детей с респираторными симптомами COVID-19 для ранней диагностики и лечения в случае их поражения. Для определения скрытой почечной патологии больным с изолированным мочевым синдромом в острый период необходим длительный контроль.

Мы провели оценку состояния «мочевого синдрома» у детей с острым пиелонефритом и определили более выраженные нарушения всех лабораторных показателей у детей, имевших в анамнезе COVID-19. Следовательно, эти параметры меняются по-разному в зависимости от этиологического фактора болезни.

24. Xiao G., Hu H., Wu F., Sha T., Zeng Z., Huang Q., Li H., Han J., Song W., Chen Z., Cai S. [Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2021; 41(2): 157–163. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.02.01
25. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y., Guo Q., Sun X., Zhao D., Shen J., Zhang H., Liu H., Xia H., Tang J., Zhang K., Gong S. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой педиатрии № 2 государственного образовательного учреждения высшего образования «Самаркандский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of Pediatrics Department No. 2, Samarkand State Medical University, Uzbekistan

<https://orcid.org/0009-0009-1606-4512>

Ахмеджанов Исмаил Ахмеджанович — доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии № 2 государственного образовательного учреждения высшего образования «Самаркандский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Ismail A. Axmedjanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Pediatric Surgery No. 2, Samarkand State Medical University, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0000-0002-9477-1636>

Исмаилова Зиёда Актамовна — ассистент кафедры педиатрии и высшего сестринского дела государственного образовательного учреждения высшего образования «Ургенчский филиал Ташкентский медицинский академии» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Ziyoda A. Ismailova — Assistant, Department of Pediatrics and Higher Nursing, Tashkent Medical Academy, Urgench branch, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0009-0000-5021-2800>

Гаппарова Гули Нурмуниновна — ассистент кафедры общей гигиены и экологии государственного образовательного учреждения высшего образования «Самаркандский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Guli N. Gapparova — Assistant, Department of General Hygiene and Ecology, Samarkand State Medical University, Uzbekistan.

<https://orcid.org/0009-0008-5765-0588>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43>

УДК: 616.314.17-008.1: 612.017.1



© Н.И. Быкова, С.В. Сирак, А.А. Овсянникова, А.В. Арутюнов, А.Р. Романенко, Е.С. Сирак, В.А. Григорян, Ю.В. Вережкина, З.К. Шаманова

ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ И ОСТЕОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.И. Быкова¹, С.В. Сирак^{2,3}, А.А. Овсянникова¹, А.В. Арутюнов¹, А.Р. Романенко², Е.С. Сирак¹, В.А. Григорян², Ю.В. Вережкина¹, З.К. Шаманова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

³ Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное объединение «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий», ул. Узорная, д. 12, г. Ставрополь, 355021, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Значительная распространенность хронического генерализованного пародонтита, тяжесть течения, увеличение количества осложненных форм и кратковременные ремиссии обуславливают постоянный поиск новых методов и средств его лечения. При выборе наиболее эффективных методов терапии врачи все чаще отдают предпочтение комплексному воздействию на основные патогенетические звенья заболевания, при этом зачастую упускают из вида собственные защитные силы организма, особенно в части фармакотерапевтической поддержки и укрепления иммунитета. В настоящем исследовании представлены результаты изучения клинической эффективности лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием разработанного комплекса терапии, включающего иммуномодулирующий препарат и остеотропные препараты. **Цель исследования** — изучить клиническую эффективность лечения хронического генерализованного пародонтита с использованием разработанного комплекса терапии, включающего иммуномодулирующий и остеотропный компоненты. **Методы.** Проведено проспективное когортное исследование у 154 больных с пародонтитом различной степени тяжести в возрасте от 20 до 75 лет. Обследование больных проводилось на кафедре стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, в условиях специализированных стоматологических клиник «ДентоПром» (г. Краснодар) и «Денталайф» (г. Ставрополь) по стандартной схеме. Сроки проведения исследования — 24 месяца. Больные были разделены на основную группу — 118 человек и контрольную — 36 человек. Комплексный план лечения, назначаемый всем больным, включал в себя: обучение рациональной гигиене полости рта, индивидуальную и профессиональную гигиену полости рта, местные противовоспалительные средства, вектор-терапию, открытый кюретаж, лоскутные операции, рациональное шинирующее протезирование (при необходимости). Разработанный комплекс терапии включал использование иммуномодулятора «Гепон» (ООО «Имафарма», Россия), глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия. Все больные основной и контрольной групп дополнительно ранжированы на подгруппы в зависимости от тяжести диагностированного пародонтита: легкой (1-я подгруппа), средней (2-я подгруппа) и тяжелой (3-я подгруппа) степени. Основной опорной точкой исследования явилось установление эффективности проводимой терапии, определяемой по степени ликвидации воспалительного процесса и увеличению периода ремиссии заболевания. Целевыми показателями стали индексы оценки состояния пародонта и индексы гигиенического состояния полости рта, которые характеризуют наличие и степень воспаления. Анализ и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Excel (Microsoft, США). **Результаты.** Анализируя полученные данные, следует отметить, что непосредственные клинические результаты комплексной терапии как у пациентов основной группы, так и у пациентов контрольной группы оказались примерно идентичными. Полученные спустя месяц после лечения данные свидетельствуют о том, что дополнительное назначение остеотропного комплекса больным хроническим генерализованным пародонтитом способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса в десневых тканях и обеспечивало стойкий результат лечения. **Заключение.** Внедрение разработанного комплекса клинических и гигиенических мероприятий способствовало ликвидации воспалительного процесса в десневых тканях у всех исследуемых, получавших иммуномодулирующую и остеотропную терапию.

Ключевые слова: пародонтит, метаболизм, иммуномодулятор, воспаление, лечение

Для цитирования: Быкова Н.И., Сирак С.В., Овсянникова А.А., Арутюнов А.В., Романенко А.Р., Сирак Е.С., Григорян В.А., Вережкина Ю.В., Шаманова З.К. Индексная оценка клинической эффективности иммуномодулирующей и остеотропной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (3): 34–43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской помощи при проведении исследования.

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Сирак С. В. является заместителем главного редактора журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено решением этического комитета общества с ограниченной ответственностью «Научно-производственное объединение «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий»» (ул. Узорная, д. 12, г. Ставрополь, 355021, Россия), протокол № 11 от 02.11.2022 г.

Вклад авторов: Быкова Н. И., Сирак С. В., Овсянникова А. А., Арутюнов А. В., Романенко А. Р., Сирак Е. С., Григорян В. А., Веревкина Ю. В., Шаманова З. К. — разработка концепции и дизайна исследования; Сирак Е. С., Андреев А. А., Григорян В. А., Веревкина Ю. В., Шаманова З. К. — сбор данных; Быкова Н. И., Сирак С. В., Овсянникова А. А., Арутюнов А. В. — анализ и интерпретация результатов; Сирак С. В., Сирак Е. С. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Сирак С. В., Сирак Е. С., Григорян В. А., Веревкина Ю. В. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Быкова Н. И., Овсянникова А. А., Арутюнов А. В., Романенко А. Р., Шаманова З. К. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Овсянникова Анастасия Александровна; e-mail: ase4ek1986@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

Получена: 01.12.2022/ **Получена после доработки:** 03.04.2023/ **Принята к публикации:** 05.05.2023

INDEX EVALUATION OF CLINICAL EFFICACY OF IMMUNOMODULATORY AND OSTEOTROPIC THERAPY FOR CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS OF VARYING SEVERITY: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Natalya I. Bykova¹, Sergey V. Sirak^{2,3}, Anastasiya A. Ovsyannikova¹, Armenak V. Arutyunov¹, Alina R. Romanenko², Ekaterina S. Sirak¹, Viktoriya A. Grigoryan², Yuliya V. Verevkina¹, Zukhra K. Shamanova¹

¹Kuban State Medical University, Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Stavropol State Medical University, Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

³Institute of Experimental Medicine and New Educational Technologies, Uzornaya str., 12, Stavropol, 355021, Russia

ABSTRACT

Background. The significant prevalence of chronic generalized periodontitis, the severity of its course, the increase in the number of complicated forms and short-term remissions cause a constant search for new methods and means of its treatment. When choosing the most effective methods of therapy, specialists mostly prefer a complex effect on the main pathogenetic links of the disease, while often losing sight of the body's own defenses, especially in terms of pharmacotherapeutic support and immunity strengthening. This study presents the results of a study of the clinical efficacy of the treatment of chronic generalized periodontitis by means of the developed therapy complex, including the use of immunomodulatory and osteotropic drugs. **Objective** — to study clinical efficacy of the developed complex immunomodulatory and osteotropic treatment for chronic generalized periodontitis. **Methods.** A prospective cohort study was conducted in 154 patients aged 20 to 75 with periodontitis of varying severity. Conventional examination of patients was carried out in specialized dental clinics DentoPoma (Krasnodar) and Dentalife (Stavropol) based at the Dentistry Department, Stavropol State Medical University (Russia). The study period was 24 months. The patients were divided into a main group of 118 participants and a control group of 36 participants. The comprehensive treatment plan, prescribed to all patients, included proper oral hygiene education, individual and professional dental hygiene, topical anti-inflammatory agents, Vector therapy, open flap debridement, flap surgery, relevant splinting prosthetics (if necessary). The authors developed a comprehensive therapy, which included administration of the immunomodulatory agent Hepon (Immapharma Company, Russia), glucosamine hydrochloride and chondroitin sulfate sodium. All patients of the main and control groups were additionally ranked into subgroups depending on the severity of diagnosed periodontitis: slight (subgroup 1), moderate (subgroup 2) and severe (subgroup 3). The major focus of the study was to establish efficacy of the developed therapy which was defined by the degree of resolution of the inflammatory process and increase in the period of remission. Reflecting the presence and degree of inflammation, dental plaque index and oral hygiene status were considered to be the target indicators. Analysis and statistical processing of the obtained data were carried out using Microsoft Excel (Microsoft, USA). **Results.** The analysis of the data revealed that the immediate clinical results of the developed complex therapy both in the main group and in the control group were approximately identical. According to the follow-up data obtained one month after the treatment, additional prescription of complex osteotropic treatment to the patients with chronic generalized periodontitis contributed to rapid resolution of infection in the gingival tissues and provided stable treatment results. **Conclusion.** Introduction of the complex clinical and hygienic treatment promoted resolution of the inflammatory process in the gingival tissues of all patients who received immunomodulatory and osteotropic therapy.

Keywords: periodontitis, metabolism, immunomodulator, inflammation, treatment

For citation: Bykova N.I., Sirak S.V., Ovsyannikova A.A., Arutyunov A.V., Romanenko A.R., Sirak E.S., Grigoryan V.A., Verevkin Yu.V., Shamanova Z.K. Index Evaluation of Clinical Efficacy of Immunomodulatory and Osteotropic Therapy for Chronic Generalized Periodontitis of Varying Severity: A Prospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30 (3): 34–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-34-43>

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: one of the authors — Sergey V. Sirak, Dr. Sci. (Med.), Prof. is a deputy editor-in-chief of *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Institute of Experimental Medicine and New Educational Technologies (Uzornaya str., 12, Stavropol, 355021, Russia), Minutes No. 11 of November 2, 2022.

Author contributions: Bykova N.I., Sirak S.V., Ovsyannikova A.A., Arutyunov A.V., Romanenko A.R., Sirak E.S., Grigoryan V.A., Verevkin Yu.V. — research concept and design; Sirak E.S., Andreev A.A., Grigoryan V.A., Verevkin Yu.V. — data collection; Bykova N.I., Sirak S.V., Ovsyannikova A.A., Arutyunov A.V. — analysis and interpretation of results; Sirak S.V., Sirak E.S. — literature review, statistical analysis; Sirak S.V., Sirak E.S., Grigoryan V.A., Verevkin Yu.V. — drafting the manuscript and preparing its final version; Bykova N.I., Ovsyannikova A.A., Arutyunov A.V., Romanenko A.R. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Anastasiya A. Ovsyannikova; e-mail: ase4ek1986@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350086, Russia

Received: 01.12.2022/ **Received after revision:** 03.04.2023/ **Accepted:** 05.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Хронический генерализованный пародонтит (ХГП) — одно из наиболее часто встречающихся стоматологических заболеваний, что связано с массовостью распространения его среди населения, наличием клинических вариантов течения, приводящих к быстрому разрушению пародонта и влияющих на иммунологическую реактивность всего организма, его резистентностью к лечению, отсутствием высокоэффективной терапии, что приводит в конечном счете к быстрой потере зубов [1, 2].

В ходе современных научных исследований получены комплексные сведения о механизмах клеточных реакций в условиях физиологического, репаративного и патологического ремоделирования тканей пародонта в сравнительном аспекте [3, 4]. Дополнены уже имеющиеся и углублены существующие знания об иммунопатогенезе ХГП [5, 6]. На основе полученных характеристик иммуноцитов определены изменения и отклонения показателей состояния локального иммунитета при ХГП различной степени тяжести [7, 8].

Не менее важным фактором в развитии ХГП является нарушение метаболизма костной ткани, что приводит к дисбалансу костной системы в целом и альвеолярного отростка в частности [9–11].

Однако современные представления об этиопатогенезе ХГП основаны на роли иммунных клеток слизистых оболочек, в частности слизистый оболочки полости рта, которые первыми взаимодействуют с антигеном, в результате чего детерминируется направление иммунного ответа, изменяется состав и свойства ротовой жидкости [12–15].

Учитывая вышесказанное, комплексное лечение хронического ХГП должно разрабатываться с учетом всех патогенетических механизмов развития данной патологии [16–18]. При этом большое значение имеет изучение эффективности проводимой терапии, включающей как традиционные, так и новейшие подходы в лечении.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность лечения ХГП с использованием разработанного

комплекса терапии, включающего иммуномодулирующий и остеотропный компоненты.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн работы построен в виде проспективного когортного исследования у 154 больных с пародонтитом различной степени тяжести в возрасте от 20 до 75 лет, являющихся уроженцами Краснодарского и Ставропольского краев.

Условия проведения исследования

Обследование больных проводилось на кафедре стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, в условиях специализированных стоматологических клиник «ДентоПром» (г. Краснодар) и «Денталайф» (г. Ставрополь) по стандартной схеме, включающей сбор жалоб и анамнеза, выявление сопутствующей патологии. Сроки исследования — 24 месяца.

Критерии соответствия

Критерии включения

Взрослые пациенты обоего пола, возраст от 25 до 65 лет, независимо от вредных привычек (табакокурения) и наличия коморбидной патологии, по поводу хронического генерализованного пародонтита легкой, средней и тяжелой степени (K05.3 — классификация МКБ-10).

Критерии не включения

Наличие хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии исключения

Отказ пациента от продолжения лечения.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критериями соответствия приняты подтвержденные при клиническом обследовании и на основе данных рентгенологических, лабораторных, биохимических и иммунологических исследований признаки хронического

пародонтита: все пациенты из выборки обследованы по единому алгоритму с помощью опроса, изучения истории болезни, инструментальной диагностики. Распространенность и тяжесть поражения тканей пародонта у пациентов выборки представлены в виде процента или числа выявленных случаев к общему числу человек с 95% доверительным интервалом и вероятностью ошибки 0,05 [19].

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы осуществлялся на основании предварительного анализа сведений, полученных как при клиническом обследовании, так и на основе данных рентгенологических, лабораторных, биохимических и иммунологических исследований. Больные были разделены на основную группу — 118 человек и контрольную — 36 человек. Комплексный план лечения, назначаемый всем больным (и в основной, и в контрольной группах), включал в себя: обучение рациональной гигиене полости рта, индивидуальную и профессиональную гигиену полости рта, местные противовоспалительные средства, вектор-терапию, открытый кюретаж, лоскутные операции, рациональное шинирующее протезирование (при необходимости). Разработанный комплекс терапии включал использование иммуномодулятора «Гепон» (ООО «Иммафарма», Россия), глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия. Иммуномодулятор «Гепон» назначали всем больным основной группы в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02% раствором (утром и вечером) в течение всего курса остеотропной терапии. Все больные основной и контрольной групп дополнительно ранжированы на подгруппы в зависимости от тяжести диагностированного пародонтита: легкой (1-я подгруппа), средней (2-я подгруппа) и тяжелой (3-я подгруппа) степени ХГП.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной опорной точкой исследования явилось установление эффективности проводимой терапии, определяемой по степени ликвидации воспалительного процесса и увеличению периода ремиссии заболевания. Целевыми показателями стали индексы оценки состояния пародонта и индексы гигиенического состояния полости рта, которые характеризуют наличие и степень воспаления.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные исследования в рамках настоящего исследования не предполагались.

Методы измерения целевых показателей

Индексы оценки состояния пародонта и индексы гигиенического состояния полости рта (характеризуют наличие и степень воспаления): упрощенный индекс гигиены OHI-S (Oral Hygiene Index-Simplified), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс PMA (Papillary-Marginal-Alveolar Index) в модификации С. Parma (1960), индекс гингивита GI (gingival index) (Loe H., Silness J., 1963), пародонтальный индекс (ПИ, Pussel, 1956), индексы CPITN (Community Periodontal Index of Treatment Needs) и CPI (Community Periodontal Index), йодное число Свракова (1962), индексы кровоточивости десневой борозды SBI (sulcus bleeding index), по Muhlemann и Son (1971) в мо-

дификации Cowell (1975) и десневых сосочков PBI (papilla bleeding index) по Saxer и Muhlemann (1971), индекс степени деструкции костной ткани IF (Fuch, 1985).

Все полученные данные фиксировались в специальных картах больных, с информированного письменного согласия которых производились лечебные мероприятия, фотографирование и дополнительные методы обследования.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Категориальные предикторные показатели

Пол, возрастные группы, табакокурение, наличие общих соматических заболеваний, а также поставленный диагноз хронического генерализованного пародонтита легкой, средней и тяжелой степени в качестве основной категориальной предикторной переменной, принимающей одно из заданных значений, используемой при определении откликов одной или более зависимых переменных (тип проводимой терапии, значения гигиенических индексов, показатели рентгенологического исследования, рецидив заболевания).

Конфаундеры

Неустраняемых переменных, связанных как с откликом, так и с основным действующим фактором, не обнаружено.

Модификаторы эффекта

Используемые для остеотропной терапии препараты глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия назначали внутрь по следующей схеме: первые 20 дней — по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия, 3 раза в сутки; в последующие дни — по 1 капсуле 2 раза в сутки, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность курса лечения при ХГП легкой степени, ХГП средней степени и ХГП тяжелой степени тяжести составляла от 1, 3 и 6 месяцев соответственно.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Определяли средние значения переменных, их стандартные отклонения, а также доверительные интервалы для среднего значения с использованием *t*-критерия Стьюдента, *U*-критерия Манна — Уитни (1947), *T*-критерия Вилкоксона, а также непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена (для статистического анализа наличия связи между изучаемыми явлениями). Результаты, для которых вероятность ошибки составляла меньше чем 5% ($p < 0,05$), считались статистически значимыми. Для остальных расчетов использовали компьютерную программу Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследования проведено согласно критериям включения и невключения в проспективное когортное исследование, медицинских карт пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом после лечения и находившихся на поддерживающей терапии.

Распределение больных основной группы по подгруппам следующее: 1-я подгруппа ($n = 48$), 2-я подгруппа ($n = 44$), 3-я подгруппа ($n = 26$), что составило 40,6, 37,3 и 22,1% больных основной группы соответственно. В контрольной группе распределение больных следующее: 1-я подгруппа ($n = 12$), 2-я подгруппа ($n = 14$), 3-я подгруппа ($n = 10$), что составило 33,3, 38,9 и 27,8% больных контрольной группы соответственно. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

В основной группе 61,1% больных составили женщины ($n = 72$) и 38,9% — мужчины ($n = 46$), в контрольной группе гендерное распределение больных оказалось идентичным основной группе, женщины составили 61,1% ($n = 22$), мужчины составили 38,9% ($n = 14$). Средний возраст пациентов в основной и контрольной группах составил $44,4 \pm 1,04$ и $49,8 \pm 2,3$ года соответственно.

У больных контрольной и основной групп обследование и лечение воспалительных заболеваний пародонта являлось одинаковым, в основной группе (76,6% больных), в отличие от контрольной группы (23,4% больных), назначался дополнительный комплекс терапии, включающий использование иммуномодулятора «Гепон» (в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,04% раствором), глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (внутри по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия, 2–3 раза в сутки в зависимости от тяжести ХГП).

Основные результаты исследования

Анализируя данные лечебных мероприятий с использованием разработанного комплекса терапии, включающего использование иммуномодулятора «Гепон» (в виде

ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,04% раствором), глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата натрия (внутри по 1 капсуле, содержащей 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата натрия, 2–3 раза в сутки в зависимости от тяжести ХГП), следует отметить, что непосредственные клинические результаты комплексной терапии как у пациентов основной группы, так и у пациентов контрольной группы оказались примерно идентичными.

Сразу после устранения местных патогенетических действующих факторов (в первую очередь мягких и твердых зубных отложений), обучения рациональной гигиене полости рта, кюретажа пародонтальных карманов и проведения вектор-терапии, а также назначения местных противовоспалительных средств во всех группах выявлено исчезновение или уменьшение гиперемии и кровоточивости десен, прекращались зуд, жжение в тканях пародонта, жалобы на неприятный запах.

Ближайшие клинические результаты комплексной терапии закономерно оказались несколько лучшими у больных с легкой и средней степенью тяжести ХГП.

Так, ликвидация воспалительного процесса в пародонте достигнута у всех 57 пациентов (100%) первой подгруппы основной группы против 83,3% (у 10 из 12 больных) больных первой подгруппы контрольной группы (диагноз — ХГП легкой степени), у 45 (95,7%) из 47 больных второй подгруппы основной группы против 66,7% (у 8 из 12 больных) второй подгруппы контрольной группы (диагноз — ХГП средней степени). В то же время воспалительные явления оказались устраненными лишь у 80% (у 40 из 50 больных) третьей подгруппы основной группы, имеющих тяжелую степень ХГП, против 58,3%



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращение: ХГП — хронический генерализованный пародонтит.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ХГП — chronic generalized periodontitis.

(у 7 из 12 больных) в третьей подгруппе контрольной группы (диагноз — ХГП тяжелой степени).

Следует отметить, что у всех пациентов обеих групп с неликвидированной воспалительной реакцией в десневых тканях также отмечалась тенденция к значительному улучшению — резко уменьшилась гиперемия и кровоточивость десен при зондировании пуговчатым зондом.

Сравнительные результаты эффективности проводимого лечения ХГП у больных основной и контрольной групп в ближайшие сроки (через 1 месяц) после его начала представлены на рисунках 2, 3.

При анализе необходимых сроков для ликвидации воспалительных явлений в десневых тканях во всех исследуемых группах выявлено, что купирование воспалительной реакции сократилось на 3 посещения в 1-й подгруппе основной группы по сравнению с 1-й подгруппой контрольной группы и на 2 посещения во 2-й и 3-й подгруппах основной группы по сравнению со 2-й и 3-й подгруппами контрольной группы. Кроме этого, установлено, что количество проведенных манипуляций в контрольной группе возрастало у больных ХГП средней степени на несколько посещений

по сравнению с основной группой, а у лиц, страдающих тяжелой степенью ХГП, — многократно (табл. 1).

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что назначение иммуномодулятора «Гепон» в виде орошения слизистой оболочки в дополнение к традиционной терапии больным ХГП легкой степени способствует более быстрой ликвидации воспалительного процесса в тканях пародонта.

В результате реализации разработанного комплекса терапии и соблюдения всеми пациентами гигиенического режима полости рта у больных с ликвидированным воспалительным процессом в пародонте удалось добиться нормализации основных клинических показателей состояния пародонта (табл. 2).

Во всех группах больных ХГП после проведенного курса лечения показатели гигиенического индекса оставались в пределах удовлетворительного состояния, однако отмечено резкое снижение пародонтального индекса в контрольной группе.

Индексы кровоточивости десневой борозды (SBI), по Muhlemann и Son (1971) в модификации Cowell (1975)

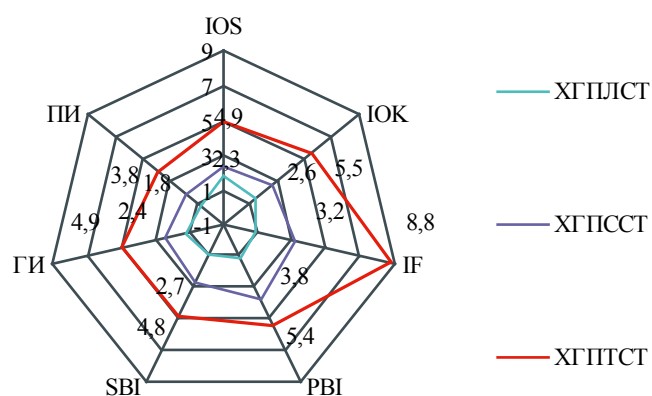


Рис. 2. Сравнительные результаты лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести в ближайшие сроки (1 месяц) у больных контрольной группы.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХГПЛСТ — хронический генерализованный пародонтит легкой степени; ХГПССТ — хронический генерализованный пародонтит средней степени; ХГПТСТ — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени; GI — индекс гингивита; SBI — индекс кровоточивости десневой борозды; PBI — индекс кровоточивости десневых сосочков; PI — пародонтальный индекс; IOS — йодное число Свракова; IOK — индекс обнажения корня; IF — индекс степени разрушения костной ткани.

Fig. 2. Comparative treatment outcomes of chronic generalized periodontitis of varying severity in the control group in the immediate period (1 month).

Note: performed by the authors. Abbreviations: ХГПЛСТ — slight chronic generalized periodontitis; ХГПССТ — moderate chronic generalized periodontitis; ХГПТСТ — severe chronic generalized periodontitis; GI — gingivitis index; SBI — sulcus bleeding index; PBI — papilla bleeding index; PI — periodontal index; IOS — Svrakov iodine number; IOK — gingival recession index; IF — bone tissue destruction index.

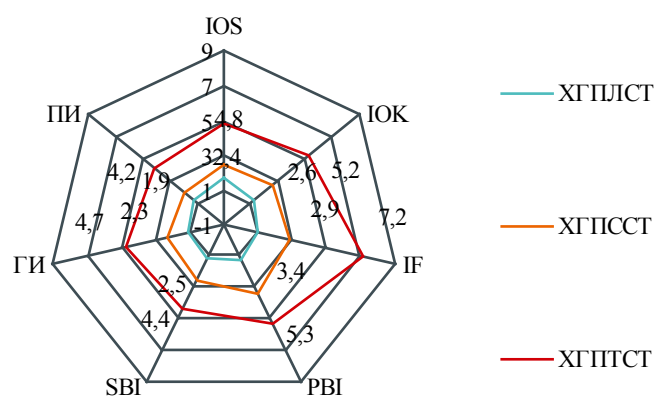


Рис. 3. Сравнительные результаты лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести в ближайшие сроки (1 месяц) у больных основной группы.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХГПЛСТ — хронический генерализованный пародонтит легкой степени; ХГПССТ — хронический генерализованный пародонтит средней степени; ХГПТСТ — хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени; GI — индекс гингивита; SBI — индекс кровоточивости десневой борозды; PBI — индекс кровоточивости десневых сосочков; PI — пародонтальный индекс; IOS — йодное число Свракова; IOK — индекс обнажения корня; IF — индекс степени разрушения костной ткани.

Fig. 3. Comparative treatment outcomes of chronic generalized periodontitis of varying severity in the main group in the immediate period (1 month).

Note: performed by the authors. Abbreviations: ХГПЛСТ — slight chronic generalized periodontitis; ХГПССТ — moderate chronic generalized periodontitis; ХГПТСТ — severe chronic generalized periodontitis; GI — gingivitis index; SBI — sulcus bleeding index; PBI — papilla bleeding index; PI — periodontal index; IOS — Svrakov iodine number; IOK — gingival recession index; IF — bone tissue destruction index.

и десневых сосочков (PBI) по Saxer и Muhlemann (1971) соответствовали критериям здорового пародонта только в основной группе больных (табл. 3).

Сравнительная оценка эффективности разработанного комплекса терапии в 3 подгруппах основной группы не имела статистически достоверных различий. Результаты, полученные в ходе лечения и по его завершению, у больных основной группы являлись сходными.

При использовании комбинации иммуномодулятора «Гепон» в виде ежедневного двукратного орошения слизистой оболочки 0,02% раствором (утром и вечером) в течение всего курса остеотропной терапии (при ХГП легкой степени) и дополнительного прима внутрь (при ХГП средней и тяжелой степени) вместе с препаратами остеотропной терапии — глюкозамина гидрохлоридом и хондроитина сульфатом натрия после проведенного лечения не наблюдалось кровоточивости десен, индекс ПМА и значения пробы Шиллера — Писарева свидетельствовали об отсутствии у больных воспаления в десневых тканях.

В данных группах пациентов после проведенного лечения отмечено значительное и достоверное снижение пародонтального индекса ($p < 0,05$).

У всех пациентов, которым при лечении ХГП осуществлялась традиционная терапия (пациенты контрольной группы), непосредственно после лечения также улучшились показатели, характеризующие состояние пародонта. Однако в данной группе больных эффект от проводимого лечения оказался хуже, чем в основной группе, где помимо традиционной терапии использовали разработанный комплекс терапии (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Установлено, что иммуномодулятор «Гепон» при его использовании в виде орошений слизистой оболочки 0,02% раствором и приеме внутрь (по 10 мг 2 раза в сутки) обла-

Таблица 1. Средние показатели длительности лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести

Table 1. Mean values of treatment duration in chronic generalized periodontitis of varying severity

Группы обследуемых	Параметры длительности лечения	
	количество проведенных манипуляций ($M \pm m$)	продолжительность лечения в сутках ($M \pm m$)
1 подгруппа основной группы (ХГП легкой степени)	$6,8 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,8$
2 подгруппа основной группы (ХГП средней степени)	$9,9 \pm 0,7^a$	$11,5 \pm 0,5^a$
3 подгруппа основной группы (ХГП тяжелой степени)	$12,6 \pm 0,5^a$	$13,8 \pm 2,6^a$
1 подгруппа контрольной группы (ХГП легкой степени)	$10,4 \pm 0,3$	$12,7 \pm 1,4$
2 подгруппа контрольной группы (ХГП средней степени)	$13,2 \pm 0,4^{ab}$	$14,4 \pm 1,9^{ab}$
3 подгруппа контрольной группы (ХГП тяжелой степени)	$16,5 \pm 1,3^{ab}$	$22,8 \pm 2,9^{ab}$

Примечания: таблица составлена авторами; $^a p < 0,05$ — справедливо по отношению к больным 1-й подгруппы контрольной группы; $^b p < 0,05$ — справедливо по отношению к больным 1-й подгруппы основной группы. Сокращение: ХГП — хронический генерализованный пародонтит.

Notes: compiled by the authors; $^a p < 0.05$ — true for patients in subgroup 1 of control group; $^b p < 0.05$ — true for patients in subgroup 1 of main group. Abbreviations: ХГП — chronic generalized periodontitis.

Таблица 2. Значения гигиенического и пародонтального индекса после проведенного лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести

Table 2. Following treatment of chronic generalized periodontitis of varying severity: oral hygiene and periodontal index values

Группы обследуемых	Индексы/Сроки обследования			
	ГИ		ПИ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1 подгруппа основной группы (ХГП легкой степени)	$2,15 \pm 0,10$	$1,31 \pm 0,20^b$	$2,63 \pm 0,80$	$0,49 \pm 0,06^a$
2 подгруппа основной группы (ХГП средней степени)	$2,17 \pm 0,10$	$1,27 \pm 0,20$	$4,82 \pm 1,10$	$0,47 \pm 0,02^a$
3 подгруппа основной группы (ХГП тяжелой степени)	$2,25 \pm 0,20$	$1,36 \pm 0,20^{ab}$	$8,27 \pm 0,80$	$0,57 \pm 0,02^a$
1 подгруппа контрольной группы (ХГП легкой степени)	$2,16 \pm 0,10$	$1,67 \pm 0,20^a$	$2,47 \pm 0,80$	$1,2 \pm 0,05^a$
2 подгруппа контрольной группы (ХГП средней степени)	$2,19 \pm 0,20$	$1,29 \pm 0,20^a$	$4,6 \pm 1,20$	$0,46 \pm 0,02^a$
3 подгруппа контрольной группы (ХГП тяжелой степени)	$2,25 \pm 0,20$	$1,64 \pm 0,20^a$	$7,86 \pm 1,20$	$0,61 \pm 0,04^a$

Примечания: таблица составлена авторами; $^a p < 0,05$ — достоверно по отношению к результатам, полученным до начала лечения; $^b p < 0,05$ — достоверно по отношению к результатам контрольной группы. Сокращения: ГИ — гигиенический индекс, ПИ — пародонтальный индекс; ХГП — хронический генерализованный пародонтит.

Notes: compiled by the authors; $^a p < 0.05$ — significant with respect to the results obtained before treatment; $^b p < 0.05$ — significant with respect to the results in the control group. Abbreviations: ГИ — oral hygiene index, ПИ — periodontal index; ХГП — chronic generalized periodontitis.

Таблица 3. Значения индексов кровоточивости десневой борозды и десневых сосочков после проведенного лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести

Table 3. Following treatment of chronic generalized periodontitis of different severity: sulcus bleeding and papilla bleeding indices

Группы обследуемых	Индексы/Сроки обследования			
	SBI		PBI	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1 подгруппа основной группы (ХГП легкой степени)	19,70 ± 0,63	0,72 ± 0,02 ^б	2,63 ± 0,80	0,49 ± 0,06 ^а
2 подгруппа основной группы (ХГП средней степени)	24,80 ± 0,72	1,88 ± 0,04 ^б	4,82 ± 1,10	0,47 ± 0,02 ^а
3 подгруппа основной группы (ХГП тяжелой степени)	24,93 ± 0,6	3,56 ± 0,28 ^{аб}	8,27 ± 0,80	0,57 ± 0,02 ^а
1 подгруппа контрольной группы (ХГП легкой степени)	20,30 ± 0,45	4,98 ± 0,64 ^а	2,47 ± 0,80	1,20 ± 0,05 ^а
2 подгруппа контрольной группы (ХГП средней степени)	24,60 ± 0,86	8,93 ± 0,6 ^а	4,60 ± 1,20	0,46 ± 0,02 ^а
3 подгруппа контрольной группы (ХГП тяжелой степени)	25,40 ± 0,94	11,20 ± 0,96 ^а	7,86 ± 1,20	0,61 ± 0,04 ^а

Примечания: таблица составлена авторами; ^а $p < 0,05$ — достоверно по отношению к результатам, полученным до начала лечения; ^б $p < 0,05$ — достоверно по отношению к результатам контрольной группы. Сокращения: SBI — индекс кровоточивости десневой борозды, PBI — индекс кровоточивости десневого сосочка; ХГП — хронический генерализованный пародонтит.

Notes: compiled by the authors; ^а $p < 0,05$ — significant with respect to the results obtained before treatment; ^б $p < 0,05$ — significant with respect to the results in the control group. Abbreviations: SBI — sulcus bleeding index; PBI — papilla bleeding index; ХГП — chronic generalized periodontitis.

дает выраженным противовоспалительным эффектом. Дополнительное назначение остеотропного комплекса больным ХГП способствовало более быстрому купированию воспалительного процесса в десневых тканях и обеспечивало стойкий результат лечения

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение иммуномодулятора «Гепон» в виде орошения слизистой оболочки в дополнение к традиционной терапии больным ХГП легкой степени способствует более быстрой ликвидации воспалительного процесса в тканях пародонта.

В результате реализации разработанного комплекса терапии и соблюдения всеми пациентами гигиенического режима полости рта у больных с ликвидированным воспалительным процессом в пародонте удалось добиться нормализации основных клинических показателей состояния пародонта.

По результатам литературного обзора научных работ авторами установлено, что одним из ведущих факторов в развитии ХГП является нарушение метаболизма костной ткани [20, 21], приводящее к дисбалансу костной системы в целом и альвеолярного отростка в частности [22, 23], что вполне согласуется с современными представлениями об этиопатогенезе ХГП, основанном на роли иммунных клеток слизистой оболочки полости рта, кото-

Таблица 4. Эффективность проведенных лечебных комплексов в основной и контрольной группах в ближайшие сроки после лечения хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести

Table 4. Efficacy of complex therapy in main and control groups in the immediate period after treatment of chronic generalized periodontitis of varying severity

Группы наблюдения	К-во пациентов	Результаты лечения					
		Улучшение рентгенологических показателей (по данным индексов Goldberg и Fuch)		Клиническая ремиссия (по данным гигиенических и пародонтальных индексов)		Рецидив	
		абс.	%	абс.	%		
1 подгруппа основной группы (ХГП легкой степени)	57	57	100	57	100	—	—
2 подгруппа основной группы (ХГП средней степени)	47	44	93,62	47	100	3	6,38
3 подгруппа основной группы (ХГП тяжелой степени)	50	39	78	44	88	6	12
1 подгруппа контрольной группы (ХГП легкой степени)	12	5	41,7	2	16,6	7	58,3
2 подгруппа контрольной группы (ХГП средней степени)	12	7	58,3	2	16,6	5	41,7
3 подгруппа контрольной группы (ХГП тяжелой степени)	12	2	16,6	1	8,3	12	100

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ХГП — хронический генерализованный пародонтит.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ХГП — chronic generalized periodontitis.

рые первыми взаимодействуют с антигеном, в результате чего детерминируется направление иммунного ответа [24–26]. Полноценное исследование клеточных факторов иммунитета непосредственно в слизистой оболочке и тканях пародонта альвеолярного отростка при ХГП позволяет получить информацию об иммунocyтах, интерлейкинах и цитокинах, которые имеют прямое отношение к заболеванию, что может помочь уточнить роль этих клеток в патогенезе ХГП. Оценки клеточных факторов иммунитета слизистой оболочки десен претендуют на использование с целью уточнения объективной диагностики, мониторинга при лечении, для прогноза исхода заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показали результаты проведенного исследования, после внедрения разработанного комплекса клинических

и гигиенических мероприятий ликвидация воспалительного процесса в десневых тканях или значительное улучшение наблюдалось у всех исследуемых, получавших иммуномодулирующую (иммуномодулятор «Гепон») и остеотропную терапию (глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат натрия).

Отмечено, что у пациентов с ХГП тяжелой степени основной группы и ХГП тяжелой степени контрольной группы эффективность проводимого лечения оказалась меньше, что подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований, так как только в эти группы включены пациенты с тяжелой степенью ХГП. При этой степени тяжести заболевания требовалось проводить больший объем местных вмешательств, необходимых для купирования воспалительного процесса в пародонте (вектор-терапию, кюретаж и лоскутные операции).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Иванов А.Н., Савкина А.А., Ленгерт Е.В., Ермаков А.В., Т.В. Степанова, Лойко Д.Д. Порочные круги в патогенезе хронического генерализованного пародонтита. *Пародонтология*. 2022; 27(4): 309–317. DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317
2. Ivanov A.N., Savkina A.A., Lengert E.V., Ermakov A.V., Stepanova T.V., Loiko D.D. Vicious circles in chronic generalized periodontitis pathogenesis. *Parodontologia*. 2022; 27(4): 309–317 (In Russ.). DOI: 10.33925/1683-3759-2022-27-4-309-317
3. Inchingolo F., Martelli F.S., Gargiulo Isacco C., Borsani E., Cantore S., Corcioli F., Boddi A., Nguyễn K.C.D., De Vito D., Aityan S.K., Pham V.H., Dipalma G., Ballini A. Chronic Periodontitis and Immunity, Towards the Implementation of a Personalized Medicine: A Translational Research on Gene Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Linked to Chronic Oral Dysbiosis in 96 Caucasian Patients. *Biomedicine*. 2020; 8(5): 115. DOI: 10.3390/biomedicine8050115
4. Ушницкий И.Д., Иванова А.А., Пинелис И.С., Юркевич А.В., Михальченко Д.В. Современные этиологические и патогенетические аспекты воспалительно-деструктивных процессов тканей пародонта. *Эндодонтия Today*. 2019; 17(4): 46–49. DOI: 10.36377/1683-2981-2019-17-4-46-49
5. Ushnitsky I.D., Ivanova A.A., Pinelis I.S., Yurkevich A.V., Mikhailchenko D.V. Modern etiological and pathogenetic aspects of inflammatory destructive processes of periodontal tissues. *Endodontics Today*. 2019; 17(4): 46–49 (In Russ.). DOI: 10.36377/1683-2981-2019-17-4-46-49
6. Щетинин Е.В., Сирак С.В., Григорьянц Л.А., Вафиади М.Ю., Дилекова О.В., Петросян Г.Г., Паразян Л.А., Гатило Ю.Ю., Адамчик А.А. Репаративная регенерация тканей пародонта — результаты экспериментального исследования. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015; 4(10): 411–415. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10100
7. Shchetinin E.V., Sirak S.V., Grigoryantz L.A., Vafiadi M.Yu.I., Dilekova O.V., Petrosyan G.G., Parazyan L.A., Gatilo Yu.Yu., Adamchik A.A. Reparative regeneration of periodontal tissues — results of experimental studies. *Medical News of North Caucasus*. 2015; 4(10): 411–415 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2015.10100
8. Schincaglia G.P., Hong B.Y., Rosania A., Barasz J., Thompson A., Sobue T., Panagakos F., Burleson J.A., Dongari-Bagtzoglou A., Diaz P.I. Clinical, Immune, and Microbiome Traits of Gingivitis and Peri-implant Mucositis. *J. Dent. Res.* 2017; 96(1): 47–55. DOI: 10.1177/0022034516668847
9. Grande M.A., Belström D., Damgaard C., Holmstrup P., Könönen E., Gursoy M., Gursoy U.K. Salivary concentrations of macrophage activation-related chemokines are influenced by non-surgical periodontal treatment: a 12-week follow-up study. *J. Oral. Microbiol.* 2019; 12(1): 1694383. DOI: 10.1080/20002297.2019.1694383
10. Bibi T., Khurshid Z., Rehman A., Imran E., Srivastava K.C., Shrivastava D. Gingival crevicular fluid (GCF): A diagnostic tool for the detection of periodontal health and diseases. *Molecules*. 2021; 26(5): 1208. DOI: 10.3390/molecules26051208
11. Kc S., Wang X.Z., Gallagher J.E. Diagnostic sensitivity and specificity of host-derived salivary biomarkers in periodontal disease amongst adults: Systematic review. *J. Clin. Periodontol.* 2020; 47(3): 289–308. DOI: 10.1111/jcpe.13218
12. Yu B., Wang C.Y. Osteoporosis and periodontal diseases. An update on their association and mechanistic links. *Periodontol.* 2000. 2022; 89(1): 99–113. DOI: 10.1111/prd.12422.
13. Liu C.L., Lee H.C., Chen C.C., Cho D.Y. Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis. *Clin. Invest. Med.* 2017; 40(3): E146–E157. DOI: 10.25011/cim.v40i3.28394
14. Adler R.A. Update on osteoporosis in men. *Best Pr. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 32(5): 759–772. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.007
15. Arias-Bujanda N., Regueira-Iglesias A., Balsa-Castro C., Nibali L., Donos N., Tomás I. Accuracy of Single Molecular Biomarkers in Saliva for the Diagnosis of Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Periodontol.* 2020; 47(1): 2–18. DOI: 10.1111/jcpe.13202
16. Брусенцова А.Е., Ляшев Ю.Д., Цыган Н.В., Сериков В.С. Нарушение биохимического состава пародонта у крыс с пародонтитом и хроническим болевым синдромом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022; 1 (183): 20–23. DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-1-20-23
17. Brusentsova A.E., Lyashev Y.D., Serikov V.S., Tsygan N.V. Disorders of the biochemical composition of the periodontium in rats with periodontitis and chronic pain syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022; 1 (183): 20–23 (In Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-1-20-23
18. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В. Клинико-диагностические характеристики саливарных матриксных металлопротеиназ как потенциальных биомаркеров при хроническом пародонтите. *Лабораторная служба*. 2020; 9(4): 54–58. DOI: 10.17116/labs2020904154
19. Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Mandra Yu.V. Clinical and diagnostic characteristics of salivary matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic periodontitis. *Laboratory Service*. 2020; 9(4): 54–58 (In Russ.). DOI: 10.17116/labs2020904154
20. Кречина Е.К., Смирнова Т.Н. Современные подходы к оценке показателей микрогемодинамики в тканях пародонта. *Стоматология*. 2017; 96(1): 28–32. DOI: 10.17116/stomat201796128-32
21. Krechina E.K., Smirnova T.N. Modern approaches to periodontal microcirculatory parameters assessment. *Stomatologiya*. 2017; 96(1): 28–32 (In Russ.). DOI: 10.17116/stomat201796128-32
22. Ito H., Numabe Y., Hashimoto S., Uehara S., Wu Y.H., Ogawa T. Usefulness of hemoglobin examination in gingival crevicular fluid during supportive periodontal therapy to diagnose the pre-symptomatic state in periodontal disease. *Clin. Oral. Investig.* 2021; 25(2): 487–495. DOI: 10.1007/s00784-020-03396-0
23. Цепов Л.М., Николаев А.И., Петрова Е.В., Нестерова М.М. Патогенетическое обоснование клинического применения медикаментов в комплексной терапии при воспалительных заболеваниях пародонта (обзор литературы). *Пародонтология*. 2018; 23(2): 4–9. DOI: 10.25636/PMPI.2018.2.1
24. Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Petrova E.V., Nesterova M.M. Pathogenetic substantiation of clinical use medicines in complex therapy of inflammatory

- periodontal diseases (a review of the literature). *Parodontologiya*. 2018; 23(2): 4–9 (In Russ.). DOI: 10.25636/PMP.1.2018.2.1
18. Reid I.R., Billington E.O. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022; 399(10329): 1080–1092. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02646-5
19. Shaposhnikov D., Revich B., Bellander T., Bedada G.B., Bottai M., Kharkova T., Kvasha E., Lezina E., Lind T., Semutnikova E., Pershagen G. Mortality related to air pollution with the moscow heat wave and wildfire of 2010. *Epidemiology*. 2014; 25(3): 359–364. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000090
20. Rubnikovich S.P., Denisova Y.L., Vladimirskaia T.E., Andreyeva V.A., Kvacheva Z.B., Panasenkov G.Y., Volotovskiy I.D. Regenerative cell technologies for gingival recession treatment. *Modern Technologies in Medicine*. 2018; 4(10): 94–104. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.11
21. Xu S., Zhang G., Guo J.F., et al. Associations between Osteoporosis and risk of Periodontitis: A Pooled Analysis of Observational Studies. *Oral Dis*. 2020; 27(2): 357–369. DOI: 10.1111/odi.13531
22. Eldzharov A., Kabaloeva D., Nemeryuk D., Goncharenko A., Gatsalova A., Ivanova E., Kostitskiy I., Carrouel F., Bourgeois D. Evaluation of Microcirculation, Cytokine Profile, and Local Antioxidant Protection Indices in Periodontal Health, and Stage II, Stage III Periodontitis. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (6): 1262. DOI: 10.3390/jcm10061262
23. Penoni D.C., Vettore M.V., Torres S.R., et al. An investigation of the bidirectional link between osteoporosis and periodontitis. *Arch. Osteoporos.* 2019; 14(1): 94. DOI: 10.1007/s11657-019-0643-9
24. Cheng R., Wu Z., Li M., Shao M., Hu T. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review. *Int. J. Oral. Sci.* 2020; 12(1): 2. DOI: 10.1038/s41368-019-0068-8
25. Быкова Н.И., Одольский А.В., Григорян В.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном воспалении тканей пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 6: 20–26. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-6-20-26
- Bykova N.I., Odolski A.V., Grigoryan V.A. Indicators of cellular and humoral immunity in experimental inflammation of periodontal tissues. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016; 6: 20–26 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-6-20-26
26. Cannarella R., Barbagallo F., Condorelli R.A., Aversa A., La Vignera S., Calogero A.E. Osteoporosis from an Endocrine Perspective: The Role of Hormonal Changes in the Elderly. *J. Clin. Med.* 2019; 8(10): 1564. DOI: 10.3390/jcm8101564

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Быкова Наталья Ильинична — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детской стоматологии, ортодонтии и ЧЛХ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Natalya I. Bykova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Children's Dentistry, Orthodontics and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0573-7242>

Сирак Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Научно-производственное объединение «Институт экспериментальной медицины и новых образовательных технологий»».

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Dentistry, Stavropol State Medical University; General Director of Institute of Experimental Medicine and New Educational Technologies.

<https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

Овсянникова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Anastasiya A. Ovsyannikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-1262-1472>

Арутюнов Арменак Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Armenak V. Arutyunov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-8823-1409>

Романенко Алина Рашитовна — ассистент кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Alina R. Romanenko — assistant, Department of Dentistry, Stavropol State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0004-7883-7086>

Сирак Екатерина Сергеевна — студентка 4-го курса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ekaterina S. Sirak — 4th year Student, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0001-6638-3823>

Григорян Виктория Аликовна — аспирант кафедры стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Viktoriya A. Grigoryan — Postgraduate Student, Department of Dentistry, Stavropol State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0004-2309-3374>

Вережкина Юлия Владимировна — аспирант кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Yuliya V. Verezhkina — Postgraduate Student, Department of Therapeutic Dentistry, Stavropol State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-3948-6960>

Шаманова Зухра Казимовна — аспирант кафедры стоматологии общей практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Zukhra K. Shamanova — Postgraduate Student, Department of Therapeutic Dentistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0009-8330-9364>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-44-55>

УДК: 616.381-002



© К.И. Попандопуло, К.А. Исаханян, С.Б. Базлов, П.С. Ушкварок, А.А. Бабенко

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ СПОСОБОВ ДЕКОМПРЕССИИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ НА ДИНАМИКУ ВНУТРИБРЮШНОГО ДАВЛЕНИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.И. Попандопуло, К.А. Исаханян, С.Б. Базлов, П.С. Ушкварок, А.А. Бабенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Внутрибрюшная гипертензия осложняет течение вторичного распространенного перитонита не менее чем в 60–70% случаев. Декомпрессия брюшной полости является важной составляющей в комплексе лечебных мероприятий у больных с вторичным распространенным перитонитом. Однако до настоящего времени не разработаны четкие критерии выбора метода и сроков декомпрессии брюшной полости, спорными остаются вопросы эффективности их применения при разных формах перитонита. **Цель исследования** — изучить динамику показателей внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде при применении различных способов декомпрессии брюшной полости у больных с вторичным распространенным перитонитом. **Методы.** Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края в течение 01.2021–12.2022. Изучены показатели внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде у 74 больных с вторичным распространенным перитонитом. У 39 (52,7%) больных (группа 1) декомпрессия осуществлялась в виде продленной назогастральной интубации. У 15 (20,3%) пациентов (группа 2) проводилась назоинтестинальная интубация. Третья группа была представлена 10 (13,5%) случаями с применением технологии «open abdomen» и вакуумной терапией (vacuum assisted closure — VAC), а 4-я группа — больными с вакуум-ассистированной лапаростомой с назоинтестинальной интубацией. Степень тяжести перитонита оценивалась с помощью прогностической шкалы World Society of Emergency Surgery complication Intra Abdominal Infections Score (WSES cIAIs Score) и Мангеймского индекса перитонита. Динамика показателей внутрибрюшного давления определялась через мочевого катетер с помощью аппарата «Uno Meter Abdo Pressure® Kit» (ЗАО «Уномедикал, РФ») до операции и в течение 5 суток послеоперационного периода. Статистический анализ был основан на расчете непараметрического критерия Вилкоксона для сравнения показателей одной группы в разные периоды наблюдения. Для сравнения абсолютных показателей в разных группах использовали *U*-test Манна — Уитни. **Результаты.** Назогастральный зонд не обеспечивает приемлемого снижения внутрибрюшного давления, особенно у больных с тяжелыми формами перитонита. Продленная назоинтестинальная интубация обеспечивала стойкое уменьшение внутрибрюшного давления на протяжении всего послеоперационного периода, а у больных с одномоментной интубацией после снижения показателей в 1-е сутки после операции отмечалось нарастание внутрибрюшной гипертензии. Наилучшие результаты динамики внутрибрюшного давления отмечены при применении вакуум-ассистированной лапаростомии и при сочетании ее с назоинтестинальной интубацией. На протяжении всего послеоперационного периода внутрибрюшное давление не превышало 15–17 мм рт. ст. Этот метод может применяться только при лечении самых тяжелых форм перитонита, при наличии показаний к санационным релапаротомиям и угрозе развития синдрома абдоминальной компрессии. **Заключение.** Полученные данные позволяют оптимизировать процесс выбора хирургической тактики и способа декомпрессии брюшной полости с учетом степени тяжести перитонита и выраженности внутрибрюшной гипертензии.

Ключевые слова: распространенный перитонит, внутрибрюшная гипертензия, декомпрессия брюшной полости

Для цитирования: Попандопуло К.И., Исаханян К.А., Базлов С.Б., Ушкварок П.С., Бабенко А.А. Влияние разных способов декомпрессии брюшной полости на динамику внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде у больных с вторичным распространенным перитонитом: наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 44–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-44-55>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 105 от 19.11.2021 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Попандопуло К.И., Исаханян К.А., Базлов С.Б., Ушкварок П.С., Бабенко А.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Исаханян К.А., Базлов С.Б. — сбор данных; Попандопуло К.И., Исаханян К.А., Базлов С.Б. — анализ и интерпретация результатов; Базлов С.Б., Ушкварок П.С., Бабенко А.А. — обзор литературы, проведение статистического анализа;

Базлов С. Б. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Попандопуло К. И., Исаханян К. А., Ушкварок П. С., Бабенко А. А. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Базлов Сергей Борисович; e-mail: serb64@yandex.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 30.07.2022/ **Получена после доработки:** 03.04.2023/ **Принята к публикации:** 03.05.2023

EFFECT OF DIFFERENT METHODS OF ABDOMINAL DECOMPRESSION ON THE DYNAMICS OF INTRA-ABDOMINAL PRESSURE IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH SECONDARY DIFFUSE PERITONITIS: OBSERVATIONAL STUDY

Konstantin I. Popandopulo, Karen A. Isakhanian, Sergey B. Bazlov, Polina S. Ushkvarok, Anastasia A. Babenko

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Intra-abdominal hypertension complicates the course of secondary diffuse peritonitis in at least 60–70% of cases. Abdominal decompression is an essential component in the complex of therapeutic measures in patients with secondary diffuse peritonitis. However, no clear criteria for choosing the method and timing of abdominal decompression have been developed so far. The effectiveness of its use in various forms of peritonitis remains controversial. **Objectives** — to study the dynamics of intra-abdominal pressure in the early postoperative period when using various methods of abdominal decompression in patients with secondary diffuse peritonitis. **Methods.** The work was performed on the basis of an observational clinical study under the auspices of Regional Clinical Emergency Hospital over a period from January 2021 to December 2022. The authors studied intra-abdominal pressure in 74 patients with secondary diffuse peritonitis in the early postoperative period. In 39 (52.7%) patients (group 1), decompression was carried out in the form of prolonged nasogastric intubation. 15 (20.3%) patients (group 2) underwent nasointestinal intubation. Group 3 was represented by 10 patients (13.5%) which were affected by open abdomen technology and vacuum assisted closure (VAC). Group 4 included patients with vacuum-assisted laparostoma who underwent nasointestinal intubation. The severity of peritonitis was assessed using WSES cIAIs Score and Mannheim Peritonitis Index. The dynamics of intra-abdominal pressure was determined through the urinary catheter using the Uno Meter Abdo Pressure® Kit (Unomedical, Russia) before surgery and within 5 days of the postoperative period. Statistical analysis was based on non-parametric Wilcoxon test for comparing the values of the same group at different periods of observation. Mann-Whitney U-test was used to compare absolute values in different groups. **Results.** Nasogastric tube did not provide an acceptable reduction in intra-abdominal pressure, especially in patients with severe forms of peritonitis. Prolonged nasointestinal intubation contributed to a steady decrease in intra-abdominal pressure throughout the postoperative period, while simultaneous intubation resulted in an increase in intra-abdominal hypertension after a decline in values one day after surgery. The best results of intra-abdominal pressure dynamics were observed in case of vacuum-assisted laparostomy and its combination with nasointestinal intubation. Throughout the postoperative period, the intra-abdominal pressure did not exceed 15–17 mmHg. This method can be used only in treatment of the most severe forms of peritonitis, with indications for sanitation relaparotomy and in case of threatened abdominal compression syndrome. **Conclusion.** The data obtained enable the process of choosing surgical tactics and method of abdominal decompression to be optimized with respect to the severity of peritonitis and intra-abdominal hypertension.

Keywords: diffuse peritonitis, intra-abdominal hypertension, abdominal decompression

For citation: Popandopulo K.I., Isakhanian K.A., Bazlov S.B., Ushkvarok P.S., Babenko A.A. Effect of Different Methods of Abdominal Decompression on the Dynamics of Intra-Abdominal Pressure in the Early Postoperative Period in Patients with Secondary Diffuse Peritonitis: Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 44–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-44-55>

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 105 of March 29, 2021. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

Author contributions: Popandopulo K.I., Isakhanian K.A., Bazlov S.B., Ushkvarok P.S., Babenko A.A. — concept statement and contribution to the scientific layout; Isakhanian K.A., Bazlov S.B. — data collection; Popandopulo K.I., Isakhanian K.A., Bazlov S.B. — analysis and interpretation of results; Bazlov S.B., Ushkvarok P.S., Babenko A.A. — literature review, statistical analysis; Bazlov S.B. — drafting the manuscript and preparing its final version; Popandopulo K.I., Isakhanian K.A., Ushkvarok P.S., Babenko A.A. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Sergey B. Bazlov, e-mail: serb64@yandex.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 30.07.2022/ **Received after revision:** 03.04.2023/ **Accepted:** 03.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Одним из специфических осложнений интраабдоминальных инфекций является повышение внутрибрюшного давления с развитием внутрибрюшной гипертензии (ВБГ) и синдрома абдоминальной компрессии (САК), или «abdominal compartment syndrome» [1–5]. По данным многочисленных исследований, ВБГ развивается у 60% больных с вторичным распространенным перитонитом как следствие отека брюшины, забрюшинной клетчатки, скопления большого количества патологического экссудата в брюшной полости, паралитической кишечной непроходимости и повышения внутрипросветного давления [2, 6–9]. Повышение внутрибрюшного давления оказывает комплексное влияние на все жизненно важные системы жизнеобеспечения организма и его витальные функции [4, 10]. Летальность при развитии САК высока и достигает 50–75% [2, 11]. В настоящее время в Российской Федерации в качестве стандарта при оказании хирургической помощи больным с ВРП применяется назоинтестинальная интубация (НИИ) с использованием стандартных зондов Miller-Abbott¹ отечественных и зарубежных производителей [2, 12], эффективность которой составляет 80–90% [12–15].

Основными эффектами НИИ являются удаление токсического содержимого из просвета тонкой кишки, снижение внутрибрюшного и внутрикишечного давления, улучшение микроциркуляции в органах брюшной полости, профилактика САК, что создает условия для закрытия брюшной полости без натяжения передней брюшной стенки [16]. Однако проведенные исследования и мета-анализы данных зарубежной литературы по сравнению эффективности НИИ с обычным назогастральным зондом существенных различий не выявили [17]. Кроме того, критическое отношение к НИИ связано с трудностью выполнения, травматичностью манипуляции, а также частыми осложнениями [15, 18]. Декомпрессивная вакуум-ассистированная лапаростомия в настоящее время применяется в основном при лечении самых тяжелых форм вторичного распространенного перитонита (ВРП) [19, 20]. Имеются данные, что декомпрессивная лапаростомия позволяет удерживать ВБД на уровне 15–17 мм рт. ст. [21, 22]. Однако, несмотря на результаты исследований, описывающих положительный опыт применения декомпрессивной лапаростомии в сочетании с технологией Negative Wound Pressure Therapy (NWPT), результаты по данным различных авторов крайне неоднородны, что затрудняет объективную оценку эффективности этих методов [23].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс хирургических технологий, результаты лечения ВРП не могут в полной мере удовлетворить хирургов. Это связано с недостаточно изученными патофизиологическими механизмами развития осложнений в виде ВБГ и САК, сепсиса и полиорганной недостаточности. Спорными остаются вопросы о выборе способа и сроков декомпрессии брюшной полости, а объективная оценка эффективности методов сложна и связана с анализом противоречивых данных.

Цель исследования — изучить динамику показателей внутрибрюшного давления в раннем послеоперационном периоде при применении различных способов декомпрессии брюшной полости у больных с вторичным распространенным перитонитом.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования. В исследование включены 74 больных с диагнозом «вторичный перитонит» различного генеза. Исследование носило проспективный характер.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе трех экстренных хирургических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБСМП» МЗ КК) и заключалось в изучении динамики показателей внутрибрюшного давления при применении различных способов декомпрессии брюшной полости у пациентов с вторичным распространенным перитонитом, находившихся на лечении в клинике в 2021–2022 гг. Выборка носила сплошной характер.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались пациенты от 18 до 74 лет с наличием вторичного распространенного перитонита.

Критерии не включения

В исследование не включались пациенты старше 74 лет и больные, отказавшиеся от участия в исследовании. Кроме того, причиной отказа от включения в исследование являлось отсутствие в архивной истории болезни показателей внутрибрюшного давления в послеоперационном периоде.

Критерии исключения

Больные с доказанной специфической (tbc) этиологией перитонита, пациенты с сочетанной травмой, мезентериальным тромбозом, отказ от дальнейшего участия в исследовании, смерть пациента во время проведения исследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор больных для участия в исследовании включал установление диагноза на основании клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований при поступлении в стационар, которые проводились в соответствии с Национальными рекомендациями и принятыми клиническими протоколами, а также на интраоперационных данных.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы проводился по выбранному способу декомпрессии брюшной полости в периопе-

¹ Абдоминальная хирургическая инфекция: Российские национальные рекомендации. Под ред. Гельфанда Б.Р., Кириенко А.И., Хачатрян Н.Н. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018. 168 с.: ил.

рационном периоде. В первую группу вошли 39 (52,7%) больных, у которых декомпрессия осуществлялась в виде продленной назогастральной интубации в сочетании с консервативными мероприятиями (медикаментозная терапия). Во вторую группу вошли 15 (20,3%) пациентов, которым во время оперативного вмешательства проводилась НИИ. Третья группа была представлена 10 (13,5%) случаями с применением технологии «open abdomen» и вакуумной терапией (vacuum assisted closure — VAC) с назогастральной интубацией. Еще 10 (13,5%) пациентов составили 4-ю группу, в которой применялось сочетание методов в виде продленной НИИ и вакуум-ассистированной лапаростомии.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основными показателями исследования явились абсолютные цифры внутрибрюшного давления, которые определялись у пациентов при поступлении в клинику и в течение первых 5 суток послеоперационного периода

Дополнительные показатели исследования

Дополнительными показателями исследования являлись степень тяжести перитонита и степень выраженности полиорганной дисфункции.

Методы измерения целевых показателей

Динамика абсолютных показателей ВБД определялась опосредованно по изменению давления в полости мочевого пузыря через мочевого катетер с помощью аппарата Uno Meter Abdo Pressure® Kit (ЗАО «Уномедикал», Россия) до операции и в течение 5 суток послеоперационного периода. Для объективной оценки динамики показателей ВБД определяли следующие параметры:

1. ΔВБД — средний абсолютный прирост, который характеризует размер увеличения (или уменьшения) уровня ряда за определенный промежуток времени и равен разности двух сравниваемых уровней (формула 1):

$$\Delta \text{ВБД} = \frac{y_n - y_0}{n - 1}, \quad (1)$$

где $y_0, y_1, y_2, \dots, y_n$ — уровни временного ряда; n ; n — количество уровней временного ряда; y_0 — уровень временного ряда, принятый за базу сравнения, $t = 1, 2, \dots, n$;

2. $\bar{T}$ — средний темп роста (убывания) в % (формула 2).

$$\bar{T} = \sqrt[n-1]{\frac{y_n}{y_0}} \times 100\%, \quad (2)$$

если темп роста равен 100%, то значение показателя не изменилось, если более 100%, то показатель увеличился, если менее 100% — показатель снизился;

3. $\bar{K}$ — средний темп прироста в % (формула 3):

$$\bar{K} = \bar{T} - 100\%. \quad (3)$$

Степень тяжести перитонита оценивалась с помощью прогностической шкалы WSES cIAIs Score (World Society of Emergency Surgery complication Intra Abdominal Infections Score. WISS study, 2015) и Мангеймского индекса перитонита (МИП), а общая степень тяжести пациента и выраженность полиорганной дисфункции — с исполь-

зованием шкал APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). При этом учитывались результаты лабораторных клинических и биохимических исследований, проводимых в рамках стандартных протоколов лечения. Легкий перитонит характеризовался показателями МИП < 21, WSES cIAIs Score ≤ 3 баллов, при перитоните средней степени тяжести показатели МИП составляли от 21 до 29, а WSES cIAIs Score — от 4 до 7 баллов. Тяжелым перитонит считался при МИП > 29, а WSES cIAIs Score > 7.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Факторами, которые могли исказить результаты исследования, являются сопутствующие заболевания, сопровождающиеся повышением уровня внутрибрюшного давления, такие как выраженное ожирение, хронические обструктивные заболевания легких, органические поражения центральной нервной системы и некоторые другие. В ситуации, когда необходима экстренная помощь, эти болезни могли быть не распознаны или их наличие не придавалось должного значения. Кроме того, при сплошной выборке при формировании групп наблюдения отсутствовала рандомизация с учетом причины развития перитонита. Это могло повлиять на исходные величины внутрибрюшного давления, которое определялись при поступлении больного в клинику. Эти обстоятельства побуждали к анализу именно динамики показателей внутрибрюшного давления внутри групп наблюдения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Результаты для абсолютных значений представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки выборочного среднего ($M \pm m$). Для сравнения абсолютных показателей в группах использовали U -test Манна — Уитни. Для сравнения показателей в разные периоды наблюдения в пределах одной группы проводили на расчет непараметрического T -критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Проведение расчетов осуществлялись с помощью программы Stat Plus версии 7 (Analyst Soft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки проводилось в зависимости от выбранного способа декомпрессии брюшной полости у больных с ВРП. Выбор способа декомпрессии осуществлялся на основе субъективной интраоперационной оценки степени тяжести перитонита и выраженности ВБГ. В связи с тем что при некоторых видах острой хирургической патологии (в частности, при остром панкреатите и острой кишечной непроходимости) прямая коррелятивная зависимость между степенью тяжести перитонита и выраженностью внутрибрюшной гипертензии отсутствует, распределение больных в группах наблюдения можно считать случайным (рис. 1).

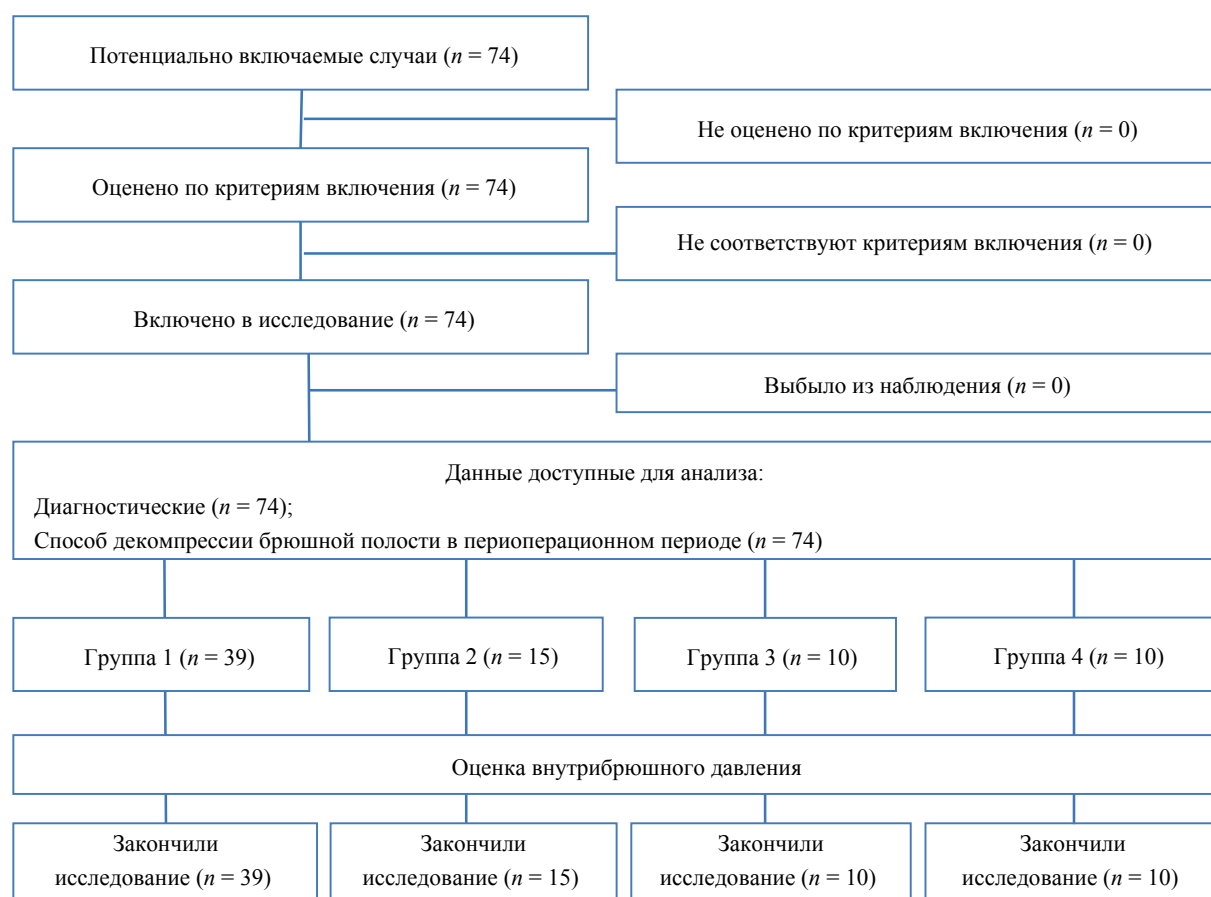


Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Характеристики выборки (групп) исследования

Среди причин развития ВРП перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки были представлены 23 случаями. Острая кишечная непроходимость и острый панкреатит послужили причиной перитонита у 20 и 14 пациентов соответственно. Перфорация толстой кишки или ее дивертикула диагностированы в 7 случаях, тонкой кишки — в 4 наблюдениях. У 3 больных зарегистрирован острый аппендицит и у 3 — травма органов брюшной полости (рис. 2).

Распределение больных в группах наблюдения в зависимости от причины перитонита представлено в таблице 1.

Основные результаты исследования

Показатели степени тяжести перитонита, интегральных шкал APACHE II и SOFA, отражающих степень тяжести общего состояния и выраженность полиорганной дисфункции, и уровень внутрибрюшного давления при поступлении больного в стационар представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных в ряде случаев обращают на себя внимание несоответствия между показателями степени тяжести перитонита и внутрибрюшного давления. Обнаруженные непоследовательности побудили к расчету коэффициентов корреляции между указанными

показателями у больных с определенной патологией, послужившей причиной развития распространенного перитонита.

Вычислялись коэффициент корреляции r -Пирсона $R1$ для значений шкалы МИП и показателей интегральных шкал, отражающих общую тяжесть состояния и степень выраженности эндогенной интоксикации (APACHE II и SOFA), коэффициент корреляции $R2$ для значений шкалы МИП и показателей внутрибрюшного давления и коэффициент корреляции $R3$ для показателей внутрибрюшного давления и значений интегральных шкал, отражающих общую тяжесть состояния и степень выраженности эндогенной интоксикации (APACHE II, SOFA). При анализе полученных данных (табл. 3) были определены две нозологические формы (острый панкреатит и острая кишечная непроходимость), при которых выявлены низкие коррелятивные связи между значениями МИП и показателями интегральных шкал, отражающих общую тяжесть состояния и степень выраженности эндогенной интоксикации (APACHE II и SOFA), а также между значениями МИП и показателями ВБД ($R1$ и $R2$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что степень выраженности внутрибрюшной гипертензии опре-

деляется не только тяжестью ВРП, но и нозологической формой первичного заболевания, вызвавшей развитие перитонита.

В условиях, когда при определенных видах острой хирургической патологии, в частности при остром панкреатите или острой кишечной непроходимости, коррелятивные связи между степенью тяжести перитонита и выраженностью ВБД отсутствуют, моментные ряды динамики показателей ВБД теряют признаки адаптивности.

В связи с этим анализировали динамику средних показателей ВБД в группах наблюдения с расчетом указанных выше параметров и определением тенденции к росту или снижению. Распределение больных в группах наблюдения по степени тяжести перитонита и средние показатели ВБД представлены в таблице 4.

Статистически достоверных различий в группах между средними показателями ВБД, определяемыми до процедуры декомпрессии, не выявлено. Это связано с тем, что группы формировались по виду выбранного способа декомпрессии брюшной полости, зачастую (особенно при ретроспективном анализе) этот выбор осуществлялся только на основании субъективной оценки хирурга, без учета особенностей патогенеза первичного заболевания, послужившего причиной развития перитонита. Динамика показателей ВБД в зависимости от способа декомпрессии в наблюдаемых группах представлена в таблице 5.

Полученные данные свидетельствуют о том, что само оперативное вмешательство у больных в ВРП оказывает декомпрессивное действие в виде снижения уровня внутрибрюшного давления на 30% и более. Однако на 2–3-и сутки послеоперационного периода у больных с назогастральным зондом отмечен рост ВБД до уровня дооперационных показателей. Это, вероятно, связано с остаточными явлениями перитонита и закономерной реакцией на операционную травму в виде пареза кишечника. Только с 4 суток послеоперационного периода отмечено некоторое снижение уровня ВБГ, что совпадало с клиническими показателями восстановления моторной функции тонкого кишечника, но и к 5-м суткам после операции показатели давления соответствовали 2-й степени тяжести ВБГ.



Рис. 2. Причины развития вторичного распространенного перитонита.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: ОКН — острая кишечная непроходимость.

Fig. 2. Causes of secondary diffuse peritonitis.

Note: performed by the authors. Abbreviations: ОКН — acute intestinal obstruction.

Осложнения при применении назогастральной интубации в виде дислокации зонда отмечены у 4 (10,3%) больных.

Во 2-й группе пациентов продленная НИИ обеспечивала стойкое снижение ВБД непосредственно после операции.

На 2–3-и сутки послеоперационного периода в этой группе больных так же, как и в первой, отмечено нарастание уровня ВБГ, однако увеличение показателей ВБД было незначительным. В целом в первые 3 суток после операции внутрибрюшное давление не превышало 18 мм рт. ст. При проведении продленной НИИ осложнения выявлены в 2 (13,3%) из 15 случаев. У 1 (6,7%) пациента отмечена

Таблица 1. Распределение больных в группах наблюдения в зависимости от природы перитонита

Table 1. Distribution of patients in observation groups by nature of peritonitis

Причина ВРП	Группы наблюдения				Всего, абс. (%)
	1 (n = 39), абс. (%)	2 (n = 15), абс. (%)	3 (n = 10), абс. (%)	4 (n = 10), абс. (%)	
Острый панкреатит (n = 14)	9 (23,1%)	3 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	14 (18,7%)
ОКН (n = 20)	11 (28,2%)	3 (20%)	3 (30%)	3 (30%)	20 (26,7%)
Перфоративная язва (n = 23)	15 (38,5%)	4 (26,7%)	2 (20%)	2 (20%)	23 (30,7%)
Перфорация тонкой кишки (n = 4)	1 (2,6%)	1 (6,7%)	1 (10%)	1 (10%)	4 (5,4%)
Перфорация толстой кишки (n = 7)	2 (5,1%)	1 (6,7%)	2 (20%)	2 (20%)	7 (9,5%)
Травма живота (n = 3)	-	1 (6,7%)	1 (10%)	1 (10%)	3 (4,1%)
Острый аппендицит (n = 3)	1 (2,6%)	2 (13,3%)	-	-	3 (4,1%)
ИТОГО	39 (100%)	15 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	74 (100%)

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ВРП — вторично распространенный перитонит; ОКН — острая кишечная непроходимость.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ВРП — secondary diffuse peritonitis; ОКН — acute intestinal obstruction.

Таблица 2. Средние показатели степени тяжести перитонита, интегральных шкал и внутрибрюшного давления при поступлении в стационар в зависимости от вида хирургической патологии

Table 2. Mean values of peritonitis severity, integral scales and intra-abdominal pressure, upon admission to hospital, depending on type of surgical pathology

Причина ВРП	МИП	APACHE II	SOFA	ВБД
Острый панкреатит ($n = 14$)	$15,8 \pm 2,2$	$14,6 \pm 1,7$	$5,7 \pm 0,6$	$25,2 \pm 2,6$
ОКН ($n = 20$)	$13,2 \pm 1,9$	$12,3 \pm 1,3$	$3,3 \pm 0,7$	$27,3 \pm 2,5$
Перфоративная язва ($n = 23$)	$9,8 \pm 0,8$	$5,5 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,1$	$12,5 \pm 2,2$
Перфорация тонкой кишки ($n = 4$)	$17,6 \pm 2,5$	$8,4 \pm 0,9$	$0,8 \pm 0,2$	$14,3 \pm 1,7$
Перфорация толстой кишки ($n = 7$)	$27,5 \pm 2,1$	$11,8 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,6$	$25,8 \pm 2,8$
Травма живота ($n = 3$)	$25,4 \pm 1,7$	$9,7 \pm 1,2$	$2,6 \pm 0,4$	$24,4 \pm 1,6$
Острый аппендицит ($n = 3$)	$18,7 \pm 1,8$	$8,7 \pm 1,3$	$1,9 \pm 0,5$	$23,6 \pm 2,2$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ВРП — вторично распространенный перитонит; ОКН — острая кишечная непроходимость; МИП — Мангеймский индекс перитонита; APACHE II — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; ВБД — внутрибрюшное давление.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ВРП — secondary diffuse peritonitis; ОКН — acute intestinal obstruction; МИП — Mannheim Peritonitis Index; APACHE II — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; ВБД — intra-abdominal pressure.

Таблица 3. Значения коэффициентов корреляции между показателями

Table 3. Between-value correlation coefficients

Причина перитонита	Коэффициенты корреляции		
	R1	R2	R3
Острый панкреатит ($n = 14$)	$0,26 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,07$
ОКН ($n = 20$)	$0,19 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,07$	$0,92 \pm 0,03$
Перфоративная язва ($n = 23$)	$0,66 \pm 0,04$	$0,61 \pm 0,12$	$0,72 \pm 0,08$
Перфорация тонкой кишки ($n = 4$)	$0,86 \pm 0,07$	$0,81 \pm 0,10$	$0,88 \pm 0,01$
Перфорация толстой кишки ($n = 7$)	$0,75 \pm 0,14$	$0,76 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,04$
Травма живота ($n = 3$)	$0,77 \pm 0,09$	$0,82 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,05$
Острый аппендицит ($n = 3$)	$0,91 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,02$	$0,97 \pm 0,01$
Средние показатели	$0,62 \pm 0,07$	$0,63 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,04$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ОКН — острая кишечная непроходимость.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ОКН — acute intestinal obstruction.

дислокация назоинтестинального зонда, что потребовало его удаления, еще у 1 (6,7%) больного развилось носовое кровотечение, потребовавшее проведения передней тампонады носа. В 1 (6,7%) случае в раннем послеоперационном периоде диагностирована двусторонняя пневмония, однако доказать ее связь с проведением НИИ было затруднительно.

Самая лучшая динамика отмечена в 3-й и 4-й группах наблюдения. У больных с применением технологии «open abdomen» и вакуумной терапией (vacuum assisted closure — VAC) на всем протяжении послеоперационного периода отмечена стойкая тенденция к снижению показателей ВБД. При этом даже на 2–3-и сутки послеоперационного периода показатели ВБД не превышали 15–17 мм рт. ст. При применении сочетанных технологий в 4-й группе пациентов аналогичные показатели не превышали 12–16 мм рт. ст., что обусловлено снижением внутрипросветного давления и одновременной эвакуацией патологического экссудата из брюшной полости и уменьшением отека брюшины и забрюшинной клетчатки.

Дополнительные результаты исследования

Выявленные несоответствия между показателями степени тяжести перитонита и внутрибрюшного давления

в случаях, когда причиной перитонита становилась острая кишечная непроходимость или острый панкреатит, диктуют необходимость дифференцированного подхода к выбору способа декомпрессии брюшной полости у пациентов с указанной патологией. При этом определяющим фактором должна служить не столько тяжесть перитонита, который, как правило, носит серозный или серозно-фибринозный характер, а выраженность внутрибрюшной гипертензии как предиктора развития полиорганной дисфункции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В подавляющем большинстве случаев развитие ВРБ сопровождается ВБГ разной степени выраженности, которая зависит не только от степени тяжести перитонита, но и от особенностей патогенеза основного заболевания, являющегося причиной перитонита. Нами выявлены различия в динамике ВБД при использовании разных способов декомпрессии брюшной полости. Лучшие результаты получены при применении НИИ и вакуум-ассистированной лапароскопии, а также при сочетании технологий. Для выбора оптимального способа декомпрессии брюш-

Таблица 4. Распределение больных в группах наблюдения по степени тяжести перитонита и средние показатели внутрибрюшного давления в группах
Table 4. Distribution of patients in observation groups by peritonitis severity and mean values of intra-abdominal pressure in groups

Группы больных	Показатели			
	WSES cIAIs Score	МИП	ВБД (мм рт. ст.)	ВБД среднее (мм рт. ст.)
1 (n = 39)	≤3 (n = 22)	11,2 ± 2,2	24,2 ± 6,9	25,3 ± 3,2
	4–6 (n = 16)	17,6 ± 3,1	25,6 ± 2,2	
	≥7 (n = 1)	30,0 ± 3,3	28,0	
2 (n = 15)	≤3 (n = 5)	11,5 ± 4,8	18,2 ± 4,2	23,1 ± 3,3
	4–6 (n = 6)	13,5 ± 2,7	22,7 ± 3,6	
	≥7 (n = 4)	29,7 ± 3,5	27,5 ± 2,1	
3 (n = 10)	≤3 (n = 0)	-	-	26,2 ± 3,8
	4–6 (n = 2)	16,5 ± 1,5	22,5 ± 1,5	
	≥7 (n = 8)	30,6 ± 2,3	29,1 ± 3,5	
4 (n = 10)	≤3 (n = 0)	-	-	29,1 ± 1,6
	4–6 (n = 1)	24	24,0	
	≥7 (n = 9)	30,6 ± 2,3	29,7 ± 3,5	

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: WSES cIAIs Score — World Society of Emergency Surgery complication Intra Abdominal Infections Score; МИП — Мангеймский индекс перитонита; ВБД — внутрибрюшное давление; ВБД среднее — внутрибрюшное давление среднее.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: WSES cIAIs Score — World Society of Emergency Surgery Complication Intra Abdominal Infections Score; МИП — Mannheim Peritonitis Index; ВБД — intra-abdominal pressure; ВБД среднее — mean intra-abdominal pressure.

ной полости у больных с ВРП необходим персонализированный подход с учетом патофизиологии основного заболевания, степени тяжести перитонита и других факторов.

Ограничения исследования

В ряде случаев отсутствие корреляции между степенью тяжести ВРП и выраженностью ВБГ может служить препятствием для получения достоверных данных о рисках развития САК у разных категорий больных. Полученные результаты и их значение следует обсуждать в самом широком контексте при выборе направлений будущих исследований.

Интерпретация результатов исследования

Одним из важнейших компонентов комплексного лечения ВРП является борьба с ВБГ, а выбор способа декомпрессии брюшной полости — важный вопрос хирургической тактики. Мониторинг показателей ВБД играет большую роль в прогнозировании возможности развития САК и общих результатов хирургического лечения больных с ВРП. На сегодняшний день предложено множество способов хирургической декомпрессии брюшной полости, из которых наибольшее распространение получили назогастральная интубация, НИИ и технология «open abdomen» в сочетании с вакуумной терапией.

Нами проведено изучение динамики показателей ВБД у 74 пациентов с ВРП при применении всех 4 видов декомпрессии брюшной полости. Установлено, что лучшие результаты получены в группе пациентов с применением технологии «open abdomen» в сочетании с вакуумной терапией (NPWT — negative pressure wound therapy). Уже в первые сутки послеоперационного периода удалось снизить средний уровень ВБГ на 30%. В дальнейшем

отмечался небольшой, но устойчивый темп убывания показателей ВБД. Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований, которые подтвердили эффективность использования технологии НИИ и NPWT, а также их сочетания при лечении больных с ВРП в виде уменьшения выраженности внутрибрюшной гипертензии, снижения числа септических осложнений и уровня летальности и сокращения сроков госпитализации больных [24–30]. P. Sibaja et al., 2017 [21] в обзоре 48 случаев лечения абдоминального сепсиса указывает на сохранение приемлемых показателей внутрибрюшного давления на протяжении всего послеоперационного периода. Это позволяет снизить риски развития полиорганной недостаточности у больных с ВРП. В систематическом обзоре F. Saeg et al. (2021) [22], также приводятся данные о положительном эффекте сочетания вакуум-терапии с постоянной ирригацией сложных ран, в том числе и открытых ран живота. О. В. Карасева и соавт. (2020) [25], обобщив опыт лечения 12 детей с ВРП, считают, что при открытом ведении живота вакуум-терапия является предпочтительной методикой, позволяющей при сохранении герметичности брюшной полости обеспечить оптимальные условия для ее санации и своевременной хирургической коррекции отсроченных осложнений. В 2021 году D. Tartaglia et al. [30], проанализировав результаты хирургического лечения 1474 больных с абдоминальным сепсисом, из которых у 113 (7,4%) применялась технология «open abdomen», пришли к выводу, что данный метод является наиболее безопасным и надежным при лечении наиболее тяжелых пациентов. Основными препятствиями для улучшения прогноза, по мнению авторов, являются тяжелые сопутствующие заболевания и развивающаяся полиорганная

Таблица 5. Динамика показателей ВБД в группах наблюдения

Table 5. Dynamics of intra-abdominal pressure values in observation groups

Сутки после операции	Показатели	Группы наблюдения			
		1 (n = 39)	2 (n = 15)	3 (n = 10)	4 (n = 10)
При поступлении	ВБД _{ср}	25,3 ± 3,2	23,1 ± 3,3	26,2 ± 3,8	29,1 ± 1,6
1	ВБД	16,7 ± 1,4	15,6 ± 2,6	17,7 ± 2,5	16,4 ± 1,9
	ΔВБД*	-9,6	-7,5	-8,7	-12,7
	T _{ср} (%)	66,1	67,5	67,6	58,1
	K _{ср} (%)	-33,9	-32,5	-32,4	-41,9
	T	0,5	0	0	0
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
2	ВБД	21,7 ± 2,1	17,4 ± 3,2	17,0 ± 1,7	16,0 ± 0,6
	ΔВБД	+5,0	+1,8	-0,7	-0,4
	T _{ср} (%)	129,9	111,5	96	97,6
	K _{ср} (%)	29,9	11,5	-4	-2,4
	T	0,5	72,5	49	94
	p	<0,01	>0,05	>0,05	>0,05
3	ВБД	23,4 ± 0,4	18,1 ± 1,5	15,2 ± 2,1	13,2 ± 1,3
	ΔВБД	+1,7	+0,7	-1,8	-2,8
	T _{ср} (%)	107,8	104	89,4	82,5
	K _{ср} (%)	7,8	4	-10,6	-17,5
	T	11,5	43,5	38	10
	p	<0,05	>0,05	0,05	>0,05
4	ВБД	17,2 ± 2,2	14,8 ± 3,5	11,3 ± 1,4	12,7 ± 0,9
	ΔВБД	-6,2	-3,3	-3,9	-0,5
	T _{ср} (%)	73,5	81,8	74,3	96,2
	K _{ср} (%)	-26,5	-18,2	-25,7	-3,8
	T	0,5	2,0	2,5	42
	p	<0,01	<0,05	<0,01	0,05
5	ВБД	14,9 ± 0,7	8,2 ± 1,1	9,0 ± 1,2	8,4 ± 1,1
	ΔВБД	-2,3	-6,6	-2,3	-4,3
	T _{ср} (%)	86,6	55,4	79,6	66,1
	K _{ср} (%)	-13,4	-44,6	-20,4	-33,9
	T	14,5	0	36,5	0,5
	p	<0,05	<0,01	<0,05	<0,01

Примечания: таблица составлена авторами; * — показатели динамики и достоверности различий уровня ВБД всегда рассчитывали по сравнению с предыдущим днем наблюдения. Сокращения: ВБД — внутрибрюшное давление; ΔВБД — средний абсолютный прирост внутрибрюшного давления; T_{ср} — средний темп роста (убывания); K_{ср} — средний темп прироста; T — критерий Вилкоксона.

Notes: compiled by the authors; * — values of dynamics and significance of differences in the level of intra-abdominal pressure are calculated in comparison with the previous day of observation. Abbreviations: ВБД — intra-abdominal pressure; ΔВБД — mean absolute increase in intra-abdominal pressure; T_{ср} — mean rate of increase (decrease); K_{ср} — mean rate of increase; T — Wilcoxon test.

недостаточность. Похожие данные приводят И. М. Батыршин и соавт. (2020) [24] на основании изучения результатов лечения 43 больных с ВРП. И. Б. Уваров и соавт. (2022) [27], проведя проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование с включением 141 пациента, считают, что вакуум-ассистированная лапаростомия в сочетании с программированными этапными санациями брюшной полости обеспечивает более эффективное купирование местных и системных проявлений абдоминального сепсиса, снижение летальности и числа осложнений, а также сроки госпитализации. В то же время если эффективность НИИ доказана давно и на большом количестве клинического материала, то влияние

технологии «open abdomen» и NPWT на динамику показателей внутрибрюшного давления изучена недостаточно, что определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Указанные технологии применяются в основном у самой сложной категории больных с ВРП, в частности у пациентов с показателями WSES cIaIs Score более 7 баллов, при наличии тяжелого сепсиса и выраженной полиорганной дисфункции, а также при явных показаниях к проведению этапных санаций брюшной полости. У больных с серозными, серозно-фибринозными и даже некоторыми гнойными формами ВРП, как правило, достаточно однократной адекватной санации брюшной полости. Кроме

того, при применении вакуум-ассистированной лапароскопии отмечается достаточно высокий риск развития ишемии кишечника в зоне воздействия отрицательного давления, кишечных свищей, кровотечений, а также спаечной кишечной непроходимости и образования плохо дренируемых жидкостных скоплений и остаточных абсцессов брюшной полости² [21, 22, 31, 32]. При длительном существовании лапаростомы существует риск латерализации краев лапаротомной раны, что значительно затрудняет закрытие дефекта передней брюшной стенки. Для профилактики этого осложнения при благоприятном течении гнойно-септического процесса в брюшной полости мы старались провести закрытие лапаростомы в среднем на 5–6-е сутки послеоперационного периода.

Применение НИИ в качестве декомпрессионной процедуры также показало высокую эффективность. Уже через сутки после ее проведения отмечено выраженное снижение уровня ВБГ более чем на 30%, в дальнейшем на протяжении всего раннего послеоперационного периода определялись приемлемые показатели ВБД.

Одной из причин критического отношения к методу НИИ ряда зарубежных исследователей является техническая трудность установки назоинтестинального зонда и достаточно высокий процент осложнений [33]. Самыми серьезными осложнениями считается развитие пневмонии, ринитов и полисинуситов и дислокация зонда, которая в 100% случаев требует его удаления. Многие считают, что длительная НИИ может способствовать транслокации бактериальной флоры в проксимальные отделы кишечной трубки, а постоянный дискомфорт в области стояния толстого зонда значительно ухудшает качество жизни пациента после операции. Для предотвращения указанных осложнений мы использовали разработанный нами ранее зонд для НИИ диаметром 6,5 мм с двумя оливами на конце. Мы считаем, что применение НИИ оправдано при лечении больных с легкими и среднетяжелыми формами перитонитов, при наличии выраженной ВБГ, например при спаечной тонкокишечной непроходимости, осложненной разлитым серозно-фибринозным перитонитом. Помимо адекватной декомпрессии назоинтестинальный зонд может выполнять и функцию «внутреннего каркаса», который препятствует развитию нового спаечного

процесса, хотя убедительных данных о противоспаечном эффекте НИИ в настоящее время нет [34].

Назогастральная интубация также оказывает определенный декомпрессионный эффект, но, как показывают наши данные, он является недостаточным. Преимуществами назогастральной интубации являются простота выполнения, возможность повторной его установки при дислокации и низкий уровень дискомфорта пациентов. При применении назогастральной интубации у больных с ВРП требуется тщательный мониторинг уровня ВБГ для раннего выявления рисков развития САК и своевременного выполнения дополнительных декомпрессионных мероприятий.

Полученные данные о динамике ВБД в раннем послеоперационном периоде позволяют применить персонализированный подход к применению разных способов декомпрессии. При легких формах распространенного перитонита ($cIAIScore \leq 3$) и I стадии ВБГ по рекомендациям WSACS возможно применение назогастральной интубации при условии постоянного мониторинга уровня ВБД. При легких и среднетяжелых формах перитонита ($3 < cIAIScore \leq 6$) и II–III стадии ВБГ больному показана продленная НИИ. В случаях тяжелых перитонитов ($cIAIScore \geq 7$), требующих повторных санаций брюшной полости, III стадии ВБГ или наличии признаков САК необходимо использовать технологию «open abdomen» в виде вакуум-ассистированной лапароскопии или сочетание вакуум-ассистированной лапароскопии с НИИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор способа хирургической декомпрессии является важным элементом тактики лечения больных с ВРП. Полученные данные о динамике ВБД при различных способах декомпрессии брюшной полости позволяют считать метод НИИ и технологию вакуум-ассистированной лапароскопии оптимальными способами декомпрессии при лечении больных с тяжелыми и среднетяжелыми ВРП, осложненными выраженной энтеральной недостаточностью и внутрибрюшной гипертензией. Назогастральная интубация не обеспечивает достаточного эффекта декомпрессии брюшной полости, и ее применение возможно только при условии постоянного мониторинга уровня ВБД для своевременной диагностики и профилактики развития синдрома абдоминальной компрессии и полиорганной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Lewis M., Benjamin E.R., Demetriades D. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Curr. Probl. Surg.* 2021;58(11):100971. DOI: 10.1016/j.cpsurg.2021.100971
2. Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Тимербулатов М.В., Гайнуллина Э.Н., Смир Р.А. Диагностика и выбор метода лечения интраабдоминальной гипертензии абдоминального компартмент-синдрома. *Вестник РАМН*. 2019; 74(3): 210–215. DOI: 10.15690/vramn1080
Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Fayazov R.R., Timerbulatov M.V., Gaynullina E.N., Smir R.A. Diagnosis and choice of a method of treatment of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019; 74(3): 210–215 (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1080
3. Montalvo-Jave E.E., Espejel-Deloiza M., Chernitzky-Camaño J., Peña-Pérez C.A., Rivero-Sigarroa E., Ortega-León L.H. Abdominal compartment syndrome: Current concepts and management. *Rev. Gastroenterol. Mex. (Engl. Ed.)*. 2020;85(4):443–451. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rgmex.2020.03.003
4. Smit M., van Meurs M., Zijlstra J.G. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients: A narrative review of past, present, and future steps. *Scand. J. Surg.* 2022;111(1):14574969211030128. DOI: 10.1177/14574969211030128
5. Leon M., Chavez L., Surani S. Abdominal compartment syndrome among surgical patients. *World. J. Gastrointest. Surg.* 2021; 13(4): 330–339. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i4.330
6. Pritesh Kumar N., Bains L., Lal P., Mishra A., Yasir Beg M., Maranna H. Role of intra-abdominal pressure in the outcomes of perforation peritonitis: A prospective observational study. *Turk. J. Surg.* 2021; 37(3): 253–259. DOI: 10.47717/turkjsurg.2021.4945

² Горский В.А., Воленко А.В., Кривихин Д.В., Череватенко А.М., Армашов В.П. Технические особенности назоинтестинальной декомпрессии при перитоните. *Практическая медицина*. 2017; 6 (107): 27–31.

7. Pereira B.M. Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2019; 25(6): 688–696. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000665
8. Kirkpatrick AW, Coccolini F, McDonald B, Roberts DJ. *Definition, Pathophysiology, and Pathobiology of Intra-Abdominal Hypertension and the Abdominal Compartment Syndrome*. In: Coccolini F, Malbrain M.L.N.G., Kirkpatrick A.W., Gamberini E., editors. *Compartment Syndrome. Hot Topics in Acute Care Surgery and Trauma*. 2020; 51–61. DOI: 10.1007/978-3-030-55378-4_6
9. Modares M., Tabari M. Phlegmonous gastritis complicated by abdominal compartment syndrome: a case report. *BMC Surg*. 2021; 21(1): 5. DOI: 10.1186/s12893-020-00999-y
10. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С. Синдром интраабдоминальной гипертензии: современное состояние проблемы. *Хирургическая практика*. 2020; 2: 35–42. DOI: 10.38181/2223-2427-2020-2-35-42
11. Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S. Intraabdominal hypertension syndrome: current state of the problem. *Surgical practice*. 2020; 2: 35–42 (In Russ.). DOI: 10.38181/2223-2427-2020-2-35-42
12. Song M., Zhao P., Hu W. Application Effect of Intra-Abdominal Pressure Monitoring System in Early Enteral Nutrition Nursing of ICU Patients. *Contrast Media. Mol. Imaging*. 2022;2022:3545278. DOI: 10.1155/2022/3545278
13. Алиев С.А., Алиев Э.С. Назоинтестинальная интубация в хирургии острой кишечной непроходимости и перитонита: прошлое, настоящее и будущее. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021; 10: 92–99. DOI: 10.17116/hirurgia202110192
14. Aliev S.A., Aliev E.S. Nasointestinal intubation in surgery of acute intestinal obstruction and peritonitis: past, present and future. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2021; 10: 92–99 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202110192
15. Kayano H., Nomura E., Ueda Y., Kuramoto T., Machida T., Uda S., Mukai M., Yamamoto S., Makuuchi H. Evaluation of laparoscopic surgery for small bowel obstruction and factors related to outcomes. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2020;15(2):268–275. DOI: 10.5114/wiitm.2020.93243
16. Tan Y., Chen H., Mao W., Yuan Q., Niu J. Short-Term Clinical Outcomes after Using Novel Deeper Intubation Technique (DIT) of Ileus Tube for Acute Bowel Obstruction Patients. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2020; 2020: 1625154. DOI: 10.1155/2020/1625154
17. Zhu L., Zheng Y.X., Chen K.B. Clinical characteristics of nasointestinal ileus tube-induced intussusception: three case reports and a literature review. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(4): 300060519878356. DOI: 10.1177/0300060519878356
18. Курбонов К.М., Назирбоев К.Р., Даминова Н.М. Интубация тонкой кишки как компонент лечения острой странгуляционной тонкокишечной непроходимости. *Вестник Авиценны*. 2018; 20(4): 436–441. DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-436-441
19. Kurbonov K.M., Nazirboev K.R., Daminova N.M. Intubation of the small intestine as a component of treatment of acute strangulated small bowel obstruction. *Vestnik Avitsenny*. 2018; 20(4): 436–441 (In Russ.). DOI: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-436-441
20. Dong X.W., Huang S.L., Jiang Z.H., Song Y.F., Zhang X.S. Nasointestinal tubes versus nasogastric tubes in the management of small-bowel obstruction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(36): e12175. DOI: 10.1097/MD.00000000000012175
21. Zhang G., Wang K., Yang G., Han C., Bi W. Clinical analysis of common complications induced by long nasointestinal tubes: A retrospective cohort study. *Translational Surgery*. 2018; 3(2): 28. DOI: 10.4103/ts.ts_22_17
22. Демко А.Е., Шляпников С.А., Синенченко Г.И., Кулагин В.И., Батыршин И.М., Луфт В.М., Пичугина Г.А., Склизов Д.С., Остроумова Ю.С., Осипов А.В. Успешное лечение пациента с высокими свищами желудочно-кишечного тракта на фоне третичного перитонита и тяжелого абдоминального сепсиса. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2019; 178(2): 52–55.
23. Demko A.E., Shlyapnikov S.A., Sinenchenko G.I., Kulagin V.I., Batyrshin I.M., Luft V.M., Pichugina G.A., Sklizkov D.S., Ostroumova Yu.S., Osipov A.V. Case report of successful treatment of patient with high gastrointestinal fistulas with tertiary peritonitis and severe abdominal sepsis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019; 178(2): 52–55 (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-2-52-55
24. Pappalardo V., Rausei S., Ardita V., Boni L., Dionigi G. Should Negative Pressure Therapy Replace Any Other Temporary Abdominal Closure Device in Open-Abdomen Management of Secondary Peritonitis? *Surg. Technol. Int.* 2021; 38: 127–138. DOI: 10.52198/21.STI.38.GS1386
25. Sibaja P., Sanchez A., Villegas G., Apestegui A., Mora E. Management of the open abdomen using negative pressure wound therapy with instillation in severe abdominal sepsis: A review of 48 cases in Hospital Mexico, Costa Rica. *Int. J. Surg. Case. Rep.* 2017; 30: 26–30. DOI: 10.1016/j.ijscr.2016.11.024
26. Saeg F., Schoenbrunner A.R., Janis J.E. Evidence-Based Wound Irrigation: Separating Fact from Fiction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021; 148(4): 601e–614e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000008331
27. Muresan M., Muresan S., Brinzaniuc K., Voidazan S., Sala D., Jimbo-rean O., Hussam A.H., Bara T. Jr., Popescu G., Borz C., Neagoe R. How much does decompressive laparotomy reduce the mortality rate in primary abdominal compartment syndrome? A single-center prospective study on 66 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(5): e6006. DOI: 10.1097/MD.00000000000006006
28. Батыршин И.М., Шляпников С.А., Демко А.Е., Остроумова Ю.С., Склизов Д.С., Фомин Д.В., Тишков А.В., Страх Л.В. Прогнозирование и дифференцированный подход в лечении больных с вторичным перитонитом и абдоминальным сепсисом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020; 5: 27–33. DOI: 10.17116/hirurgia202005127
29. Batyrshin I.M., Shlyapnikov S.A., Demko A.E., Ostroumova Yu.S., Sklizkov D.S., Fomin D.V., Tishkov A.V., Strakh L.V. Prediction and differentiated approach in the treatment of patients with secondary peritonitis and abdominal sepsis. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020; 5: 27–33 (In Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia202005127
30. Карасева О.В., Тимофеева А.В., Горелик А.Л., Голиков Д.Е. Вакуум-терапия в неотложной абдоминальной хирургии у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 11(3S): 62. DOI: 10.17816/psa1106
31. Karaseva O.V., Timofeeva A.V., Gorelik A.L., Golikov D.E. Vakuu-terapiya v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii u detey [Vacuum therapy in emergency abdominal surgery in children]. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021; 11(3S): 62 (In Russ.). DOI: 10.17816/psa1106
32. Сигуа Б.В., Земляной В.П., Петров С.В., Игнатенко В.А., Котков П.А. Хирургические аспекты лечения пациентов с распространенным перитонитом. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10(1): 58–65.
33. Sigua B.V., Zemlyanoy V.P., Petrov S.V., Ignatenko V.A., Kotkov P.A. Surgical aspects of the treatment of patients with generalized peritonitis. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021; 10(1): 58–65 (In Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-58-65
34. Уваров И.Б., Сичинава Д.Д., Мануйлов А.М. Вакуум-ассистированная лапаростомия с этапными санациями в лечении вторичного распространенного послеоперационного перитонита: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 62–76.
35. Uvarov I.B., Sichinava D.D., Manuilov A.M. Vacuum-assisted laparostomy with staged peritoneal lavage in management of secondary postoperative diffuse peritonitis: a prospective comparative non-randomised clinical trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(1): 62–76 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-1-62-76
36. Godínez-Vidal A.R., Alcántara-Gordillo R., Aguirre-Rojano V.I., López-Romero S.C., González-Calatayud M., González-Pérez L.G., Pulido-Cejudo A., Gracida-Mancilla N.I. Evaluation of C-reactive protein, procalcitonin and the PCR/PCT index as indicators of mortality in abdominal sepsis. *Cir. Cir.* 2020; 88(2): 150–153. DOI: 10.24875/CIRU.19000993
37. Neri A., Fusario D., Marano L., Savelli V., Bartalini Cinughi de Pazzi A., Cassetti D., Roviello F., Marrelli D. Clinical evaluation of the Mannheim Prognostic Index in post-operative peritonitis: a prospective cohort study. *Updates. Surg.* 2020; 72(4): 1159–1166. DOI: 10.1007/s13304-020-00831-5
38. Tartaglia D., Marin J.N., Nicoli A.M., De Palma A., Picchi M., Musetti S., Cremonini C., Salvadori S., Coccolini F., Chiarugi M. Predictive factors of mortality in open abdomen for abdominal sepsis: a retrospective cohort study on 113 patients. *Updates. Surg.* 2021; 73(5): 1975–1982. DOI: 10.1007/s13304-021-01012-8

31. Coccolini F., Montori G., Ceresoli M., Catena F., Moore E.E., Ivatury R., Biffi W., Peitzman A., Coimbra R., Rizoli S., Kluger Y., Abu-Zidan F.M., Sartelli M., De Moya M., Velmahos G., Fraga G.P., Pereira B.M., Leppaniemi A., Boermeester M.A., Kirkpatrick A.W., Maier R., Bala M., Sakakushev B., Khokha V., Malbrain M., Agnoletti V., Martin-Loeches I., Sugrue M., Di Saverio S., Griffiths E., Soreide K., Mazuski J.E., May A.K., Montravers P., Melotti R.M., Pisano M., Salvetti F., Marchesi G., Valetti T.M., Scalea T., Chiara O., Kashuk J.L., Ansaloni L. The role of open abdomen in non-trauma patient: WSES Consensus Paper. *World J. Emerg. Surg.* 2017; 12: 39. DOI: 10.1186/s13017-017-0146-1
32. Coccolini F., Gubbiotti F., Ceresoli M., Tartaglia D., Fugazzola P., Ansaloni L., Sartelli M., Kluger Y., Kirkpatrick A., Amico F., Catena F., Chiarugi M.; IROA study group. Open Abdomen and Fluid Instillation in the Septic Abdomen: Results from the IROA Study. *World J. Surg.* 2020; 44(12): 4032–4040. DOI: 10.1007/s00268-020-05728-3
33. Шаповальянц С.Г., Ларичев С.Е., Шабрин А.В., Желешников А.Л., Чесарев А.А. Назоинтестинальная интубация в лечении острой спаечной тонкокишечной непроходимости. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2022;(12–2):81–89. DOI: 10.17116/hirurgia202212281
34. Ten Broek R.P.G., Krielen P., Di Saverio S., Coccolini F., Biffi W.L., Ansaloni L., Velmahos G.C., Sartelli M., Fraga G.P., Kelly M.D., Moore F.A., Peitzman A.B., Leppaniemi A., Moore E.E., Jeekel J., Kluger Y., Sugrue M., Balogh Z.J., Bendinelli C., Civil I., Coimbra R., De Moya M., Ferrada P., Inaba K., Ivatury R., Latifi R., Kashuk J.L., Kirkpatrick A.W., Maier R., Rizoli S., Sakakushev B., Scalea T., Soreide K., Weber D., Wani I., Abu-Zidan F.M., De'Angelis N., Piscioneri F., Galante J.M., Catena F., van Goor H. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J. Emerg. Surg.* 2018; 13: 24. DOI: 10.1186/s13017-018-0185-2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попандопуло Константин Иванович — доктор медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Konstantin I. Popandopulo — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-8668-7442>

Исаханян Карен Армирович — ассистент кафедры факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Karen A. Isakhanian — Assistant, Department of Faculty and Hospital Surgery, Kuban State Medical University, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-4643-9188>

Базлов Сергей Борисович — кандидат медицинских наук; доцент кафедры факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Sergey B. Bazlov — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Faculty and Hospital Surgery of Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0610-3516>

Ушкварок Полина Сергеевна — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Polina S. Ushkvarok — 6th year Student, Medical Faculty, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0004-2052-8248>

Бабенко Анастасия Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Anastasia A. Babenko — 6th year Student, Medical Faculty, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0009-0007-4727-2643>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-56-64>

УДК: 616.22-008.45:615.238

© Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина



ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ВОСПРИЯТИЯ ОДЫШКИ В УСЛОВИЯХ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ: ОДНОМОМЕНТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.Ю. Бяловский, И.С. Ракитина

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полонского, д. 13, г. Рязань, 390000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Здоровые люди могут испытывать одышку в различных ситуациях — на большой высоте, после задержки дыхания, во время стрессовых ситуаций, вызывающих тревогу или панику, чаще всего при напряженных физических нагрузках. Однако сведения о вариабельности восприятия одышки у здоровых людей на сегодня недостаточны. В данном исследовании оценивали вариабельность восприятия одышки у здоровых людей в условиях дополнительного респираторного сопротивления. **Цель исследования** — оценить вариабельность восприятия одышки у здоровых лиц при дыхании на фоне ступенчатого увеличения дополнительного респираторного сопротивления, а также провести оценку связи между уровнем восприятия одышки и уровнем физической активности. **Методы.** Проведено одномоментное наблюдательное поисковое исследование с участием здоровых людей в возрасте 19–25 лет. Исследование проводилось на базе кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с ноября 2018 по июнь 2019 г. Всего было исследовано 42 испытуемых. Испытуемые подвергались действию дополнительного респираторного сопротивления, при котором уровень восприятия одышки количественно оценивался по модифицированной шкале Борга, и были разделены на три группы по уровню восприятия одышки в соответствии с тертиями шкалы Борга: группа с низким восприятием (оценка Борга < 2 ; $n = 13$), группа среднего восприятия (оценка Борга 2–5; $n = 19$) и группа высокого восприятия одышки (оценка Борга > 5 , $n = 13$). Определяли индекс массы тела, оценивали максимальное давление в дыхательных путях, выполняли тесты функции легких, проводили исследование физической активности (вопросник IPAQ (international questionnaire on physical activity)) и тест шестиминутной ходьбы (6MWT (6 minutes walking test)). Анализ данных проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 17.0 (США). **Результаты.** В исследование были включены 42 здоровых испытуемых. Уровень восприятия одышки был классифицирован как низкий, средний и высокий у 13, 19 и 10 человек соответственно. Уровень восприятия одышки не был значимо связан с возрастом, полом, индексом массы тела, оценкой физической активности, максимальным давлением в дыхательных путях или результатами исследования функции легких. **Заключение.** Показатели воспринимаемой одышки, вызванной ступенчато увеличивающимся дополнительным респираторным сопротивлением, значительно различались. Восприятие одышки было классифицировано как низкое у 31% испытуемых, среднее у 45% и высокое у 24%. Не было выявлено связи между уровнем восприятия одышки и уровнем физической активности (тест IPAQ или дистанция шестиминутной ходьбы).

Ключевые слова: одышка, дополнительное респираторное сопротивление, уровень физической активности

Для цитирования: Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Вариабельность восприятия одышки в условиях дополнительного респираторного сопротивления: одномоментное наблюдательное поисковое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 56–64. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-56-64>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Полонского, д. 13, г. Рязань, Россия), протокол № 3 от 23 октября 2018 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. — разработка концепции и дизайна исследования; Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. — сбор данных; Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. — анализ и интерпретация результатов; Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Ракитина И.С. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Бяловский Ю.Ю. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Бяловский Юрий Юльевич; e-mail: b_uu@mail.ru; ул. Полонского, д. 13, г. Рязань, 390000, Россия

Получена: 22.11.2022 / **Получена после доработки:** 03.04.2023 / **Принята к публикации:** 04.05.2023

VARIABILITY IN PERCEPTION OF DYSPNEA IN THE CONTEXT OF ADDITIONAL RESPIRATORY RESISTANCE: CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONAL EXPLORATORY STUDY

Yury Yu. Byalovsky, Irina S. Rakitina

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Polonskogo str., 13, Ryazan, 390000, Russia

ABSTRACT

Background. In various situations healthy people may experience breathlessness caused by high altitude, breath-holding, anxiety or panic driven by stressful events, and, very often by physical activity. However, variability in perception of dyspnea in healthy individuals is yet to be explored. The present study analyzes the variability of dyspnea perception in healthy people in the context of additional respiratory resistance. **Objective** — to assess the variability in perception of dyspnea in healthy individuals against a step-up increase in additional respiratory resistance, and to evaluate the relationship between dyspnea perception and physical activity levels. **Methods.** A cross-sectional observational exploratory study involved healthy individuals aged 19–25. The study was conducted at the Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University named after acad. I.P. Pavlov (Russia), in the period from November 2018 to June 2019. A total number of individuals under study comprised 42. Study participants were subjected to additional respiratory resistance, when dyspnea perception was estimated using a modified Borg scale. Then all participants were divided into three groups according to the tertiles in their perception: slight perception (Borg score < 2; $n = 13$), moderate perception (Borg score 2–5; $n = 19$) and high perception (Borg score > 5, $n = 13$). The study involved determination of body mass index, maximal airway pressure, pulmonary function, physical activity by means of IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) and 6MWT (6 Minute Walking Test). Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 17.0 (USA). **Results.** The study included 42 healthy individuals. The level of dyspnea perception was determined as slight (low), moderate (medium) and high in 13, 19 and 10 participants, respectively. Perceived level of breathlessness did not significantly correlate with age, gender, body mass index, physical activity, maximum airway pressure or pulmonary function test results. **Conclusion.** Perceived dyspnea caused by a step-up increase in additional respiratory resistance varied significantly. The perception of dyspnea was determined as slight in 31% of participants, moderate in 45% and high in 24%. The authors did not reveal a correlation between dyspnea perception and physical activity level (via IPAQ or 6 Minute Walking Test).

Keywords: dyspnea, additional respiratory resistance, physical activity level

For citation: Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. Variability in Perception of Dyspnea in the Context of Additional Respiratory Resistance: Cross-Sectional Observational Exploratory Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 56–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-56-64>

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Polonskogo str., 13, Ryazan, Russia), Minutes No. 3 of October 23, 2018. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

Author contributions: Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — research concept and design; Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — data collection; Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — analysis and interpretation of results; Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. — literature review, statistical analysis; Rakitina I.S. — drafting the manuscript and preparing its final version; Byalovsky Yu.Yu. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Yury Yu. Byalovsky; e-mail: b_uu@mail.ru; Polonskogo str., 13, Ryazan, 390000, Russia

Received: 22.11.2022/ **Received after revision:** 03.04.2023/ **Accepted:** 04.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Одышка представляет собой субъективное ощущение дискомфорта при дыхании и состоит из качественно различных ощущений, различающихся по интенсивности. Этот симптом имеет многомерные аспекты, включая физиологические, психологические, социальные особенности и факторы окружающей среды, которые приводят к поведенческой реакции [1]. У пациентов с дыхательной недостаточностью одышка часто сопровождается отсутствием физической активности, снижением переносимости физических нагрузок и ухудшением качества жизни [2–5]. Оценка многомерных аспектов одышки стала наиболее важной в последние годы. Одышка является информативным предиктором госпитализации и смертности у пациентов с хроническими заболеваниями легких, главным образом в подгруппе пациентов с притупленным восприятием одышки [6, 7]. Здоровые люди могут испытывать одышку

в различных ситуациях: на большой высоте, после задержки дыхания, во время стрессовых ситуаций, вызывающих тревогу или панику, и (чаще всего) при напряженных физических нагрузках [8]. Однако мало что известно о вариабельности восприятия одышки у здоровых людей [7].

Дополнительное респираторное сопротивление (ДРС) часто используется для оценки восприятия одышки и изучения факторов, связанных с повышенной или пониженной чувствительностью к одышке [9–15]. Тестирование с инспираторной резистивной нагрузкой предполагает использование устройства, в рамках которого могут моделироваться ДРС возрастающей величины, что вызывает ощущение одышки за счет увеличения инспираторного усилия и общей работы дыхания. Испытуемые количественно определяют тяжесть одышки с помощью таких инструментов, как шкала Борга [11–14].

Клиническая значимость настоящего исследования заключалась в том, что одышка у больных пульмонологического профиля является не только неприятным соматическим ощущением, вызывающим снижение функционального состояния и качества жизни, но и важным тревожным симптомом как для пациентов, так и для врачей, так как часто является предвестником тяжелой патологии. Уменьшение восприятия одышки снижает мотивацию пациентов к инициированию адаптивного поведения и может привести к задержке обращения за медицинской помощью и серьезным последствиям. Это обстоятельство диктует необходимость изучения вариативности восприятия одышки при моделировании затруднения дыхания.

Цель исследования — оценить вариативность восприятия одышки у здоровых людей при дыхании на фоне ступенчатого увеличения дополнительного респираторного сопротивления, а также провести оценку связи между уровнем восприятия одышки и уровнем физической активности.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Мы провели одномоментное наблюдательное поисковое исследование, предназначенное для оценки восприятия одышки у здоровых людей в возрасте от 19 до 25 лет.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России). Исследование проводилось в период с ноября 2018 по июнь 2019 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались условно здоровые молодые люди (студенты) в возрасте от 19 до 25 лет, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии неключения

В исследование не включались беременные; студенты младше 18 лет; люди, курящие в настоящее время или в прошлом; страдающие острыми заболеваниями дыхательных путей, имеющие инвалидность; хронические заболевания в стадии обострения.

Критерии исключения

Отказ от исследования; плохая переносимость увеличенного сопротивления дыханию; исключение из университета, уход в академический отпуск или перевод в другой вуз во время проведения исследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

База данных с первичным материалом исследования включала категориальные и количественные переменные (предикторы). Категориальные показатели включали возраст, пол, наличие острых заболеваний дыхательных путей, статус курения, статус беременности, инвалидность, наличие хронических заболеваний в стадии обострения.

Количественные переменные включали: оценку уровня восприятия одышки при действии дополнительного респираторного сопротивления, параметризацию функции внешнего дыхания и оценку физической активности.

Подбор участников в группы

Всего было исследовано 42 испытуемых, из них все 42 человека соответствовали критериям включения. Исходы исследования у испытуемых изучили в группах, сформированных в зависимости от уровня восприятия одышки. Испытуемые были разделены на три группы по уровню восприятия одышки в соответствии с тертиями шкалы Борга: группа с низким восприятием (оценка Борга < 2 ; $n = 13$), группа среднего восприятия (оценка Борга 2–5; $n = 19$) и группа высокого восприятия одышки (оценка Борга > 5 , $n = 13$) [16].

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основной показатель исследования: уровень восприятия одышки в условиях дополнительного респираторного сопротивления.

Дополнительные показатели исследования

Исследованием не предусмотрено.

Методы измерения целевых показателей

У каждого испытуемого ежедневно количественно оценивали уровень восприятия одышки во время действия ДРС, определяли максимальное внутриротовое давление (P_{max}), выполняли легочные функциональные тесты и измеряли индекс массы тела (ИМТ), а также оценивали физическую активность с помощью опросника IPAQ (international questionnaire on physical activity) и теста шестиминутной ходьбы 6MWT (6 minutes walking test).

Перед исследованием испытуемые были ознакомлены с аппаратурой и методиками измерений [16]. После получения стандартных инструкций испытуемых усаживали в удобное кресло и адаптировали к обстановке. С использованием носового зажима испытуемые дышали через мундштук дыхательного тренажера Int. Air. Medical («БУРГЕН Бресс», Франция). Клапан вдоха и регулятор тренажера позволяли дозировать инспираторные резистивные нагрузки в диапазоне от 0,6 до 78 см $\text{H}_2\text{O}/\text{л}/\text{с}$, рассчитанные на постоянный поток 300 мл/с. Ощущение одышки оценивали во время действия ДРС. Для этого на каждом уровне сопротивления испытуемые с помощью джойстика передавали информацию об ощущении одышки, количественно оцениваемой по модифицированной шкале Борга [17] в диапазоне от 0 (отсутствие одышки) до 10 (непереносимая тяжесть одышки). Для дозирования ДРС мы непрерывно контролировали внутриротовое давление вдоха, измеренное с помощью моновакууметра WKA-2–75 (Польша). Рабочие значения инспираторных резистивных нагрузок ступенчато возрастали в значениях 20, 40, 60, 70 и 80% P_{max} , где P_{max} — максимальное давление, определяемое при полном перекрытии дыхательного канала вдоха (маневр Мюллера). Время тестирования каждой величины ДРС составляло 5 минут, перерыв между ступенями тестов — 3 минуты. Испытуемые могли свободно выбирать частоту и глубину дыхания, чтобы дыхание было максимально естественным.

Функциональные возможности испытуемых измерялись с помощью теста 6MWT, который проводился в соответствии с рекомендациями [18, 19]. Следуя стандартному протоколу, испытуемые проходили по ровной 30-метровой дорожке, установленной в коридоре. Участников исследования просили пройти как можно большее расстояние в течение 6 минут (6MWD). Долю окисленного гемоглобина в крови (SpO_2) до и после 6MWT измеряли с помощью пульсоксиметра (NPB-40; Nellcor, США).

Легочные функциональные тесты проводились с помощью компьютеризированного спирометра Spirolab III SpO_2 (Италия). Мы регистрировали ФЖЕЛ, ОФВ1 и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ в трех пробах, и для анализа выбирали лучшую из трех [20]. Все параметры фиксировались в процентах от должных значений для заданного возраста, конституции и пола. Пищевой статус классифицировали на основе ИМТ, определяемого путем деления веса (в кг) на рост (в м^2).

Максимальное давление вдоха (P_{imax}) измерялось на уровне функциональной остаточной емкости легких, а максимальное давление выдоха (P_{emmax}) — на уровне общей емкости легких. Измеряемое давление поддерживалось не менее 1 с. Проводилось пять определений до тех пор, пока не было достигнуто стабильное значение и не наблюдался дальнейший эффект обучения. Фиксировались максимальные значения двух маневров, которые различались менее чем на 10%. P_{imax} и P_{emmax} выражали в см H_2O и в процентах от должных значений [21, 22]. На основании баллов тестовой формы IPAQ [23] уровень физической активности был классифицирован как низкий, умеренный или высокий.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Категориальные предикторные показатели

Возраст 19–25 лет; пол (муж., жен.); наличие острых заболеваний дыхательных путей (да, нет); принадлежность к курению (да, нет); наличие беременности (да, нет); наличие инвалидности (да, нет); наличие хронических заболеваний в стадии обострения (да, нет).

Количественные предикторные показатели

Показатели одышки по шкале Борга (ед.) при увеличении ДРС от 0 до 80% P_{max} ; P_m — инспираторное давление в см вод. ст. при увеличении ДРС от 0 до 80% P_{max} ; PEF — пиковый инспираторный поток, % от должного; ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 сек, % от должного; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, % от должного; ОФВ1/ФЖЕЛ — индекс Тиффно, % от должного; Total 6MWD — общее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы, м; Pre-6MWT SpO_2 — уровень насыщения крови кислородом до начала теста шестиминутной ходьбы, %; Post-6MWT SpO_2 — уровень насыщения крови кислородом после выполнения теста шестиминутной ходьбы, %; Post-6MWT oxygen desaturation — кислородная десатурация после выполнения теста шестиминутной ходьбы, %; ИМТ — индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Полученные данные выражались в виде $M \pm SD$ в случае нормального распределения или медианы с межквартильным размахом в случае отсутствия нормального распределения. Категориальные сравнения были выполнены с помощью критерия хи-квадрат для пропорций. Непрерывные переменные с нормальным распределением сравнивали однофакторным тестом ANOVA для количественных переменных. Порядковые переменные сравнивались с использованием H -критерия Краскела — Уоллиса. Кривые Каплана — Мейера использовались для профилирования испытуемых по тесту восприятия одышки на ступенчато возрастающих инспираторных резистивных нагрузках. Анализ данных проводили с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 17.0 (США). Уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Методом простой рандомизации с использованием таблиц случайных чисел была сформирована когорта испытуемых ($n = 42$), представленная студентами 2–4-х курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Всего оценки уровня восприятия одышки, антропометрических данных, физической активности и исследования функции дыхания проведены у 42 студентов, которые по результатам оценивания были распределены на 3 группы: 1-я группа — с низким уровнем одышки; 2-я группа — со средним уровнем одышки; 3-я группа — с высоким уровнем одышки. Все испытуемые в трех группах завершили исследование. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 42 здоровых добровольца (15 мужчин и 27 женщин), средний возраст составлял $22,4 \pm 2,1$ года (диапазон от 19 до 25 лет). Испытуемые были разделены на три группы по уровню восприятия одышки в соответствии с тертиями шкалы Борга: группа с низким восприятием (оценка Борга < 2 ; $n = 13$), группа среднего восприятия (оценка Борга 2–5; $n = 19$) и группа высокого восприятия (оценка Борга > 5 , $n = 13$) [16].

Средний показатель ИМТ составлял $22,1 \pm 3,1 \text{ кг}/\text{м}^2$. Значения спирометрии (в % от должного) были следующими: объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ1) — $95,8 \pm 12,1$; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — $96,5 \pm 10,6\%$; индекс Тиффно — $101,4 \pm 6,8\%$. 6MWD составлял $576 \pm 68,2 \text{ м}$.

Основные результаты исследования

На рисунке 2 показаны уровни возникающей одышки при оценке по модифицированной шкале Борга. Отмечается существенный прирост ощущаемой одышки ($p < 0,001$) на всех величинах ДРС относительно незатрудненного дыхания (0% P_{max}). Прирост возникающей одышки

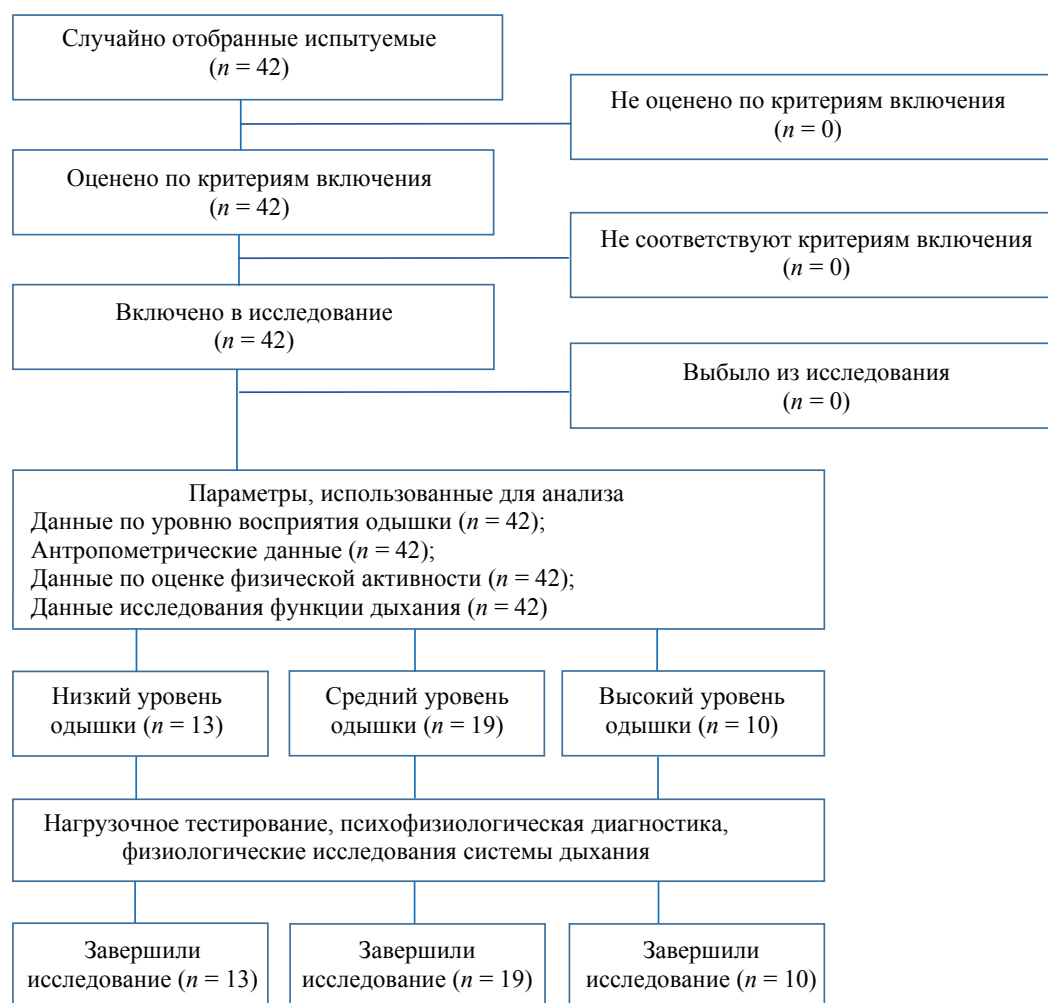


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

сопровождается ростом показателей вариабельности балльных оценок по шкале Борга.

На рисунке 3 представлена динамика величины внутриротового инспираторного давления при увеличении ДРС от 0 до 80% P_{max}. Следует отметить достоверный рост ($p < 0,01$) величины внутриротового давления на всех использованных величинах ДРС относительно уровня незатрудненного дыхания.

На рисунке 4 представлен анализ Каплана — Мейера прерывания испытуемым пробы восприятия одышки при увеличении величины ДРС. 32 испытуемых (76,1%) выполнили весь тест (все инспираторные резистивные нагрузки), а 10 (23,9%) не выполнили его из-за следующих симптомов: одышка ($n = 3$); дыхательная усталость ($n = 3$); головная боль ($n = 2$); слюнотечение ($n = 1$) и сухость в горле ($n = 1$).

На рисунке 5 показано восприятие одышки, оцениваемой по модифицированной шкале одышки Борга, при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% P_{max} в группах испытуемых с низкой, средней и высокой чувствительностью. Восприятие одышки

было классифицировано как низкое (показатель Борга < 2), среднее (показатель Борга 2–5) и высокое (показатель Борга > 5) у 13, 19 и 10 испытуемых соответственно.

В таблице представлены характеристики испытуемых по уровню восприятия одышки. Мы обнаружили, что уровень восприятия одышки не был значимо связан с возрастом, полом, ИМТ, оценкой физической активности, максимальным дыхательным давлением или результатами исследования функции легких. Кроме того, инспираторное давление при различных величинах ДРС между группами с разным восприятием одышки не различалось ($p > 0,05$).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Основным результатом этого исследования было то, что оценки восприятия одышки, вызванной ДРС, у испытуемых значительно отличались. Среди 42 испытуемых восприятие одышки было классифицировано как низкое

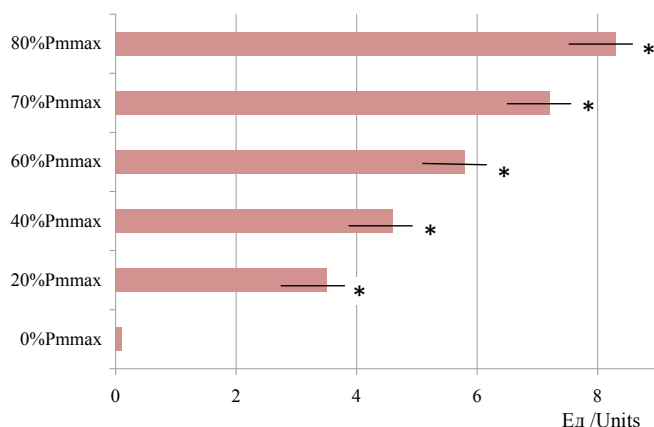


Рис. 2. Одышка по модифицированной шкале Борга (ед.) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax.

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 2. Dyspnea on modified Borg scale (score) with an increase in additional respiratory resistance from 0 to 80%Pmax.

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

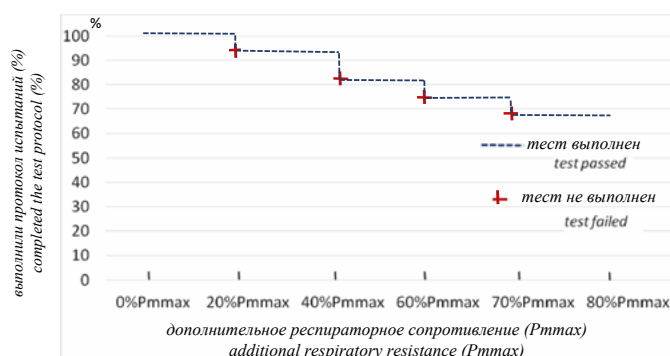


Рис. 4. Анализ Каплана — Мейера прерывания действия резистивных нагрузок при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax.

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 4. Kaplan-Meier estimator of resistive load interruption when additional respiratory resistance increases from 0 to 80%Pmax.

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

(или притупленное) у 13 (31%), среднее у 19 (45%) и высокое у 10 (24%). Кроме того, не было обнаружено, что уровень восприятия одышки связан с возрастом, полом, ИМТ, уровнем физической активности, максимальным давлением в дыхательных путях или результатами исследования функции легких.

Ограничения исследования

Исследование не имеет ограничений.

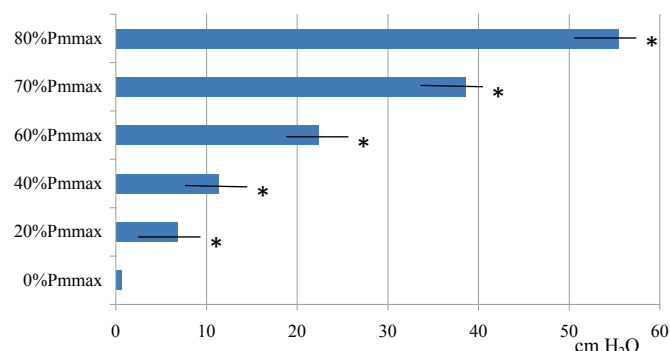


Рис. 3. Инспираторное давление в сантиметрах водного столба (см вод. ст.) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax.

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 3. Inspiratory pressure in centimeters of water (cm-H₂O) with an increase in additional respiratory resistance from 0 to 80%Pmax.

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

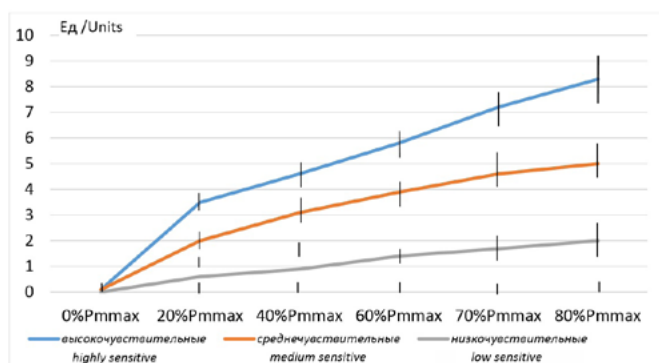


Рис. 5. Группы испытуемых по восприятию одышки (баллы по модифицированной шкале Борга) при увеличении дополнительного респираторного сопротивления от 0 до 80% Pmax: низкочувствительные (<2), среднечувствительные (2–5) и высокочувствительные (>5).

Примечание: схема выполнена авторами. Сокращение: Pmax — максимальное внутриротовое давление.

Fig. 5. Groups of participants for dyspnea perception (modified Borg scale scores) with an increase in additional respiratory resistance from 0 to 80%Pmax: slight (<2), moderate (2–5) and high (>5).

Note: performed by the authors. Abbreviations: Pmax — maximum intraoral pressure.

Интерпретация результатов исследования

В настоящем исследовании одышка была смоделирована у здоровых испытуемых путем применения ДРС ступенчато возрастающей величины, что сопровождалось значительным увеличением внутриротового давления ($p < 0,001$). Эти результаты соответствуют описанным типичным эффектам инспираторных резистивных нагрузок, которые увеличивают инспираторное усилие и общую работу дыхания [16]. Мы использовали протокол с пятью

Таблица. Характеристика испытуемых по уровню восприятия одышки
Table. Participants by level of dyspnea perception

Переменная	Все (n = 42)	Восприятие одышки			p
		низкое (n = 13)	среднее (n = 19)	высокое (n = 10)	
Возраст (лет)	22,4 ± 3,1	24 ± 3,2	21,6 ± 3,3	23,8 ± 3,4	0,365 (χ^2)
Пол (мужской/женский), чел.	15/27	5/8	7/12	3/7	0,912 (χ^2)
Индекс массы тела (кг/м ²) (kg/m ²)	22,1 ± 3,1	24,5 ± 2,6	22,7 ± 3,4	22,6 ± 2,8	0,161 (H)
Уровень физической активности					
Низкий, n (%)	7 (16,7)	3 (7,1)	3 (7,1)	1 (2,4)	0,237 (H)
Умеренный, n (%)	14 (33,3)	5 (11,9)	6 (14,3)	3 (7,1)	0,421 (H)
Высокий, n (%)	21 (50,0)	5 (11,9)	10 (23,8)	6 (14,3)	0,352 (H)
P _{imax} (см H ₂ O)	70,7 ± 26,6	78,2 ± 29,5	67,2 ± 24,5	64,4 ± 33,4	0,834 (A)
P _{emmax} (см H ₂ O)	79,8 ± 22,1	88,7 ± 15,2	86,8 ± 21,8	66,3 ± 27,4	0,352 (A)
PEF, % от должного	94,1 ± 14,7	96,1 ± 11,2	88,5 ± 17,6	96,5 ± 14,2	0,131 (χ^2)
FEV1, % от должного	95,8 ± 12,1	98,7 ± 12,7	94,7 ± 14,1	93,6 ± 9,2	0,543 (χ^2)
FVC, % от должного	96,5 ± 10,6	97,7 ± 10,5	94,8 ± 10,8	93,1 ± 10,2	0,443 (χ^2)
FEV1/FVC, % от должного	101,4 ± 6,8	100,5 ± 6,0	100,9 ± 6,5	100,2 ± 6,3	0,848 (χ^2)
Total 6MWD (м/м)	576 ± 68,2	546,6 ± 75,6	602 ± 65,1	569,4 ± 53,9	0,110 (A)
Pre-6MWT (at-rest) SpO ₂ (%)	98,2 ± 1,2	98,1 ± 1	98,3 ± 1,1	98 ± 1,2	0,746 (A)
Post-6MWT SpO ₂ (%)	95,6 ± 1,5	97,6 ± 2,1	97,6 ± 1,8	97,4 ± 1,5	0,512 (A)
Post-6MWT oxygen desaturation (%)	0,3 ± 1,4	0,2 ± 1,6	0,4 ± 1,7	0,8 ± 2,0	0,688 (A)
Pm (см H ₂ O) при 0% Pmmax	1,2 ± 0,8	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,7	1,9 ± 0,8	0,842 (A)
Pm (см H ₂ O) при 20% Pmmax	8,6 ± 3,4	9,5 ± 4,9	8,4 ± 3,3	8,7 ± 3,9	0,217 (A)
Pm (см H ₂ O) при 40% Pmmax	12,3 ± 5,2	13,8 ± 5,9	12,1 ± 5,7	11,8 ± 6,1	0,541 (A)
Pm (см H ₂ O) при 60% Pmmax	21,2 ± 7,7	22,5 ± 8,9	23,2 ± 8,3	22,6 ± 7,5	0,354 (A)
Pm (см H ₂ O) при 70% Pmmax	37,9 ± 17,7	39,4 ± 16,8	38,5 ± 14,6	39,7 ± 14,4	0,531 (A)
Pm (см H ₂ O) при 80% Pmmax	53,5 ± 19,3	54,3 ± 22,7	53,9 ± 21,5	53,6 ± 21,6	0,773 (A)

Примечания: таблица составлена авторами; значения показателей выражены как среднее ± стандартное отклонение, если не указано иное. Вероятность ошибочного суждения о различии сравниваемых показателей p: критерий хи-квадрат Пирсона для пропорций (χ^2); односторонний ANOVA для количественных переменных (A); H-критерий Краскела — Уоллеса для порядковых переменных (H). Сокращения: P_{imax} — максимальное внутриротовое давление вдоха; P_{emmax} — максимальное внутриротовое давление выдоха; PEF — пиковый инспираторный поток; FEV₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек; FVC — форсированная жизненная емкость легких; FEV1/FVC — индекс Тиффно; Total 6MWD — общее расстояние в тесте шестиминутной ходьбы; Pre-6MWT (at-rest) SpO₂ — уровень насыщения крови кислородом до начала теста шестиминутной ходьбы; Post-6MWT SpO₂ — уровень насыщения крови кислородом после выполнения теста шестиминутной ходьбы; Post-6MWT oxygen desaturation — кислородная десатурация после выполнения теста шестиминутной ходьбы; Pm — внутриротовое давление.

Notes: compiled by the authors; values are expressed as mean ± standard deviation, unless otherwise indicated. Probability of faulty judgment on difference of compared values p: Pearson chi-square test for ratios (χ^2); one-way analysis of variance (ANOVA) for quantitative variables (A); Kruskal-Wallis H-criterion for ordinal variables (H). Abbreviations: P_{imax}, maximal intraoral inspiratory pressure; P_{emmax}, maximal intraoral expiratory pressure; PEF — peak inspiratory flow; FEV₁ — forced expiratory volume; FVC — forced vital capacity; FEV1/FVC — Index Tiffno; Total 6MWD total distance in 6 Minute Walking Test; Pre-6MWT (at-rest) SpO₂ — blood oxygen saturation prior to 6 Minute Walking Test; Post-6MWT SpO₂ — blood oxygen saturation after 6 Minute Walking Test; Post-6MWT oxygen desaturation — oxygen desaturation after 6 Minute Walking Test; Pm — intraoral pressure.

различными ДРС в диапазоне от 20 до 80% Pmmax. Когда ДРС в конце теста выключалась, показатели одышки уменьшались у всех испытуемых, но оставались выше в группе с высоким восприятием по сравнению с другими группами. Это можно объяснить многомерными аспектами одышки, а также различиями между сенсорными и эмоциональными аспектами ее восприятия [16]. Стоит отметить, что наш подход отличался от использованного в ряде исследований [13–15, 24] тем, что мы не применяли рандомизированную последовательность ДРС. В настоящем исследовании мы использовали инспира-

торные резистивные нагрузки возрастающей величины, чтобы имитировать характер естественной одышки. Тем не менее рандомизированное представление различных инспираторных резистивных нагрузок может быть альтернативным методом, позволяющим избежать восприятия субъектом прогрессивной величины нагрузок.

J.F. Welch et al. (2018) [25] исследовали, представляет ли одышка, вызванная различными стимулами у здоровых людей, одно или несколько ощущений. Авторы исследовали 30 человек, у которых одышка вызывалась восемью различными раздражителями. Одним из исполь-

зуемых раздражителей было дыхание с инспираторной резистивной нагрузкой. Испытуемые дышали в течение 2 минут через устройство, используемое при тренировке мышц вдоха, с инспираторной резистивной нагрузкой 260–280 см H_2O /л/с при скорости потока от 0,3 до 0,5 л/с. Средняя оценка выраженности одышки по модифицированной шкале Борга, связанной с дыханием на фоне сопротивления вдоху, составила $6,5 \pm 2,5$ балла.

А. С. Иващенко и соавт. (2020) [6] изучали, являются ли одышка и чувствительность к гипоксии и гиперкапнии фенотипическими факторами бронхиальной астмы. Эти авторы исследовали 22 больных астмой (у 11 из которых были тяжелые приступы астмы и у 11 не было) и 16 здоровых лиц, оценивая уровень восприятия одышки по шкале Борга при дыхании в зависимости от инспираторного сопротивления в диапазоне от 0 до 30,9 см H_2O /л/с. При дыхании с сопротивлением 20,0 см H_2O /л/с баллы по шкале Борга у здоровых лиц колебались от 1 до 6.

М. Р. Paulus et al. (2012) [26] исследовали гипотезу о том, что у элитных спортсменов по сравнению с контрольной группой наблюдается ослабленная активация островковой коры во время аверсивной interoцептивной нагрузки. Эти авторы исследовали 10 элитных гонщиков и 11 здоровых людей. Испытуемые дышали при инспираторной резистивной нагрузке 40 см H_2O /л/с. Авторы попросили испытуемых оценить свой опыт, используя 10-сантиметровую визуальную аналоговую шкалу. Средняя воспринимаемая интенсивность одышки у здоровых испытуемых по визуальной аналоговой шкале составила $5,1 \pm 0,9$ балла.

S. Ebihara et al. (2018) [7] количественно оценили ощущение одышки во время дыхания при инспираторной резистивной нагрузке 10, 20 и 30 см H_2O /л/с у 479 пожилых людей, проживающих в домах престарелых Японии, с нормальной функцией легких. Пациенты были разделены на терцили в зависимости от восприятия одышки, которое было классифицировано как низкое у 153 человек, среднее у 160 и высокое у 166. Авторы установили, что среди по-

жилых людей притупленное восприятие одышки коррелировало с риском частых госпитализаций, высокими медицинскими расходами и повышенной смертностью от всех причин.

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, дизайн поперечного исследования исключал изучение временных отношений между восприятием одышки и клиническими исходами. Во-вторых, наша выборка была относительно небольшой, и поэтому необходимы дальнейшие исследования с участием более крупных групп, чтобы выяснить механизмы, связанные с притупленным восприятием одышки у здоровых людей.

В настоящем исследовании факт, имеющий наибольшее патофизиологическое значение, заключался в том, что почти треть испытуемых имела низкое восприятие одышки. Этот факт представляется важным с точки зрения его влияния на клинические исходы и смертность. Скрининг восприятия одышки у бессимптомных и низкочувствительных к затруднению дыхания людей может быть средством для определения необходимости более тщательного медицинского наблюдения, чтобы избежать осложнений и более высокой смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что оценки восприятия одышки, вызванной дополнительным респираторным сопротивлением у здоровых людей, продемонстрировали широкую вариабельность. Реализация ступенчато возрастающих величин дополнительного респираторного сопротивления сопровождалась разными уровнями восприятия одышки: у 31% испытуемых данный уровень был расценен как низкий; у 45% — как средний и у 24% — как высокий. Уровень восприятия одышки не связан с оценкой уровня физической активности, с возрастом, полом, индексом массы тела, уровнем физической активности, максимальным давлением в дыхательных путях или результатами исследования функции легких.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kašiković Lečić S., Javorac J., Živanović D., Lovrenski A., Tegeltija D., Zvekić Svorcan J., Maksimović J. Management of musculoskeletal pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Ups. J. Med. Sci.* 2022; 127. DOI: 10.48101/ujms.v127.8739
2. Valenzuela C., Nigro M., Chalmers J.D., Wagers S., Avinash A., Hellemmons M.E., Löffler-Ragg J., Brightling C.E., Aliberti S. COVID-19 follow-up programs across Europe: an ERS END-COVID CRC survey. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(3): 2200923. DOI: 10.1183/13993003.00923-2022
3. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S., Ahmed S.F., Abdulla B.A., Mohammed S.H., Mikael T.M., Salih R.Q., Ali R.K., Salh A.M., Hussein D.A. Post COVID-19 pulmonary fibrosis: a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2022; 77: 103590. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103590
4. Урясьев О.М., Шаханов А.В., Канатбекова Ж.К. Оксид азота и регуляторы его синтеза при хронической обструктивной болезни легких. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021; 29(3): 427–434. DOI: 10.23888/PAV-LOVJ62681
Uryas'ev OM, Shakhanov AV, Kanatbekova ZhK. Nitric oxide and regulators of its synthesis in chronic obstructive pulmonary disease. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021; 29(3): 427–434 (In Russ.). DOI: 10.23888/PAVLOVJ62681
5. Tucker M.A., Lee N., Rodriguez-Miguel P., Looney J., Crandall R.H., Forseen C., McKie K.T., Harris R.A. Exercise testing in patients with cystic fibrosis-importance of ventilatory parameters. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019; 119(1): 227–234. DOI: 10.1007/s00421-018-4018-5
6. Иващенко А.С., Дудченко Л.Ш., Каладзе Н.Н., Мизин В.И. Фенотипы бронхиальной астмы на санаторно-курортном этапе и персонализированные программы медицинской реабилитации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020; 97(1): 13–24. DOI: 10.17116/kurort2020970113
Ivashchenko A.S., Dudchenko L.Sh., Kaladze N.N., Mizin V.I. Phenotypes of bronchial asthma during the health resort period and personalized programs of medical rehabilitation. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2020; 97(1): 13–24 (In Russ.) DOI: 10.17116/kurort2020970113
7. Ebihara S., Niu K., Ebihara T., Kuriyama S., Hozawa A., Ohmori-Matsuda K., Nakaya N., Nagatomi R., Arai H., Kohzaki M., Tsuji I. Impact of blunted perception of dyspnea on medical care use and expenditure, and mortality in elderly people. *Front. Physiol.* 2012; 3: 238. DOI: 10.3389/fphys.2012.00238
8. Fukushi I., Nakamura M., Kuwana S.I. Effects of wearing facemasks on the sensation of exertional dyspnea and exercise capacity in healthy subjects. *PLoS One*. 2021; 16(9): e0258104. DOI: 10.1371/journal.pone.0258104

9. Yao J., Li W., Peng M., He K., Ma D., Lu H. The comfort assessment in healthy adults during constant-flow mode in noninvasive ventilator. *Clin. Respir. J.* 2022; 16(2): 123–129. DOI: 10.1111/crj.13459
10. Ruehland W.R., Rochford P.D., Pierce R.J., Trinder J., Jordan A.S., Cori J.M., O'Donoghue F.J. Genioglossus muscle responses to resistive loads in severe OSA patients and healthy control subjects. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2019; 127(6): 1586–1598. DOI: 10.1152/jappphysiol.00186.2019
11. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Эффективность использования дополнительного респираторного сопротивления для оптимизации физической подготовки дзюдоистов. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2022; 4: 128–138. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-128-138
Byalovskiy Yu.Yu., Rakitina I.S. Effectiveness of additional respiratory resistance for physical fitness of judo athletes. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2022; 4: 128–138 (In Russ.). DOI: 10.34014/2227-1848-2022-4-128-138.
12. Zhang F., Zhong Y., Qin Z., Li X., Wang W. Effect of muscle training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(9): e24930. DOI: 10.1097/MD.00000000000024930
13. Zhang Z., Sharma P., Conroy T., Phongtankuel V., Kan EC. Objective Scoring of Physiologically Induced Dyspnea by Non-Invasive RF Sensors. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2022; 69(1): 432–442. DOI: 10.1109/TBME.2021.3096462
14. Wu C.Y., Yang T.Y., Lo P.Y., Guo L.Y. Effects of respiratory muscle training on exercise performance in tennis players. *Medicina dello Sport.* 2017; 70(3). DOI: 10.23736/s0025-7826.17.02898-8
15. Archiza B., Andaku D.K., Caruso F.C.R., Bonjorno J.C. Jr, Oliveira C.R., Ricci P.A., Amaral A.C.D., Mattiello S.M., Libardi C.A., Phillips S.A., Arena R., Borghi-Silva A. Effects of inspiratory muscle training in professional women football players: a randomized sham-controlled trial. *J. Sports. Sci.* 2018; 36(7): 771–780. DOI: 10.1080/02640414.2017.1340659
16. Shei R.J. Recent Advancements in Our Understanding of the Ergogenic Effect of Respiratory Muscle Training in Healthy Humans: A Systematic Review. *J Strength Cond Res.* 2018;32(9):2665–2676. DOI: 10.1519/JSC.0000000000002730.
17. Zhang F., Zhong Y., Qin Z., Li X., Wang W. Effect of muscle training on dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(9):e24930. DOI: 10.1097/MD.00000000000024930.
18. Vilarinho R., Serra L., Águas A., Alves C., Silva P.M., Caneiras C., Montes A.M. Validity and reliability of a new incremental step test for people with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open Respir. Res.* 2022; 9(1): e001158. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001158
19. Tinius R.A., Blankenship M., Maples J.M., Pitts B.C., Furgal K., Norris E.S., Hoover D.L., Olenick A., Lambert J., Cade W.T. Validity of the 6-Minute Walk Test and YMCA Submaximal Cycle Test During Midpregnancy. *J. Strength. Cond. Res.* 2021; 35(11): 3236–3242. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003263
20. Yamaguchi K., Imai T., Yatsutani H., Goto K. A Combined Hot and Hypoxic Environment during Maximal Cycling Sprints Reduced Muscle Oxygen Saturation: A Pilot Study. *J Sports Sci Med.* 2021; 20(4): 684–689. DOI: 10.52082/jssm.2021.684.
21. Lee H.J., Corbetta L. Training in interventional pulmonology: the European and US perspective. *Eur Respir Rev.* 2021; 30(160): 200025. DOI: 10.1183/16000617.0025-2020.
22. Hall G.L., Filipow N., Ruppel G., Okitika T., Thompson B., Kirkby J., Steenbruggen I., Cooper B.G., Stanojevic S.; contributing GLI Network members. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(3): 2000289. DOI: 10.1183/13993003.00289-2020
23. Ekström M., Mannino D. Research race-specific reference values and lung function impairment, breathlessness and prognosis: Analysis of NHANES 2007–2012. *Respir. Res.* 2022; 23(1): 271. DOI: 10.1186/s12931-022-02194-4
24. Salazar-Martínez E., Gatterer H., Burtcher M., Naranjo Orellana J., Santalla A. Influence of Inspiratory Muscle Training on Ventilatory Efficiency and Cycling Performance in Normoxia and Hypoxia. *Front. Physiol.* 2017; 8: 133. DOI: 10.3389/fphys.2017.00133
25. Welch J.F., Archiza B., Guenette J.A., West C.R., Sheel A.W. Effect of diaphragm fatigue on subsequent exercise tolerance in healthy men and women. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2018; 125(6): 1987–1996. DOI: 10.1152/jappphysiol.00630.2018
26. Paulus M.P., Flagan T., Simmons A.N., Gillis K., Kotturi S., Thom N., Johnson D.C., Van Orden K.F., Davenport P.W., Swain J.L. Subjecting elite athletes to inspiratory breathing load reveals behavioral and neural signatures of optimal performers in extreme environments. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29394. DOI: 10.1371/journal.pone.0029394

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бяловский Юрий Юльевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Yury Y. Byalovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-6769-8277>

Ракитина Ирина Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Irina S Rakitina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pathophysiology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-9406-1765>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-65-75>



УДК: 615.84:616.39

© Е.А. Чабанец, А.Х. Каде, А.И. Трофименко, Г.Г. Ким, В.А. Крутова

АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЕ, ОБОГАЩЕННОЙ ФРУКТОЗОЙ И ЖИРОМ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.А. Чабанец¹, А.Х. Каде¹, А.И. Трофименко^{1,2}, Г.Г. Ким³, В.А. Крутова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, 167, г. Краснодар, 350086, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Применение транскраниальной электростимуляции может стать перспективным методом коррекции индуцированной нерациональным питанием гиперлипидемии при отсутствии показаний к медикаментозной гиполлипидемической терапии у пациентов молодого и среднего возраста с низким и умеренным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. **Цель исследования** — изучить влияние транскраниальной электростимуляции на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс. **Методы.** Проведено рандомизированное экспериментальное исследование влияния транскраниальной электростимуляции на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс. Эксперименты выполнены на базе виварного блока учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 180 аутобредных самцах крыс. Животные распределены на три группы: группа № 1 (контрольная, $n = 60$) — стандартный рацион; группа № 2 (сравнения, $n = 60$) — высококалорийная диета, обогащенная фруктозой и жиром; группа № 3 (опытная, $n = 60$) — проведение транскраниальной электростимуляции на фоне высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром. По целевой контрольной точке исследования группы разделены на три равных подгруппы по 20 крыс в каждой: подгруппа А — на 30-е сутки, подгруппа В — на 60-е сутки и подгруппа С — на 90-е сутки, в данные сроки проводили забор биоматериала и эвтаназию. В полученной крови оценивали такие показатели липидного обмена, как: общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности и коэффициент атерогенности. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США) и Statistica 13.3 (StatSoft, США). **Результаты.** На 30-е сутки исследования в группе № 3 против группы № 2 отмечено, что концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности ниже на 14,9% и коэффициент атерогенности ниже на 30,8% ($p < 0,05$), при этом по концентрации общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). На 60-е сутки исследования в группе № 3 против группы № 2 отмечено, что концентрация общего холестерина ниже на 18,7%, холестерина липопротеинов низкой плотности ниже на 42,9%, холестерина липопротеинов высокой плотности выше на 16,7% и коэффициент атерогенности ниже на 56,3% ($p < 0,05$), при этом по концентрации триглицеридов статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). На 90-е сутки исследования в группе № 3 против группы № 2 отмечено, что концентрация общего холестерина ниже на 29,2%, триглицеридов ниже на 36,0%, холестерина липопротеинов низкой плотности ниже на 42,8% и коэффициент атерогенности ниже на 57,0% ($p < 0,05$), при этом по концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). **Заключение.** Нахождение крыс на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, приводит к прогрессирующему в динамике с 30-х по 90-е сутки исследования повышению сывороточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, умеренному снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и росту коэффициента атерогенности. Применение транскраниальной электростимуляции оказывает умеренный гиполлипидемический эффект, проявляющийся в виде снижения сывороточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и коэффициента атерогенности, при этом воздействие на концентрацию триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности является незначительным.

Ключевые слова: транскраниальная электростимуляция, транскраниальная стимуляция импульсным током, гиперлипидемия, высококалорийная диета, обогащенная фруктозой и жиром

Для цитирования: Чабанец Е.А., Каде А.Х., Трофименко А.И., Ким Г.Г., Крутова В.А. Антиатерогенный потенциал транскраниальной электростимуляции при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром: экспериментальное рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 65–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-65-75>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 94 от 10.11.2020 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

Вклад авторов: Чабанец Е. А., Каде А. Х., Трофименко А. И., Ким Г. Г., Крутова В. А. — разработка концепции и дизайна исследования; Чабанец Е. А., Трофименко А. И., Ким Г. Г. — сбор данных; Чабанец Е. А., Каде А. Х., Крутова В. А. — анализ и интерпретация результатов; Чабанец Е. А., Трофименко А. И. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Чабанец Е. А., Ким Г. Г. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Каде А. Х., Трофименко А. И., Крутова В. А. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Чабанец Елена Алексеевна; e-mail: chabanets@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

Получена: 30.11.2022/ **Получена после доработки:** 27.03.2023/ **Принята к публикации:** 05.05.2023

ANTIATHEROGENIC POTENTIAL OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION IN A HIGH-FRUCTOSE/HIGH-FAT DIET: EXPERIMENTAL RANDOMIZED TRIAL

Elena A. Chabanets¹, Azamat Kh. Kade¹, Artem I. Trofimenko^{1,2}, German G. Kim³, Viktoriya A. Krutova¹

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

ABSTRACT

Background. Transcranial electrical stimulation is a promising method for correction of malnutrition-induced hyperlipidemia, in the absence of indications for drug hypolipidemic therapy in young and middle-aged patients with low and moderate cardiovascular risk. **Objectives** — to study the effect of transcranial electrical stimulation on lipid metabolism in a high-fructose/high-fat (HFHF) diet in rats. **Methods.** An experimental randomized trial was performed to study the effect of transcranial electrical stimulation on lipid metabolism in a high-calorie diet enriched with fructose and saturated animal fat in rats. The experiments involved 180 outbred male rats and were carried out on the basis of the vivarium of Kuban State Medical University. The animals were divided into three groups: group 1 (control group, $n = 60$) — followed a standard diet; group 2 (comparison group, $n = 60$) — followed a HFHF diet; group 3 (experimental group, $n = 60$) — underwent transcranial electrical stimulation against the background of a HFHF diet. According to the target reference point of the study, the groups were divided into three equal subgroups of 20 rats each: subgroup A — day 30, subgroup B — day 60, and subgroup C — day 90 (biomaterial sampling and euthanasia were carried out on those days). In the obtained blood samples, the following lipid metabolism parameters were evaluated: total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and atherogenic index. Statistical analysis was performed using Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, USA), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, USA) and Statistica 13.3 (StatSoft, USA). **Results.** On the 30th day of the study, it was noted that in group 3, the concentration of low-density lipoprotein cholesterol was 14.9% lower and the atherogenic index was 30.8% lower ($p < 0.05$) than in group 2, while total cholesterol concentration, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol had no statistically significant differences ($p > 0.05$). On the 60th day of the study, in group 3, when compared to group 2, the concentration of total cholesterol was 18.7% lower, low-density lipoprotein cholesterol was 42.9% lower, high-density lipoprotein cholesterol was 16.7% higher, and the atherogenic index was 56.3% lower ($p < 0.05$), while triglycerides had no statistically significant differences ($p > 0.05$). On the 90th day of the study, in group 3, when compared to group 2, the concentration of total cholesterol was 29.2% lower, the concentration of triglycerides was 36.0% lower, low-density lipoprotein cholesterol was 42.8% lower, and the atherogenic index was 57.0% lower ($p < 0.05$), while the concentration of high-density lipoprotein cholesterol had no statistically significant differences ($p > 0.05$). **Conclusion.** High-fructose/high-fat diet leads to a progressive increase in the serum concentration of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglycerides, as well as to a moderate decrease in high-density lipoprotein cholesterol and a growth in the atherogenic index. Transcranial electrical stimulation has a moderate lipid-lowering effect, manifested in the form of a decrease in the serum concentration of low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and atherogenic index, while the effect on the concentration of triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol is insignificant.

Keywords: transcranial electrical stimulation, transcranial pulse current stimulation, hyperlipidemia, high-fructose/high-fat diet

For citation: Chabanets E.A., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Kim G.G., Krutova V.A. Antiatherogenic Potential of Transcranial Electrical Stimulation in a High-Fructose/High-Fat Diet: Experimental Randomized Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(3): 65–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-65-75>

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards: The study complies with the standards approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 94 of November 10, 2020. The animal welfare was kept in accordance with the principles of the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010. "On the protection of animals used for scientific purposes", GOST 33044–2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by Order No. 1700-ST (November 20, 2014) of the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology.

Author contributions: Chabanets E.A., Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Kim G.G., Krutova V.A. — concept statement and contribution to the scientific layout; Chabanets E.A., Trofimenko A.I., Kim G.G. — data collection; Chabanets E.A., Kade A.Kh., Krutova V.A. — analysis and interpretation of results; Chabanets E.A., Trofimenko A.I. — literature review, statistical analysis; Chabanets E.A., Kim G.G. — drafting the manuscript and preparing its final version; Kade A.Kh., Trofimenko A.I., Krutova V.A. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Elena A. Chabanets; e-mail: chabanets@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350086, Russia

Received: 30.11.2022/ **Received after revision:** 27.03.2023/ **Accepted:** 05.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

Впервые в истории людей с ожирением и избыточной массой тела на планете стало больше, чем страдающих от недоедания [1]. В столь широком распространении ожирения ключевую роль играет рацион питания современного человека, важную часть которого занимают доступные, вкусные и высококалорийные обработанные пищевые продукты с высоким содержанием сахара, фруктозы и насыщенных жиров [2].

По данным крупных обсервационных исследований, представляется несомненным вклад нерационального питания в развитие ожирения [3], гиперлипидемии и атеросклероза [4], которые поддерживают дальнейшее прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистого континуума и ассоциированы с повышением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

Современная гиполипидемическая терапия является базовым стандартом в лечении пациентов с гиперлипидемией, а ее применение ассоциировано со значительным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Однако у пациентов молодого и среднего возраста с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, как правило, показания к гиполипидемической терапии отсутствуют [8, 9]. Первое место в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории пациентов занимают такие немедикаментозные методы, как диета и дозированная физическая активность [10]. Однако их высокая эффективность зачастую нивелируется низкой приверженностью к коррекции образа жизни [11, 12].

Существуют отдельные экспериментальные исследования метода транскраниальной электротерапии постоянным током (tDCS), показавшие положительные эффекты в отношении регуляции пищевого поведения [13], коррекции нарушений, возникающих на фоне высококалорийной диеты, в оси «мозг — кишечник — микробиом» [14], коррекции гипергликемии [15], уменьшении выраженности стеатоза печени [16] и активности неспецифического low-grade воспаления у крыс на фоне ожирения [17].

Однако подобных работ с применением методов транскраниальной электротерапии переменным током (tACS) и родственной ему транскраниальной электротерапии импульсным током (tPCS) в доступной нам литературе не найдено.

В отношении метода ТЭС-терапии (транскраниальной электростимуляции), относящегося к группе методов транскраниальной электротерапии импульсным током (tPCS), отечественными учеными накоплен достаточно большой задел по коррекции нейроиммунноэндокринных нарушений и патологических процессов [18], в том числе ассоциированных с патогенетическими механизмами гиперлипидемии [19], сахарного диабета 2-го типа и ожирения [20], развития сердечно-сосудистых заболеваний [21].

В связи с вышесказанным актуальным становится изучение влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения (HFFD — high-fat fructose diet).

Цель исследования — изучить влияние ТЭС-терапии на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперименты выполнены на 180 аутбредных самцах крыс массой 200–250 г, полученных из федерального государственного бюджетного учреждения «Питомник лабораторных животных «Рапполово» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт» — ПЛЖ «Рапполово»).

Размещение и содержание

Работа с животными в ходе исследования проводилась на базе виварного блока учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Содержание животных

осуществлялось в индивидуально-вентилируемых пластиковых клетках с древесной стружкой, по 5 особей в клетке, в условиях 12-часового режима день/ночь, температуре 23 °C и влажности 65%, с неограниченным доступом к корму и воде.

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное экспериментальное исследование. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Животные распределены на три группы: группа № 1 (контрольная, $n = 60$) — стандартный рацион; группа № 2 (сравнения, $n = 60$) — диета HFFD; группа № 3 (опытная, $n = 60$) — проведение ТЭС-терапии на фоне диеты HFFD. В зависимости от целевой контрольной точки исследования группы делили на три равных подгруппы по 20 крыс в каждой: подгруппа А — на 30-е сутки, подгруппа В — на 60-е сутки и подгруппа С — на 90-е сутки, проводили забор биоматериала и эвтаназию.

Критерии соответствия

Критерии включения

Самцы аутбредных крыс весом 200–250 г.

Критерии не включения

В эксперимент не включались самки крыс, крысы с массой тела, выходящей за границы диапазона 200–250 г, жи-

вотные с визуальными признаками заболеваний, травм и анатомических дефектов.

Критерии исключения

Травмы, визуальные признаки заболеваний, гнойное воспаление в зоне имплантации электродов.

Рандомизация

Рандомизацию 180 животных на 3 группы (по 60 крыс в каждой), а затем по каждой группе на 3 подгруппы (по 20 крыс в каждой) проводили с помощью стандартной функции = RAND () в Microsoft Excel.

Обеспечение анонимности данных

Распределение животных на группы и анализ результатов проводился авторами без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Основной исход исследования — показатели липидного обмена (ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, КА) при стандартном рационе, диете HFFD, а также диете HFFD на фоне ТЭС-терапии у крыс на 30, 60 и 90-е сутки эксперимента.

Экспериментальные процедуры

За две недели до начала исследования всем животным проводили вживление подкожных электродов из полированной титановой проволоки толщиной 1,5 мм для электростимуляции (на лоб и затылок) [23], с магнитным кон-



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations).

тактом для подключения выходов электростимулятора. Данное оперативное вмешательство выполняли под наркозом: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и ксила 5 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды).

Крыс группы № 1 (контрольная) содержали на стандартном гранулированном корме, общая калорийность 3000 ккал/кг, доля белка 19,5% (ООО «Микс Лайн», Россия). Крыс групп № 2 и 3 содержали на HFFD диете, включающей стандартный гранулированный корм с добавкой по весу 8% казеина, 15% фруктозы и 17% лярда, общая калорийность 4170 ккал/кг, дополнительно питьевая вода была заменена на 20% раствор фруктозы [24, 25].

ТЭС-терапию проводили только у животных группы № 3, использовали аппарат «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Россия). Параметры электростимуляции: импульсный биполярный режим, импульсы длительностью $3,75 \pm 0,25$ мс, сила тока 0,6 мА, частота тока 70 Гц, продолжительность сеанса 30 мин., частота 1 раз в сутки [26].

Таким образом, в группе № 3 (опытная): подгруппа А — 20 крыс получили 30 сеансов, подгруппа В — 20 крыс получили 60 сеансов и подгруппа С — 20 крыс получили 90 сеансов электростимуляции. Крыс групп № 1 и 2 аналогичным образом подключали к электростимулятору, но на период манипуляции прибор был выключен из сети.

Определение концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП сыворотки крови выполнено ферментативными методами при помощи автоматического биохимического анализатора Random Access A-25 (BioSystems, Испания) в соответствии с протоколами соответствующих диагностических наборов (BioSystems, Испания). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали как отношение ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП [22].

Уход за животными и мониторинг

Уход за животными осуществляли согласно внутреннему регламенту вивария. По достижению заданных контрольных точек исследования, за 16 часов до эвтаназии, кормление животных прекращалось, при этом доступ к воде оставался свободным. Крыс вводили в состояние глубокого наркоза с использованием следующих препаратов: телазол 20 мг/кг внутримышечно (Zoetis Inc., Испания) и ксила 6 мг/кг внутримышечно (Interchemie, Нидерланды). Выполняли торакотомию и забор крови из правого предсердия одноразовым стерильным шприцем объемом 10 мл, в среднем с одного животного получали 5–6 мл крови.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводили.

Статистические методы

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США), GraphPadPrism 9 (GraphPad Software, США) и Statistica 13.3 (StatSoft, США). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения проводилась с использованием критериев Шапиро — Уилка

и Д'Агостино — Пирсона. Описание полученных результатов выполнено с использованием медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1–Q3). Различия показателя между исследуемыми группами описывали при помощи процентной разницы, а динамику показателей внутри групп — в виде процентного изменения. При сравнении трех и более независимых групп применяли критерий Краскала — Уоллиса. Последующее определение межгрупповых различий при парном сравнении групп проводили с помощью *post-hoc* теста Данна. В качестве уровня статистической значимости, при котором отвергали нулевую гипотезу, применяли $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, а также КА на 30-е сутки высококалорийной диеты между группами № 1 и 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

В группе № 2 vs группы № 1 отмечено, что концентрация ОХС выше на 23,8%, ТГ выше на 24,6%, ХС-ЛПНП выше на 26,3%, ХС-ЛПВП ниже на 21,2% и КА выше на 51,3% ($p < 0,05$) (табл. 1).

В группе № 3 vs группы № 2 отмечено, что концентрация ХС-ЛПНП ниже на 14,9% и КА ниже на 30,8% ($p < 0,05$), при этом по концентрации ОХС, ТГ и ХС-ЛПВП статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

При сравнении концентраций ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, а также КА на 60-е сутки высококалорийной диеты между группами № 1 и 3 статистически значимых различий также не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

В группе № 2 vs группы № 1 отмечено, что концентрация ОХС выше на 35,4%, ТГ выше на 38,0%, ХС-ЛПНП выше на 44,7%, ХС-ЛПВП ниже на 20,3% и КА выше на 61,1% ($p < 0,05$) (табл. 2).

В группе № 3 vs группы № 2 отмечено, что концентрация ОХС ниже на 18,7%, ХС-ЛПНП ниже на 42,9%, ХС-ЛПВП выше на 16,7% и КА ниже на 56,3% ($p < 0,05$), при этом по концентрации ТГ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

На 90-е сутки высококалорийной диеты в группе № 1 vs группы № 3 отмечено, что концентрация ХС-ЛПВП выше на 12,0% и КА ниже на 21,3% ($p < 0,05$), при этом по концентрации ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

В группе № 2 vs группы № 1 отмечено, что концентрация ОХС выше на 34,9%, ТГ выше на 33,7%, ХС-ЛПНП выше на 59,1%, ХС-ЛПВП ниже на 24,4% и КА выше на 80,0% ($p < 0,05$) (табл. 3).

В группе № 3 vs группы № 2 отмечено, что концентрация ОХС ниже на 29,2%, ТГ ниже на 36,0%, ХС-ЛПНП ниже на 42,8% и КА ниже на 57,0% ($p < 0,05$), при этом по концентрации ХС-ЛПВП статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3).

При анализе внутригрупповой динамики концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, а также КА по группам № 1 и 3 статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 4).

По группе № 2 отмечено, что концентрация ОХС выросла на 12,8%, ХС-ЛПНП увеличилась на 40,9%, КА возрос на 34,2% ($p < 0,05$), при этом по концентрации ТГ и ХС-ЛПВП статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Применение транскраниальной электростимуляции оказывает умеренный гиполипидемический эффект, проявляющийся в виде снижения сывороточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, общего холестерина и коэффициента атерогенности, при этом воздействие на концентрацию триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности является незначи-

тельным. Полученные результаты открывают перспективы к изучению эффективности метода транскраниальной электростимуляции для коррекции гиперлипидемии у пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском, не имеющих показаний к медикаментозной гиполипидемической терапии.

Ограничения исследования

Исследование носит разведочный характер. Важно получить подтверждение наличия гиполипидемического эффекта ТЭС-терапии на разных экспериментальных моделях гиперлипидемии у животных, а также выполнить оценку влияния метода на показатели липидного обмена у человека, в том числе у пациентов с гиперлипидемией. Выявление возможных преимуществ и ограничений к применению

Таблица 1. Характеристика показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс на 30-е сутки высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром

Table 1. Lipid metabolism parameters in blood serum of rats, day 30 of high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	1,48 (1,35–1,57)	1,88 (1,36–2,06)	1,56 (1,33–1,85)
	KW = 7,528, $p = 0,0232$; $p_{1-2} = 0,0183$; $p_{1-3} = 0,5497$; $p_{2-3} = 0,4735$		
Триглицериды, ммоль/л	0,89 (0,71–0,95)	1,14 (0,87–1,27)	0,90 (0,80–1,08)
	KW = 9,610, $p = 0,0082$; $p_{1-2} = 0,0068$; $p_{1-3} = 0,8809$; $p_{2-3} = 0,1362$		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,05 (0,89–1,18)	1,37 (1,20–1,84)	1,18 (0,92–1,26)
	KW = 16,68, $p = 0,0002$; $p_{1-2} = 0,0002$; $p_{1-3} = 0,5408$; $p_{2-3} = 0,0227$		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,25 (1,05–1,39)	1,01 (0,92–1,10)	1,13 (1,01–1,22)
	KW = 15,38, $p = 0,0005$; $p_{1-2} = 0,0003$; $p_{1-3} = 0,3212$; $p_{2-3} = 0,0660$		
Коэффициент атерогенности, у. е.	0,87 (0,71–0,95)	1,46 (1,16–1,68)	1,07 (0,84–1,20)
	KW = 26,86, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,1648$; $p_{2-3} = 0,0040$		

Примечания: таблица составлена авторами; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for $p < 0.05$, alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for $p > 0.05$, null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

Таблица 2. Характеристика показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс на 60-е сутки высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром

Table 2. Lipid metabolism parameters in blood serum of rats, day 60 of high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	1,35 (1,30–1,73)	1,93 (1,74–2,33)	1,60 (1,31–2,02)
	KW = 20,09, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,2191$; $p_{2-3} = 0,0233$		
Триглицериды, ммоль/л	0,83 (0,72–0,94)	1,22 (0,94–1,48)	0,92 (0,84–1,06)
	KW = 18,12, $p = 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,1222$; $p_{2-3} = 0,0815$		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,06 (0,91–1,19)	1,67 (1,39–1,93)	1,08 (0,88–1,29)
	KW = 18,41, $p = 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0003$; $p_{1-3} > 0,9999$; $p_{2-3} = 0,0016$		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,14 (1,02–1,26)	0,93 (0,81–1,00)	1,10 (0,99–1,19)
	KW = 19,66, $p < 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0001$; $p_{1-3} > 0,9999$; $p_{2-3} = 0,0014$		
Коэффициент атерогенности, у. е.	0,92 (0,73–1,15)	1,73 (1,46–2,23)	0,97 (0,80–1,24)
	KW = 29,21, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} > 0,9999$; $p_{2-3} < 0,0001$		

Примечания: таблица составлена авторами; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for $p < 0.05$, alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for $p > 0.05$, null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

метода для коррекции гиперлипидемии диктует необходимость поиска патогенетических механизмов и обоснования оптимальных параметров электростимуляции, лежащих в основе его гиполлипидемического эффекта.

Обобщаемость/экстраполяция

При анализе гиполлипидемического эффекта ТЭС-терапии, с одной стороны, получены впечатляющие данные, показывающие отсутствие статистически значимых различий по показателям липидограммы по сравнению с крысами из группы № 1 на 30-е и 60-е сутки исследования. Только на 90-е сутки в группе № 3, по отношению к группе № 1, концентрация ХС-ЛПВП ниже на 12,0% и КА выше на 21,3% ($p < 0,05$). То есть складывается впечатление, что по мере увеличения продолжительности нахождения на диете HFFD влияние ТЭС-терапии на липидный профиль ослабевает и/или включаются патогенетические механизмы, вызывающие значительное снижение образования ХС-ЛПВП.

Одним из механизмов наблюдаемого снижения концентрации ХС-ЛПВП может быть прогрессирование оксидативного повреждения липопротеинов, а также нарушение метаболизма липидов в тонком кишечнике и печени по мере увеличения срока нахождения на обогащенном фруктозой рационе [27].

С другой стороны, анализ гиполлипидемического эффекта транскраниальной электротерапии импульсным током в группе № 3 против группы № 2 показывает, что наибольшее влияние электростимуляция оказывает на ХС-ЛПНП, КА и ОХС, а воздействие на концентрацию ТГ и ХС-ЛПВП выражено в гораздо меньшей степени.

По данным литературы, включение фруктозы в обогащенную жиром диету вызывает выраженные нарушения метаболизма ХС-ЛПНП в печени, за счет чего значительно повышается концентрация ХС-ЛПНП в крови [28].

При анализе полученных результатов по всем контрольным точкам исследования (табл. 1–3) в группе № 2 на ди-

ете HFFD наблюдается значительное повышение концентрации ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, умеренное снижение ХС-ЛПВП и рост КА по сравнению с группой № 1 (стандартный рацион). Выявленные изменения липидного профиля крови носят проатерогенный характер, о чем косвенно свидетельствует повышение КА. Обращает на себя внимание, что в группе № 2, в отличие от остальных, в динамике с 30-х по 90-е сутки исследования наблюдается умеренный рост ОХС, ХС-ЛПНП и КА, указывающий на прогрессирование проатерогенных изменений липидного профиля крови.

Многие исследователи отмечали развитие гиперлипидемии как на фоне диеты, обогащенной фруктозой (high fructose diet) [29] либо насыщенным жиром (high fat diet) [30], так и при совместном их применении (HFFD — high-fat fructose diet) [31].

Несмотря на наличие консенсуса по вопросу влияния избыточного потребления фруктозы и/или насыщенных жиров на развитие нарушений липидного обмена, многие аспекты проблемы моделирования гиперлипидемий у грызунов остаются спорными [32]. Зачастую наличие противоречий в исследованиях схожей направленности обусловлено использованием животных разных линий, пола, возраста, особенностями диеты и целым рядом других факторов [33].

В связи с видовыми особенностями метаболизма липидов в целом стоит достаточно критично воспринимать данные о диет-индуцированных гиперлипидемиях у крыс и крайне осторожно связывать полученные данные с гиперлипидемиями и атеросклерозом у человека [34].

В исследовании на модели HFFD с 54% жиров от общей калорийности суточного рациона [25] наблюдаются в целом схожие с выявленными нами изменения в липидограмме. Однако наибольший рост отмечен в отношении ТГ, а снижение концентрации ХС-ЛПВП не достигло уровня статистической значимости [25]. Данные различия

Таблица 3. Характеристика показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс на 90-е сутки высококалорийной диеты, обогащенной фруктозой и жиром

Table 3. Lipid metabolism parameters in blood serum of rats, day 90 of high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	1,49 (1,34–1,57)	2,12 (1,73–2,55)	1,58 (1,31–2,04)
	KW = 19,04, $p < 0,0001$; $p_{1-2} = 0,0001$; $p_{1-3} > 0,9999$; $p_{2-3} = 0,0030$		
Триглицериды, ммоль/л	0,84 (0,74–0,95)	1,18 (0,94–1,51)	0,82 (0,67–1,08)
	KW = 16,78, $p = 0,0002$; $p_{1-2} = 0,0008$; $p_{1-3} > 0,9999$; $p_{2-3} = 0,0016$		
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,05 (0,89–1,17)	1,93 (1,38–2,40)	1,25 (0,96–1,56)
	KW = 30,03, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,1453$; $p_{2-3} = 0,0017$		
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,16–1,30)	0,97 (0,85–1,10)	1,10 (0,95–1,20)
	KW = 27,97, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,0046$; $p_{2-3} = 0,1119$		
Коэффициент атерогенности, у. е.	0,84 (0,68–0,97)	1,96 (1,35–2,44)	1,09 (1,00–1,41)
	KW = 39,14, $p < 0,0001$; $p_{1-2} < 0,0001$; $p_{1-3} = 0,0061$; $p_{2-3} = 0,0046$		

Примечания: таблица составлена авторами; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for $p < 0.05$, alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for $p > 0.05$, null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

Таблица 4. Внутригрупповой анализ динамики показателей липидного обмена в сыворотке крови крыс за период нахождения на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром

Table 4. Intragroup analysis of the dynamics of lipid metabolism in the blood serum of rats for the period of a high-fructose/high-fat diet

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общий холестерин, ммоль/л	KW = 1,301 $p = 0,5219$ $p_{a-b} = 0,9828$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 5,510 $p = 0,0636$ $p_{a-b} = 0,2388$ $p_{a-c} = 0,0429$	KW = 0,168 $p = 0,9193$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$
Триглицериды, ммоль/л	KW = 0,300 $p = 0,8606$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 0,828 $p = 0,6612$ $p_{a-b} = 0,8512$ $p_{a-c} = 0,8724$	KW = 2,568 $p = 0,2769$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,4230$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	KW = 0,037 $p = 0,9818$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 0,037 $p = 0,0490$ $p_{a-b} = 0,5155$ $p_{a-c} = 0,0283$	KW = 2,129 $p = 0,3450$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,5079$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	KW = 4,401 $p = 0,1107$ $p_{a-b} = 0,1809$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 3,262 $p = 0,1958$ $p_{a-b} = 0,1461$ $p_{a-c} = 0,9602$	KW = 0,7643 $p = 0,6824$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,7695$
Коэффициент атерогенности, у. е.	KW = 1,159 $p = 0,5603$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} > 0,9999$	KW = 7,212 $p = 0,0272$ $p_{a-b} = 0,1432$ $p_{a-c} = 0,0173$	KW = 4,542 $p = 0,1032$ $p_{a-b} > 0,9999$ $p_{a-c} = 0,2476$

Примечания: таблица составлена авторами; при $p < 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии статистически значимых различий; при $p > 0,05$ — нулевая гипотеза об их отсутствии. Сокращения: ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; KW — критерий Краскела — Уоллиса.

Notes: compiled by the authors; for $p < 0.05$, alternative hypothesis of statistically significant differences was accepted; for $p > 0.05$, null hypothesis of no differences was accepted. Abbreviations: ХС-ЛПНП — low-density lipoprotein cholesterol; ХС-ЛПВП — high-density lipoprotein cholesterol; KW — Kruskal-Wallis test.

в структуре липидограммы могут быть обусловлены тем, что в нашем исследовании была выполнена нормализация HFFD диеты за счет дополнительного введения 8% казеина [24]. Таким образом, рацион в исследуемых группах практически не отличался по доле белка.

Схожие изменения липидного профиля крови, при этом в сочетании с ростом концентрации ХС-ЛПВП, отмечены на диете, обогащенной как фруктозой (60% от суточного рациона), так и жирами (44% от суточного рациона) [35].

Учитывая предрасположенность крыс к синтезу ХС-ЛПВП, даже умеренное снижение его концентрации может свидетельствовать о выраженном проатерогенном сдвиге липидного обмена [36]. В связи с данным фактом выявленный нами эффект снижения концентрации ХС-ЛПВП на фоне HFFD нуждается в дальнейшем изучении. При этом среди показателей липидограммы в группе № 3 на фоне HFFD именно в отношении ХС-ЛПВП отмечено наименьшее влияние ТЭС-терапии. Рост концентрации ХС-ЛПВП отмечен лишь в подгруппе В (на 60-е сутки исследования), в подгруппах А и С статистически значимых изменений по сравнению с группой № 2 не выявлено.

В проведенном нами исследовании среди показателей липидограммы, подвергшихся наибольшей дестабилизации,

выделяются ХС-ЛПНП и КА. Таким образом, именно рост ХС-ЛПНП, с учетом довольно скромных изменений ХС-ЛПВП, внес наибольший вклад в подъем КА на фоне HFFD.

Рост концентрации ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП у крыс группы № 2 может быть обусловлен как избыточным потреблением экзогенных жиров с последующим их преобразованием в эндогенные липиды, так и повышением продукции эндогенных нейтральных жиров, связанным с повышенным, независимым от инсулина, синтезом ацетил-КоА при избыточном поступлении фруктозы [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено изучению влияния ТЭС-терапии на показатели липидного обмена при высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и насыщенным жиром животного происхождения, в эксперименте у крыс. Показано, что нахождение крыс на высококалорийной диете, обогащенной фруктозой и жиром, приводит к значительному повышению концентрации ХС-ЛПНП, ОХС, ТГ, умеренному снижению уровня ХС-ЛПВП и росту КА. Выявленные проатерогенные изменения липидного профиля крови прогрессируют в динамике с 30-х по 90-е сутки исследования.

Применение ТЭС-терапии в импульсном биполярный режиме с импульсами длительностью $3,75 \pm 0,25$ мс, силой тока 0,6 мА, частотой тока 70 Гц, при продолжительности сеанса 30 мин., с частотой процедур 1 раз в сутки уменьшает выраженность проатерогенных изменений, вызванных высококалорийной диетой, обогащенной фруктозой и жиром.

В наибольшей степени гиполипидемический эффект ТЭС-терапии проявляется за счет снижения уровней

ХС-ЛПНП, КА и ОХС, при этом воздействие на концентрацию ТГ и ХС-ЛПВП является незначительным. Полученные результаты показывают перспективность в проведении дальнейших исследований, посвященных изучению гиполипидемического эффекта ТЭС-терапии на моделях дислипидемий и раскрытию патогенетических механизмов, лежащих в основе терапевтического потенциала метода транскраниальной электростимуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ким О.Т., Драпкина О.М. Эпидемия ожирения через призму эволюционных процессов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022; 21(1): 3109. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109
2. Kim O.T., Drapkina O.M. Obesity epidemic through the prism of evolutionary processes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(1): 3109 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3109
3. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15(5): 288–298. DOI: 10.1038/s41574-019-0176-8
4. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., Ard J.D., Comuzzie A.G., Donato K.A., Hu F.B., Hubbard V.S., Jakicic J.M., Kushner R.F., Loria C.M., Millen B.E., Nonas C.A., Pi-Sunyer F.X., Stevens J., Stevens V.J., Wadden T.A., Wolfe B.M., Yanovski S.Z., Jordan H.S., Kendall K.A., Lux L.J., Mentor-Marcel R., Morgan L.C., Trisolini M.G., Wnek J., Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., Bozkurt B., Brindis R.G., Curtis L.H., DeMets D., Hochman J.S., Kovacs R.J., Ohman E.M., Pressler S.J., Sellke F.W., Shen W.K., Smith S.C. Jr, Tomaselli G.F.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129(25 Suppl 2): S102–138. DOI: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
5. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S., Faiella-Tommasino J., Forman D.E., Goldberg R., Heidenreich P.A., Hlatky M.A., Jones D.W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C.E., Orringer C.E., Peralta C.A., Saseen J.J., Smith S.C. Jr, Sperling L., Virani S.S., Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 139(25): e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
6. Dehghan M., Mente A., Zhang X., Swaminathan S., Li W., Mohan V., Iqbal R., Kumar R., Wentzel-Viljoen E., Rosengren A., Amma L.I., Avezzum A., Chifamba J., Diaz R., Khatib R., Lear S., Lopez-Jaramillo P., Liu X., Gupta R., Mohammadifard N., Gao N., Oguz A., Ramli A.S., Seron P., Sun Y., Szuba A., Tsolekile L., Wielgosz A., Yusuf R., Hussein Yusufali A., Teo K.K., Rangarajan S., Dagenais G., Bangdiwala S.I., Islam S., Anand S.S., Yusuf S.; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390(10107): 2050–2062. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32252-3
7. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J., Fung T.T., Li Y., Pan A., Willett W.C., Rimm E.B., Hu F.B. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(2): 143–153. DOI: 10.1056/NEJMoal613502
8. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M.R., Tokgozoglu L., Wiklund O.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
9. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators; Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E.H., Voysey M., Gray A., Collins R., Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380(9841): 581–590. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5
10. Naci H., Bruggs J.J., Fleurence R., Tsoi B., Toor H., Ades A.E. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013; 20(4): 641–657. DOI: 10.1177/2047487313480435
11. Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J., Himmelfarb C.D., Khera A., Lloyd-Jones D., McEvoy J.W., Michos E.D., Miedema M.D., Muñoz D., Smith S.C. Jr, Virani S.S., Williams K.A. Sr, Yeboah J., Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11): e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
12. Sotos-Prieto M., Bhupathiraju S.N., Mattei J., Fung T.T., Li Y., Pan A., Willett W.C., Rimm E.B., Hu F.B. Changes in Diet Quality Scores and Risk of Cardiovascular Disease Among US Men and Women. *Circulation*. 2015; 132(23): 2212–2219. DOI: 10.1161/CIRCULATIONHA.115.017158
13. Stonerock G.L., Blumenthal J.A. Role of Counseling to Promote Adherence in Healthy Lifestyle Medicine: Strategies to Improve Exercise Adherence and Enhance Physical Activity. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017; 59(5): 455–462. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.09.003
14. Surowka AD, Ziomber A, Czyżycki M, Migliori A, Kasper K, Szczerbowska-Boruchowska M. Molecular and elemental effects underlying the biochemical action of transcranial direct current stimulation (tDCS) in appetite control. *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2018; 195: 199–209. DOI: 10.1016/j.saa.2018.01.061
15. Ziomber-Lisiak A, Talaga-Ćwiertnia K, Sroka-Oleksiak A, Surowka AD, Juszczak K, Szczerbowska-Boruchowska M. Repetitive transcranial direct current stimulation modulates the brain-gut-microbiome axis in obese rodents. *Pharmacol Rep.* 2022 Oct;74(5):871–889. DOI: 10.1007/s43440-022-00401-z. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35945482; PMCID: PMC9585011.
16. Kistenmacher A., Manneck S., Wardzinski E.K., Martens J.C., Gohla G., Melchert U.H., Jauch-Chara K., Oltmanns K.M. Persistent blood glucose reduction upon repeated transcranial electric stimulation in men. *Brain. Stimul.* 2017; 10(4): 780–786. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.011
17. Longo L., de Souza V.E.G., Stein D.J., de Freitas J.S., Uribe-Cruz C., Torres I.L.S., Álvares-da-Silva M.R. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has beneficial effects on liver lipid accumulation and hepatic inflammatory parameters in obese rats. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 11037. DOI: 10.1038/s41598-021-90563-2
18. de Oliveira C., de Freitas J.S., Macedo I.C., Scarabelot V.L., Ströher R., Santos D.S., Souza A., Fregni F., Caumo W., Torres I.L.S. Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulates biometric and inflammatory parameters and anxiety-like behavior in obese rats. *Neuropeptides*. 2019; 73: 1–10. DOI: 10.1016/j.npep.2018.09.006
19. Bolotova N.V., Filina N.Yu., Kurdiyan M.S., Kompaniets O.V., Garifulina L.M., Meshcheryakova I.Yu. Using transcranial magnetic therapy in combination with electrostimulation for correcting neuroendocrine-immune disorders in obese boys. *Russian Open Medical Journal*. 2022; 11(1): 111. DOI: 10.15275/rusomj.2022.0111
20. Токарева С.В., Токарев А.Р., Панышина М.В. Способы выявления кардиометаболического риска у людей с висцеральным ожирением и возможности его комплексной коррекции методами лазерного излучения и транскраниальной электростимуляции (обзор литературы).

- туры). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019; 4: 152–167. DOI 10.24411/2075-4094-2019-16496
- Tokareva S.V., Tokarev A.R., Panshina M.V. Methods to identify cardiometabolic risk in people with visceral obesity and the possibilities of its complex correction by methods of laser radiation and transcranial electrostimulation (literature review). *Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2019; 4: 152–167 (In Russ.). DOI 10.24411/2075-4094-2019-16496
20. Токарева С.В., Прилепа С.А., Купеев Р.В. Перспективы применения транскраниальной электростимуляции в лечении сахарного диабета 2 ст. с ожирением (краткое сообщение). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2021;15(2): 6–9. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1
 - Tokareva S.V., Prilepa S.A., Kupeev R.V. Prospects for the application of transcranial electrical stimulation in treatment of diabetes mellitus stage 2 with obesity (brief report). *Journal of New Medical Technologies. eEdition*. 2021;15(2): 6–9 (In Russ.). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-2-1-1
 21. Кудря О.Н., Руль Е.А. Физиологические механизмы повышения физической работоспособности спортсменов при использовании транскраниальной электростимуляции. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022; 22 (S2): 54–60. DOI: 10.14529/hsm22s207
 - Kudrja O.N., Rul E.A. Physiological mechanisms of improving physical performance in athletes by transcranial electrical stimulation. *Human. Sport. Medicine*. 2022; 22(S2): 54–60 (In Russ.). DOI: 10.14529/hsm22s207
 22. Baldissera M.D., Souza C.F., Grando T.H., Stefani L.M., Monteiro S.G. β -caryophyllene reduces atherogenic index and coronary risk index in hypercholesterolemic rats: The involvement of cardiac oxidative damage. *Chem. Biol. Interact.* 2017; 270: 9–14. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.04.008
 23. Lipatova A., Kade A., Trofimenko A., Tsybalov O., Ovsyannikov V., Sidorenko A. Assessment of the TDCS influence on stress-induced disorders in rats with low stress sustainability and endurance. *Ser J Exp Clin Res*. 2019; 20(3): 207–214. DOI: 10.2478/SJECR-2018-0057
 24. Mazzoli A., Spagnuolo M.S., Gatto C., Nazzaro M., Cancelliere R., Crescenzo R., Iossa S., Cigliano L. Adipose Tissue and Brain Metabolic Responses to Western Diet-Is There a Similarity between the Two? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(3): 786. DOI: 10.3390/ijms21030786
 25. Бирулина Ю.Г., Иванов В.В., Буйко Е.Е., Быков В.В., Смаглий Л.В., Носарев А.В., Петрова И.В., Гусакова С.В., Попов О.С., Васильев В.Н. Экспериментальная модель метаболического синдрома у крыс на основе высокожировой и высокоуглеводной диеты. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 14–20. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20
 - Birulina J.G., Ivanov V.V., Buyko E.E., Bykov V.V., Smaglyi L.V., Nosarev A.V., Petrova I.V., Gusakova S.V., Popov O.S., Vasilev V.N. High-fat, high-carbohydrate diet-induced experimental model of metabolic syndrome in rats. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 14–20 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-14-20
 26. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Чаплыгина К.Ю., Ананьева Е.И., Поляков П.П., Липатова А.С. Эффективность ТЭС-терапии для купирования тревогоподобного поведения и моторных нарушений у крыс с экспериментальной моделью паркинсонизма. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(9): 91–96. DOI: 10.17116/jnevro201911909191
 - Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Chaplygina K.Yu., Ananeva E.I., Poliakov P.P., Lipatova A.S. The efficacy of tes-therapy for treatment of anxiety-like behavior and motor disorders in rats with an experimental model of parkinsonism. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019; 119(9): 91–96 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201911909191
 27. Heather L.C., Hafstad A.D., Halade G.V., Harmancey R., Mellor K.M., Mishra P.K., Mulvihill E.E., Nabben M., Nakamura M., Rider O.J., Ruiz M. Guidelines on models of diabetic heart disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2022; 323(1): H176–200. DOI: 10.1152/ajpheart.00058.2022
 28. St-Amant R., Ngo Sock É.T., Quinn S., Lavoie J.M., St-Pierre D.H. Two weeks of western diet disrupts liver molecular markers of cholesterol metabolism in rats. *Lipids. Health. Dis.* 2020; 19(1): 192. DOI: 10.1186/s12944-020-01351-2
 29. Herman M.A., Birnbaum M.J. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. *Cell metabolism*. 2021; 33(12): 2329–2354. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.09.010
 30. Rodríguez-Correa E., González-Pérez I., Clavel-Pérez P.I., Contreas-Vargas Y., Carvajal K. Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice? *Nutr. Diabetes*. 2020; 10(1): 24. DOI: 10.1038/s41387-020-0127-4
 31. Feillet-Coudray C., Fouret G., Vigor C., Bonafos B., Jover B., Blachnio-Zabielska A., Rieusset J., Casas F., Gaillet S., Landrier J.F., Durand T. Long-Term Measures of Dyslipidemia, Inflammation, and Oxidative Stress in Rats Fed a High-Fat/High-Fructose Diet. *Lipids*. 2019; 54(1): 81–97. DOI: 10.1002/lipid.12128
 32. Gunawan S., Aulia A., Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Veterinary World*. 2021; 14(7): 1774. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1774-1783
 33. Kwitek A.E. Rat Models of Metabolic Syndrome. *Methods Mol. Biol.* 2019; 2018: 269–285. DOI: 10.1007/978-1-4939-9581-3_13
 34. Wong S.K., Chin K.Y., Suhaimi F.H., Fairus A., Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2016; 13: 65. DOI: 10.1186/s12986-016-0123-9. PMID: 27708685; PMCID: PMC5050917.
 35. Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Иванов В.Г. Оценка показателей углеводного и липидного обмена у крыс в зависимости от вида высококалорийного питания. *Ожирение и метаболизм*. 2022; 19(1): 47–52. DOI: 10.14341/omet12712
 - Gileva O.G., Butolin E.G., Tereshchenko M.V., Ivanov V.G. Evaluation of indicators of carbohydrate and lipid metabolism in rats depending on the type of high-calorie diet. *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):47–52 (In Russ.). DOI: 10.14341/omet12712
 36. Kaabia Z., Poirier J., Moughaizel M., Aguesse A., Billon-Crossouard S., Fall F., Durand M., Dagher E., Krempf M., Croyal M. Plasma lipidomic analysis reveals strong similarities between lipid fingerprints in human, hamster and mouse compared to other animal species. *Scientific reports*. 2018; 8(1): 15893. DOI: 10.1038/s41598-018-34329-3
 37. Iizuka K. The Role of Carbohydrate Response Element Binding Protein in Intestinal and Hepatic Fructose Metabolism. *Nutrients*. 2017; 9(2): 181. DOI: 10.3390/nu9020181

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чабанец Елена Алексеевна — заведующая мультипрофильным аккредитационно-симуляционным центром федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Elena A. Chabanets — Head of Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-4021-405X>

Каде Азамат Халидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Azamat Kh. Kade — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Трофименко Артем Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник научно-организационного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Artem I. Trofimenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Pathological Physiology, Kuban State Medical University; Researcher, Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1.

<https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Ким Герман Геннадьевич — клинический ординатор кафедры офтальмологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

German G. Kim — Clinical Resident, Department of Ophthalmology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7621-4019>

Крутова Виктория Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Viktoriya A. Krutova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-76-84>

УДК: 612.825.57:664.4

© И.А. Частоедова, 2023



ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ ПОРОГОМ ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ И ТИПОМ ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА: КОГОРТНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.А. Частоедова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, 610998, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Показатели гемодинамики взаимосвязаны как с порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли, так и с типом исходного вегетативного тонуса. Данных о таких взаимосвязях недостаточно. **Цель** исследования — выявить особенности и дать характеристику показателям гемодинамики у студентов с разным порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли и типом вегетативного тонуса. **Методы.** В исследовании приняли участие 174 студента второго курса федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в возрасте 18–23 лет, давшие согласие на проведение обследования. Исследование было проведено в течение четырех месяцев и включало два этапа. На первом этапе у всех испытуемых оценивали порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, по полученным результатам были сформированы две группы: группа А — студенты с нормальным значением порога вкусовой чувствительности к поваренной соли ($n = 127$); группа В — студенты с высоким показателем порога вкусовой чувствительности к поваренной соли ($n = 39$). В сформированных группах провели сравнительный анализ показателей гемодинамики. На втором этапе исследования после оценки исходного вегетативного тонуса были выделены три группы: 1-я группа ($n = 40$) — студенты с равновесием симпатической и парасимпатической систем (нормотонией); 2-я группа ($n = 104$) — студенты с доминированием парасимпатической регуляции сердечного ритма (ваготонией); 3-я группа ($n = 22$) — студенты с доминированием симпатической регуляции сердечного ритма (симпатикотонией). В этих группах также были изучены показатели гемодинамики. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica Advanced 10 for Windows RU. Различия между сравниваемыми группами оценивались с помощью параметрического критерия t -Стьюдента и непараметрического критерия U Манна — Уитни. **Результаты.** Высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли выявлен у 23 % студентов. При сопоставлении показателей гемодинамики в сравниваемых группах было выявлено, что у студентов с высокими порогами вкусовой чувствительности к поваренной соли значительно выше показатели систолического артериального давления, диастолического артериального давления, пульсового давления и среднего гемодинамического давления, чем у обучающихся с низкими порогами. Различия в показателях гемодинамики у студентов могут быть обусловлены различием в исходном вегетативном тонусе. Так, у студентов-ваготоников достоверно ниже, чем у студентов-нормотоников, такие показатели, как: частота сердечных сокращений, минутный объем крови, двойное произведение и коэффициент экономичности кровообращения, но выше значение общего периферического сопротивления сосудов. У студентов-симпатикотоников были зарегистрированы статистически более высокие значения частоты сердечных сокращений, минутного объема крови и двойного произведения. **Заключение.** Таким образом, оценка показателей гемодинамики у здоровых лиц молодого возраста во взаимосвязи с порогом вкусовой чувствительности и исходным вегетативным тонусом дает возможность оценить факторы риска развития артериальной гипертензии, выявить предгипертензию (высокое нормальное артериальное давление) и поможет в разработке профилактических программ, направленных на снижение заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: показатели гемодинамики, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, исходный вегетативный тонус

Для цитирования: Частоедова И.А. Особенности показателей гемодинамики у студентов с разным порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли и типом вегетативного тонуса: когортное обсервационное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023; 30(3): 76–84. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-76-84>

Источники финансирования: исследование выполнено в рамках университетского (Кировский государственный медицинский университет) научного гранта № 3-2022-ГРАНТ.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия), протокол № 06/2022 от 03.04.2022. Все студенты перед началом исследования подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад автора: Частоедова И.А. — разработка концепции и дизайна исследования; получение и анализ фактических данных, интерпретация результатов, написание черновика рукописи и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Автор выразила согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Частоедова Ирина Александровна; e-mail: kf17@kirovgma.ru; ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, 610998, Россия

Получена: 06.12.2022/ Получена после доработки: 30.03.2023/ Принята к публикации: 10.05.2023

HEMODYNAMIC PARAMETERS IN STUDENTS WITH DIFFERENT THRESHOLDS OF SALT SENSITIVITY AND TYPE OF AUTONOMIC TONE: AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY

Irina A. Chastoyedova

Kirov State Medical University,
Karla Marksa str., 112, Kirov, 610998, Russia

ABSTRACT

Background. Hemodynamic parameters are interrelated with both the threshold of salt sensitivity and the type of initial autonomic tone. Available data on such relationships are insufficient. **Objective** — to identify the hemodynamic parameters and features in students with different thresholds of salt sensitivity and types of autonomic tone. **Methods.** The study enrolled 174 second-year students of Kirov State Medical University, aged 18–23, who gave consent to the survey. The study was conducted over a period of four months and included two stages. At the first stage, all participants were evaluated for the threshold of salt sensitivity. According to the results, two groups were formed: group A — students with a normal threshold of salt sensitivity ($n = 127$); group B — students with a high threshold of salt sensitivity ($n = 39$). In the formed groups, a comparative analysis of hemodynamic parameters was carried out. At the second stage of the study, after assessing the initial autonomic tone, three groups were identified: group 1 ($n = 40$) — students with equilibrium of the sympathetic and parasympathetic systems (normotension); group 2 ($n = 104$) — students with dominating parasympathetic regulation of the heart rhythm (vagotonia); group 3 ($n = 22$) — students with dominating sympathetic regulation of the heart rhythm (sympathicotonia). Hemodynamic parameters were also studied in these groups. Statistical data processing was carried out using Statistica Advanced 10 for Windows RU. The differences between the comparison groups were assessed using parametric Student's t -test and non-parametric Mann-Whitney U -test. **Results.** A high threshold of salt sensitivity was revealed in 23% of students. When comparing hemodynamic parameters in the groups, it was found that students with high thresholds of salt sensitivity had significantly higher values of systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure and average hemodynamic pressure than students with a low threshold. Differences in hemodynamics in students may be caused by differences in the original autonomic tone. Thus, students with vagotonia, if compared to those with normotension, have significantly lower values of heart rate, cardiac minute output, double product, and circulatory efficiency ratio, but a higher value of the peripheral vascular resistance. Students with sympathicotonia have statistically higher heart rate, cardiac minute output, and double product values. **Conclusion.** The assessment of hemodynamic parameters in healthy young people in relation to the threshold of salt sensitivity and the initial autonomic tone enables the risk factors for the development of hypertension to be assessed, prehypertension (high normal blood pressure) to be identified, and preventive programs aimed at reducing the number of diseases of the cardiovascular system to be developed.

Keywords: hemodynamic parameters, threshold of salt sensitivity, initial autonomic tone

For citation: Chastoyedova I.A. Hemodynamic Parameters in Students with Different Thresholds of Salt Sensitivity and Type of Autonomic Tone: An Observational Cohort Study. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-76-84>

Funding. The study was carried out within the framework of the University (Kirov State Medical University) scientific grant No. 3-2022-GRANT.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

Compliance with ethical standards. The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kirov State Medical University (Karla Marksa str., 112, Kirov, Russia), Minutes No. 06/2022 of April 3, 2022. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

Author Contributions: Chastoyedova I. A. — concept statement and contribution to the scientific layout; data collection, analysis and interpretation of results, drafting the manuscript and preparing its final version, critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. The author approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Irina A. Chastoyedova; e-mail: kf17@kirovgma.ru; Karla Marksa str., 112, Kirov, 610998, Russia

Received: 06.12.2022/ Received after revision: 30.03.2023/ Accepted: 10.05.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время исследования особенностей показателей гемодинамики в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли проведены в основном на клинических группах. Отмечено, что почти половина пациентов с артериальной гипертензией являются солечувствительными [1, 2], эффективность терапии у этих больных определяется временем назначения анти-

гипертензивных препаратов [3]. Высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли приводит к более высоким значениям артериального давления у больных артериальной гипертензией и повышает риск развития мозговых инсультов и инфарктов миокарда [4].

Одним из факторов риска артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний является

бессимптомное и незаметное повышение артериального давления в пределах нормальных значений (так называемая предгипертензия, или высокое нормальное артериальное давление), что было доказано по результатам метаанализа [5]. Отмечено, что у мужчин с высоким нормальным артериальным давлением чаще, чем у женщин, выявлялось чрезмерное потребление соли [6]. Выявлено, что потребление соли более 5 г/сутки (или 2400 мг натрия) повышает риск фатальных исходов [7] и досаливание пищи за столом связано с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [8, 9]. Однако в некоторых исследованиях приведены утверждения об опасности снижения потребления натрия до или ниже рекомендуемого уровня. Ученые считают, что снижение потребления натрия не приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Тем не менее в большей части работ, посвященных данной проблеме, есть убедительные доказательства, что ограничение поваренной соли способствует снижению артериального давления на фоне базисной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией [11], а снижение потребления натрия следует рекомендовать всем, а не только пациентам с артериальной гипертензией или сердечно-сосудистыми заболеваниями [12].

В исследованиях отмечено, что некоторые гемодинамические показатели у студентов-медиков уже на начальных этапах обучения имеют отклонения от нормы [13], к окончанию обучения в 2 раза чаще регистрировалась артериальная гипертензия и предгипертензия [14]. Как показали немногочисленные исследования, различия вариабельности кардиоритма и гемодинамики зависят от типа вегетативной регуляции [15].

Цель исследования — выявить особенности и дать характеристику показателям гемодинамики у студентов с разным типом вегетативного тонуса и порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В когортном обсервационном исследовании показателей гемодинамики в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли и типа вегетативной регуляции приняли участие 166 студентов второго курса 18–23 лет.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России). Исследование проводилось одномоментно в период сентября — декабря 2022 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование были включены студенты 2-го курса в возрасте от 18 до 23 лет, подписавшие добровольное информированное согласие.

Критерии не включения

В исследование не включались студенты младше 18 лет, студенты при наличии диагностированных патологий сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, острых воспалительных заболеваний, а также не подписавшие добровольное информированное согласие.

Критерии исключения

Отказ от исследования, зафиксированное повышение артериального давления в момент его измерения при отсутствии заболеваний сердечно-сосудистой системы и нормальное артериальное давление при домашнем измерении.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Основными критериями соответствия проводимого исследования у студентов второго курса являлись показатели взаимосвязи между значениями гемодинамики у них, порогами вкусовой чувствительности к поваренной соли и исходным вегетативным тонусом.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы проводился в зависимости от показателей порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли (группы А и В) и исходного вегетативного тонуса (группы 1, 2, 3).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основным показателем исследования стала оценка показателей гемодинамики в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли и типа вегетативной регуляции.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели дизайном исследования не были предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Обследование включало в себя измерение систолического (САД, мм рт. ст.), диастолического (ДАД, мм рт. ст.) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин) с помощью цифрового тонометра AND (модель UA-888 с сетевым адаптером) в состоянии покоя после 5 минут нахождения в кабинете в положении сидя на правой руке трехкратно с интервалом в 3 минуты. На основании данных измерения производили расчеты показателей, характеризующих гемодинамику: пульсовое давление (ПД, мм рт. ст.), среднее гемодинамическое давление (СрГД, мм рт. ст.), ударный объем крови (УОК, мл), минутный объем крови (МОК, л/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин} \times \text{с}^{-1} \times \text{см}^{-5}$), двойное произведение (ДП, усл. ед), коэффициент экономичности кровообращения (КЭК усл. ед.), вегетативный индекс Кердо (ВИК, усл. ед).

У всех обследованных студентов определяли пороги вкусовой чувствительности к поваренной соли в первой половине дня, не ранее чем через полтора часа после приема пищи. С этой целью последовательно наносили на переднюю треть языка одну каплю растворов поваренной соли в концентрациях: 0,10, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0%. Данная методика являлась модификацией

классического метода R. Henkin et al.¹ Каждая проба длилась 10–12 секунд, интервал между нанесением растворов составлял 1–2 минуты. В нашем исследовании за средний уровень порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) был принят 0,2 % раствор хлорида натрия, показатели ниже и выше этого значения — за низкий и высокий порог.

Оценку вариабельности сердечного ритма проводили с помощью аппаратно-программного комплекса «Валента» (ООО «Компания Нео», Россия). Регистрировали кардиоритмограмму по стандартной методике в течение 5 минут. По кардиоритмограмме рассчитывали следующие показатели: среднее значение интервалов RR (RRNN, мс), стандартное отклонение последовательных RR-интервалов (SDNN, мс), квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR (RMSSD, мс), число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс, в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве (pNN50, %), моду (Mo, мс), амплитуду моды (AMo, %), индекс напряжения регуляторных систем (ИН). Кроме того, оценивали данные спектрального анализа: мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности (HF, %), низкочастотного компонента вариабельности (LF, %), коэффициент баланса симпатических и парасимпатических влияний (LF/HF). Для оценки вегетативного тонуса из вышеперечисленных показателей ориентировались на нормальные значения RRNN (20–50 мс), SDNN (40–80 мс) и ИН (80–150 усл. ед.).

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Высокие пороги вкусовой чувствительности к поваренной соли могут обуславливать изменение показателей гемодинамики не только у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, но и у здоровых лиц молодого возраста, являться независимым фактором риска развития артериальной гипертензии. Выявление порогов вкусовой чувствительности к поваренной соли проводилось по концентрации раствора хлорида натрия, при которой испытуемые почувствовали соленый вкус. Показатели гемодинамики также зависят от исходного вегетативного тонуса, который оценивали по следующим переменным кардиоритмограммы: среднему значению интервалов RR, их стандартному отклонению и индексу напряжения регуляторных систем.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование является выборочным из генеральной совокупности студентов с нормальными показателями артериального давления и отсутствием заболеваний сердечно-сосудистой системы. Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась при помощи электронных таблиц Excel и компьютерной программы Statistica Advanced 10 for Windows RU, лицен-

зионный номер 136-394-673. Для проверки показателей на нормальность распределения использовались критерии Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Количественные данные, соответствующие или приближенные к нормальному распределению, были представлены в виде средней арифметической и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Различия между сравниваемыми группами оценивались параметрическим критерием t-Стьюдента. Если данные отличались от нормального распределения, то они описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. В этом случае для сравнения показателей в группах применяли непараметрический критерий U Манна — Уитни. Качественный сравнительный анализ проводили с помощью критерия хи-квадрат. Корреляционные взаимосвязи изучались с помощью критерия Спирмена. Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследовании приняли участие 166 студентов 2-го курса. В зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли все обследуемые были разделены на две группы: группа А — студенты с нормальным значением порога вкусовой чувствительности к поваренной соли ($n = 127$); группа В — студенты с высоким показателем порога вкусовой чувствительности к поваренной соли ($n = 39$). В зависимости от исходного вегетативного тонуса были выделены три группы: 1-я группа ($n = 40$) — студенты с равновесием симпатической и парасимпатической систем (нормотонией); 2-я группа ($n = 104$) — студенты с доминированием парасимпатической регуляции сердечного ритма (ваготонией); 3-я группа ($n = 22$) — студенты с доминированием симпатической регуляции сердечного ритма (симпатикотонией). Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование были включены 166 студентов-добровольцев, среди которых 64 (38,5 %) юноши и 102 (61,5 %) девушки. Так как половых различий при оценке порогов вкусовой чувствительности, показателей гемодинамики и исходного вегетативного тонуса не было выявлено, то в дальнейшем результаты представлены без учета пола. В зависимости от порогов вкусовой чувствительности все обследуемые были разделены на две группы. В первую группу вошли 127 студентов с нормальным значением порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (не более 0,2 % раствора хлорида натрия), во вторую группу 39 студентов с порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли более 0,2 % раствора хлорида натрия. На втором этапе исследования после оценки исходного вегетативного тонуса по данным вариабельности сердечного ритма все испытуемые были разделены на группы с нормотонией (40 студентов), с ваготонией (104 студента) и симпатикотонией (22 студента). В сравниваемых груп-

¹ Henkin R. I., Gill J. R., Bartter F. C. Studies on taste thresholds in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration. *J. Clin. Invest.* 1963; 42 (5): 727–735. DOI: 10.1172/JCI1104765

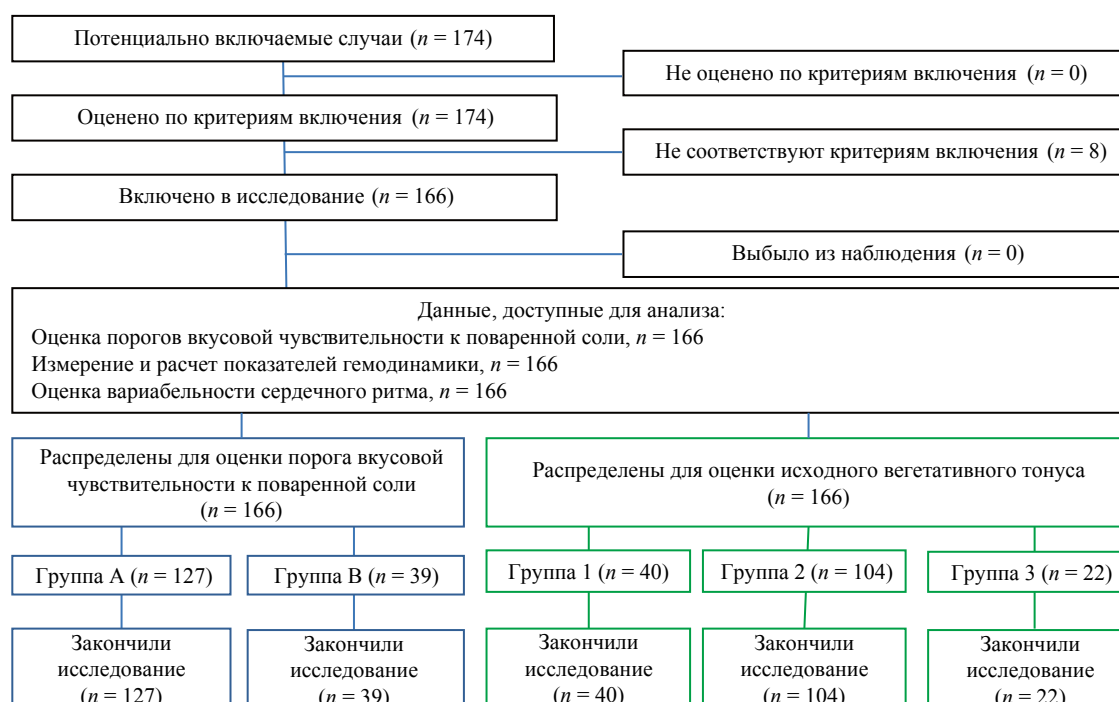


Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена автором (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

пах проведена оценка показателей гемодинамики и корреляционных взаимосвязей.

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ показателей гемодинамики в группах выявил, что студенты группы В (с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли) имели статистически значимо более высокие цифры САД, ДАД, ПД, СрГД, ДП, КЭК. При этом не выявлено различий по ЧСС, УОК, МОК и ОПСС (табл. 1).

Корреляционный анализ (табл. 2) показал наличие прямой умеренной силы связи между порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли и САД ($r = 0,34$), прямых слабой силы связей с ПД, СрГД, КЭК.

При оценке исходного вегетативного тонуса по значениям кардиоинтервалографии были получены следующие результаты: у большинства обследованных студентов (104 человека) выявлено преобладание парасимпатической регуляции (они были отнесены ко 2-й группе), у 40 обучающихся — равновесие (нормотония), их включили в 1-ю группу, и у 22 студентов — симпатикотония, они составили 3-ю группу.

Показатели гемодинамики имели существенные отличия у обучающихся с доминированием парасимпатического или симпатического отдела вегетативной нервной системы в регуляции сердечного ритма в сравнении с результатами нормотоников (табл. 3). У студентов-ваготоников достоверно ниже, чем у студентов-нормотоников, такие показатели, как: ЧСС, МОК, ДП и КЭК, но выше значение ОПСС. У студентов-симпатикотоников были за-

регистрированы статистически более высокие значения ЧСС, МОК и ДП.

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые сильные связи между вегетативным индексом Кердо и ЧСС, МОК (табл. 4). Прямые умеренной силы взаимосвязи обнаружены между вегетативным индексом Кердо и ДАД, СрГД. Отрицательная сильная связь отмечена между вегетативным индексом Кердо и ОПСС.

Дополнительные результаты исследования

В ходе проведенного исследования дополнительных результатов не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у студентов с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли более высокие значения большинства показателей гемодинамики. При доминировании симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы также наблюдались изменения показателей гемодинамики.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести отсутствие оценки состояния ротовой полости: микробиологические характеристики, оценка pH слюны. Возможно, изменение микробиоценоза полости рта может оказывать влияние на значение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Данные взаимосвязи требуют дальнейшего изучения.

Таблица 1. Показатели гемодинамики студентов с разным порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли
Table 1. Hemodynamic parameters of students with different thresholds of salt sensitivity

Показатель	Группа А	Группа В	<i>p</i>
САД, мм рт. ст.	116,00 [110,00; 120,00]	122,00 [120,00; 129,00]	0,0005
ДАД, мм рт. ст.	72,00 [68,00; 79,00]	77,00 [70,00; 80,00]	0,049
ПД, мм рт. ст.	40,00 [37,00; 48,00]	46,00 [40,00; 54,00]	0,019
СрГД, мм рт. ст.	87,15 ± 0,63	91,01 ± 1,14	0,003
ЧСС, уд/мин	70,50 ± 0,98	73,59 ± 1,83	0,130
УОК, мл	66,40 [61,60; 71,60]	67,10 [61,60; 73,00]	0,568
МОК, л/мин	4,69 [4,12; 5,19]	4,87 [4,35; 5,40]	0,106
ОПСС, дин×с ⁻¹ ×см ⁻⁵	1484,23 [1326,19; 1751,62]	1500,26 [1341,87; 1721,17]	0,811
ДП, усл. ед.	81,67 ± 1,29	89,77 ± 2,47	0,003
КЭК, усл. ед.	2862,00 [2560,00; 3536,00]	3174,00 [2765,00; 3936,00]	0,007
ВИК, усл. ед.	-4,0 [-17,65; 8,65]	-3,89 [-15,94; 7,60]	0,811

Примечания: таблица составлена автором; *p* — уровень статистической значимости различий. Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПД — пульсовое давление, СрГД — среднее гемодинамическое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, УОК — ударный объем крови, МОК — минутный объем крови, СИ — сердечный индекс, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, ДП — двойное произведение, КЭК — коэффициент экономичности кровообращения, ВИК — вегетативный индекс Кердо.

Notes: compiled by author; *p* — statistical significance of differences. Abbreviations: САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, ПД — pulse pressure, СрГД — mean hemodynamic pressure, ЧСС — heart rate, УОК — stroke volume, МОК — cardiac minute output, СИ — cardiac index, ОПСС — peripheral vascular resistance, ДП — double product, КЭК — circulatory efficiency ratio, ВИК — Kerdo Index.

Таблица 2. Корреляционные взаимосвязи порога вкусовой чувствительности к поваренной соли с показателями гемодинамики

Table 2. Correlation between threshold of salt sensitivity and hemodynamic parameters

Показатель	Критерий Спирмена, <i>r</i>	Статистическая значимость, <i>p</i>
САД, мм рт. ст.	0,34	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	0,11	>0,05
ПД, мм рт. ст.	0,23	<0,05
СрГД, мм рт. ст.	0,23	<0,05
ЧСС, уд/мин	0,04	>0,05
УОК, мл	0,08	>0,05
МОК, л/мин	0,07	>0,05
ОПСС, дин×с ⁻¹ ×см ⁻⁵	0,02	>0,05
ДП, усл. ед.	0,17	<0,05
КЭК, усл. ед.	0,20	<0,05
ВИК, усл. ед.	0,03	>0,05

Примечания: таблица составлена автором; *p* — уровень статистической значимости различий. Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПД — пульсовое давление, СрГД — среднее гемодинамическое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, УОК — ударный объем крови, МОК — минутный объем крови, СИ — сердечный индекс, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, ДП — двойное произведение, КЭК — коэффициент экономичности кровообращения, ВИК — вегетативный индекс Кердо.

Notes: compiled by author; *p* — statistical significance of differences. Abbreviations: САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, ПД — pulse pressure, СрГД — mean hemodynamic pressure, ЧСС — heart rate, УОК — stroke volume, МОК — cardiac minute output, СИ — cardiac index, ОПСС — peripheral vascular resistance, ДП — double product, КЭК — circulatory efficiency ratio, ВИК — Kerdo Index.

Интерпретация результатов исследования

Оценка порога вкусовой чувствительности к поваренной соли показала, что у 39 человек (23%) высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. В литературных источниках приводятся данные, что у 13,5% девушек-подростков и 21,4% женщин адыгейской национальности регистрировался высокий порог вкусовой

чувствительности к поваренной соли при низком уровне потребления NaCl. Частота встречаемости девушек-подростков и женщин с высоким ПВЧПС была достоверно выше при высоком уровне потребления NaCl и составляла у девушек-подростков 35,3% и у женщин 40% [16].

В нашем исследовании не были выявлены статистически значимые различия в показателях гемодинамики

Таблица 3. Показатели гемодинамики студентов с разным исходным вегетативным тонусом
Table 3. Hemodynamic parameters of students with different initial autonomic tone

Показатель	Группа 1	Группа 2	<i>p</i> (сравнение 1 и 2 групп)	Группа 3	<i>p</i> (сравнение 1 и 3 групп)
САД, мм рт. ст.	116,00 [110,00; 121,50]	119,00 [112,00; 122,00]	0,532	116,00 [110,00; 124,00]	0,976
ДАД, мм рт. ст.	74,50 [67,00; 80,00]	73,50 [70,00; 79,50]	0,823	74,50 [70,00; 80,00]	0,431
ПД, мм рт. ст.	43,00 [39,50; 50,00]	41,50 [40,00; 50,00]	0,708	41,50 [38,00; 46,00]	0,860
СрГД, мм рт. ст.	87,72 ± 1,29	88,10 ± 0,61	0,763	88,48 ± 2,06	0,674
ЧСС, уд/мин	76,35 ± 1,35	66,16 ± 0,83	0,0001	85,82 ± 2,04	0,0006
УОК, мл	66,40 [61,60; 71,85]	67,10 [61,60; 72,15]	0,879	65,75 [59,10; 69,70]	0,292
МОК, л/мин	4,92 [4,67; 5,54]	4,36 [3,98; 4,91]	0,0001	5,41 [4,92; 6,10]	0,017
ОПСС, дин×с ⁻¹ ×см ⁻⁵	1398,97 [1268,64; 1533,78]	1608,81 [1406,52; 1791,30]	0,0001	1329,59 [1092,36; 1462,17]	0,151
ДП, усл. ед.	89,21 ± 2,02	77,93 ± 1,16	0,00002	99,96 ± 3,64	0,014
КЭК, усл. ед.	3180,00 [2720,00; 3870,00]	2747,50 [2480,00; 3403,00]	0,005	3557,50 [3115,00; 3910,00]	0,740
ВИК, усл. ед.	2,62 [-3,09; 11,16]	-12,42 [-19,83; 0,00]	0,000001	12,95 [7,50; 20,73]	0,009

Примечания: таблица составлена автором; *p* — уровень статистической значимости различий. Сокращения: САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПД — пульсовое давление, СрГД — среднее гемодинамическое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, УОК — ударный объем крови, МОК — минутный объем крови, СИ — сердечный индекс, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, ДП — двойное произведение, КЭК — коэффициент экономичности кровообращения, ВИК — вегетативный индекс Кердо.

Notes: compiled by author; *p* — statistical significance of differences. Abbreviations: САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, ПД — pulse pressure, СрГД — mean hemodynamic pressure, ЧСС — heart rate, УОК — stroke volume, МОК — cardiac minute output, СИ — cardiac index, ОПСС — peripheral vascular resistance, ДП — double product, КЭК — circulatory efficiency ratio, ВИК — Kerdo Index.

Таблица 4. Корреляционные взаимосвязи исходного вегетативного тонуса (по вегетативному индексу Кердо) с показателями гемодинамики

Table 4. Correlation between initial autonomic tone (according to Kerdo Index) and hemodynamic parameters

Показатель	Критерий Спирмена, <i>r</i>	Статистическая значимость, <i>p</i>
ПВЧПС, усл. ед.	-0,03	>0,05
САД, мм рт. ст.	0,21	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	0,39	<0,05
ПД, мм рт. ст.	0,06	>0,05
СрГД, мм рт. ст.	0,40	<0,05
ЧСС, уд/мин	0,80	<0,05
УОК, мл	0,29	<0,05
МОК, л/мин	0,92	<0,05
ОПСС, дин×с ⁻¹ ×см ⁻⁵	-0,95	<0,05
ДП, усл. ед.	0,60	<0,05
КЭК, усл. ед.	0,47	<0,05

Примечания: таблица составлена автором; *p* — уровень статистической значимости различий. Сокращения: ПВЧПС — порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПД — пульсовое давление, СрГД — среднее гемодинамическое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, УОК — ударный объем крови, МОК — минутный объем крови, СИ — сердечный индекс, ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов, ДП — двойное произведение, КЭК — коэффициент экономичности кровообращения.

Notes: compiled by author; *p* — statistical significance of differences. Abbreviations: ПВЧПС — threshold of salt sensitivity, САД — systolic blood pressure, ДАД — diastolic blood pressure, ПД — pulse pressure, СрГД — mean hemodynamic pressure, ЧСС — heart rate, УОК — stroke volume, МОК — cardiac minute output, СИ — cardiac index, ОПСС — peripheral vascular resistance, ДП — double product, КЭК — circulatory efficiency ratio, ВИК — Kerdo Index.

между юношами и девушками, хотя в исследованиях других авторов отмечены различия в более высоких значениях ЧСС у девушек и САД у юношей [17]. Это можно объяснить тем, что в настоящем исследовании проведено одномоментное исследование показателей гемодинамики, а не суточное мониторирование, как у других исследователей.

При сравнительном анализе показателей гемодинамики в группах с высоким и низким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли не выявлены значимые различия по ЧСС, УО, МОК. Можно предположить, что эти показатели наиболее стабильны и в меньшей степени подвержены изменениям. Наибольшие различия обнаружены по величинам артериального давления (САД, ДАД, ПД, СрГД) и расчетным критериям, тесно с ними связанным (ДП, КЭК). Таким образом, высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли приводит к более высоким значениям артериального давления не только у пациентов с артериальной гипертензией, как это представлено в литературных источниках [4], но и у относительно здоровых молодых людей (студентов).

Анализ частоты встречаемости исходного вегетативного тонуса показал, что у 62,6% студентов — ваготония, у 24% — нормотония и у 13,3% — симпатикотония, что соответствует результатам исследований, проведенных у студентов северного вуза [18]. Однако есть данные о высокой частоте людей с симпатикотоническим типом [19]. Этот факт можно объяснить различием в подходах к оценке исходного вегетативного тонуса и отсутствием единых критериев такой оценки. Кроме того, частота встречаемости различных вегетативных типов зависит от специфики выборки и условий проведения исследования. Так, у всех обследованных юношей-спортсменов выявлено доминирование парасимпатического отдела

[20]. В процессе адаптации к обучению ваготонический тип вегетативной регуляции сменялся эйтоническим [21]. В предэкзаменационный период преобладают симпатические влияния и студенты имеют более высокие значения ряда гемодинамических показателей [22].

Оценка параметров гемодинамики в зависимости от исходного вегетативного тонуса позволила выявить особенности этих показателей у студентов с ваготоническим и симпатикотоническим типом. В поддержании минутного объема крови (МОК) у ваготоников большее значение имела величина общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), тогда как у симпатикотоников — ЧСС. У симпатикотоников значение двойного произведения (ДП) не соответствовало нормальным значениям и указывает на неэкономичность работы сердца, тогда как у ваготоников этот параметр не отклонялся от нормы. Выявленные отличия согласуются с данными других исследований [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости студентов с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли составила 23%. Результаты работы свидетельствуют о том, что у студентов с высокими порогами вкусовой чувствительности к поваренной соли значительно выше артериальное давление (САД, ДАД, ПД, СрГД), чем у обучающихся с низкими порогами. Различия в показателях гемодинамики у студентов могут быть обусловлены различием в исходном вегетативном тонусе. Оценка показателей гемодинамики у здоровых лиц молодого возраста во взаимосвязи с порогом вкусовой чувствительности и исходным вегетативным тонусом дает возможность оценить факторы риска развития артериальной гипертензии, выявить предгипертензию (высокое нормальное артериальное давление) и поможет в разработке профилактических программ, направленных на снижение заболеваний сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Marketou M.E., Maragkoudakis S., Anastasiou I., Nakou H., Platakis M., Vardas P.E., Parthenakis F.I. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2019; 21(6): 749–757. DOI: 10.1111/jch.13535
- Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 61–84. DOI: 10.1007/5584_2016_147
- Скибицкий В.В., Васильев В.Ю., Фендрикова А.В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертензии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(2): 46–58. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58
- Skibitskiy V.V., Vasil'ev V.Yu., Fendrikova A.V. Salt sensitivity and timed drug therapy in arterial hypertension. Enhancing antihypertensive drug efficacy: a controlled randomised trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021; 28(2): 46–58 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58
- Батюшин М.М. Проспективное исследование влияния порога вкусовой чувствительности к поваренной соли на сердечно-сосудистые осложнения. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 9: 19–24. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-19-24
- Batyushin M.M. Prospective study of table salt taste sensitivity threshold influence on cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2015; 9: 19–24 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2015-9-19-24
- Guo X., Zhang X., Guo L., Li Z., Zheng L., Yu S., Yang H., Zhou X., Zhang X., Sun Z., Li J., Sun Y. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15(6): 703–716. DOI: 10.1007/s11906-013-0403-y
- Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Смышляева Т.Л., Батанина И.А. Кардиоваскулярные факторы риска у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением и эссенциальной артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019; 34(4): 101–111. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111
- Antropova O.N., Silkina S.B., Osipova I.V., Smyshlyaeva T.L., Batanina I.V. Cardiovascular risk factors in younger adults with high-normal blood pressure and essential hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019; 34(4): 101–111 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111
- Milajerdi A., Djafarian K., Shab-Bidar S. Dose-response association of dietary sodium intake with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public. Health. Nutr.* 2019; 22(2): 295–306. DOI: 10.1017/S1368980018002112
- Li F., Chen L., Liu B., Zhong V.W., Deng Y., Luo D., Gao C., Bao W., Rong S. Frequency of adding salt at the table and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2022; 20(1): 486. DOI: 10.1186/s12916-022-02691-9
- Ma H., Wang X., Li X., Heianza Y., Qi L. Adding Salt to Foods and Risk of Cardiovascular Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022; 80(23): 2157–2167. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.039

10. Mente A., O'Donnell M., Rangarajan S., McQueen M., Dagenais G., Wielgosz A., Lear S., Ah S.T.L., Wei L., Diaz R., Avezum A., Lopez-Jaramillo P., Lanas F., Mony P., Szuba A., Iqbal R., Yusuf R., Mohammadifard N., Khatib R., Yussuf K., Ismail N., Gulec S., Rosengren A., Yusufali A., Kruger L., Tsolekile L.P., Chifamba J., Dans A., Alhabib K.F., Yeates K., Teo K., Yusuf S. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet*. 2018; 392(10146): 496–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31376-X
11. Волошина И.Н. Клиническая оценка влияния диетических интервенций по уменьшению потребления кухонной соли на течение артериальной гипертензии. *Запорожский медицинский журнал*. 2018; 2(107): 157–161. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124829
Voloshyna I.M. Clinical evaluation of the impact of dietary salt reduction interventions on the course of hypertension. *Zaporozhye Medical Journal*. 2018; 2(107): 157–161 (In Russ.). DOI: 10.14739/2310-1210.2018.2.124829
12. Rhee M.Y., Jeong Y.J. Sodium Intake, Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Korean. Circ. J*. 2020; 50(7): 555–571. DOI: 10.4070/kcj.2020.0042
13. Скиба И.Е. Коновалов Ф.А. Мавлиев Ф.А., Назаренко А.С., Ибрагимов И.Ф. Оценка кардиореспираторных показателей студентов-медиков, обучающихся по специальности «Лечебное дело», как фактора необходимости оптимизации содержания их физического воспитания. *Современные наукоемкие технологии*. 2020; (12-1): 227–231. DOI: 10.17513/snt.38438
Skiba I.A., Kononov I.E., Mavliev F.A., Nazarenko A.S., Ibragimov I.F. Evaluation of cardiorespiratory indicators of medical students that study general medicine as a factor in the need to optimize the content of their physical education. *Modern high technologies*. 2020; (12-1): 227–231 (In Russ.). DOI: 10.17513/snt.38438
14. Евсеева М.Е., Ерёмин М.В., Сергеева О.В., Симхес Е.В., Барабаш И.В., Кудрявцева В.Д., Крючков М.С. Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском ВУЗе. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(2): 5143. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5143
Evseeva M.E., Eremin M.V., Sergeeva O.V., Simkhes E.V., Barabash I.V., Kudryavtseva V.D., Kryuchkov M.S. Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(2): 5143. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5143
15. Спицин А.П., Колодкина Е.В., Першина Т.А., Бяков И.С. Функциональное состояние студентов медицинского вуза по данным анализа вариабельности сердечного ритма и центральной гемодинамики. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНнСО*. 2020; 1: 24–29. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-322-1-24-29
Spitsin A.P., Kolodkina E.V., Pershina T.A., Byakov I.S. The Functional State of Students of a Medical University according to the Analysis of Heart Rate Variability and Central Hemodynamics. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2020; 1: 24–29 (In Russ.) DOI: 10.35627/2219-5238/2020-322-1-24-29
16. Цикуниб А.Д., Езлю Ф.Н., Шартан Р.Р., Алимханова А.А. Физиолого-гигиеническое обоснование эффективности применения чесночной соли для профилактики артериальной гипертензии. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(4): 425–432. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-4-425-432
- Tsikunib A.D., Ezlyu F.N., Shartan R.R., Alimkhanova A.A. Physiological and hygienic validation of the health benefits of garlic salt to prevent arterial hypertension. *Hygiene and Sanitation*. 2022; 101(4): 425–432 (In Russ.). DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-4-425-432
17. Шаламова Е.Ю., Сафонова В.Р., Рагозин О.Н. Межполовые отличия суточных вариаций показателей центральной гемодинамики у студентов северного медицинского вуза. *Экология человека*. 2016; 23(7): 26–30. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-7-26-30
Shalamova E.Yu., Safonova V.R., Ragozin O.N. Intersexual differences in daily variations of the central hemodynamic parameters in students of the northern medical university. *Human Ecology*. 2016; 23(7): 26–30 (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2016-7-26-30
18. Лукина С.Ф., Чуб И.С., Бореико А.П. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма в процессе решения прогностической задачи у студентов северного вуза. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2018; 15(2): 184–196. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-184-196
Lukina S.F., Chub I.S., Borejko A.P. Features of Vegetative Regulation of Heart Rate in the Process of Solving the Prognostic Problem in Students of Northern High School. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018; 15(2): 184–196 (In Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-184-196
19. Емельянова А.С., Симонян Л.А., Степура Е.Е. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма обучающихся с учетом уровня двигательной активности. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2022; 19(2): 62–70. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-62-70
Emelyanova A.S., Simonyan L.A., Stepura E.E. Assessment of the heart rate variability of students taking into account the level of motor activity. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2022; 19(2): 62–70 (In Russ.). DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-2-62-70
20. Алексеева В. А., Гурьева А.Б. Характеристика функциональных показателей юношей, занимающихся спортом, в зависимости от типа гемодинамики. *Якутский медицинский журнал*. 2021; 4(76): 5–7. DOI: 10.25789/YMJ.2021.76
Alekseeva V.A., Gurieva A.B. Characteristics of the functional indicators of young men involved in sports, depending on the type of hemodynamics. *Yakutskii Meditsinskii Zhurnal*. 2021; 4(76): 5–7 (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2021.76
21. Радышевская Т.Н., Старикова И.В., Питерская Н.В. Анализ показателей вегетативной регуляции и системной гемодинамики у студентов на различных этапах адаптации к учебному процессу. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020; 1(73): 102–105. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-102-105
Radyshvskaja T.N., Starikova I.V., Piteriskaja N.V. Analysis of indices of autonomic nervous regulation and system hemodynamics in students at various stages of adaptation to the educational process. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020; 1(73): 102–105 (In Russ.). DOI: 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-102-105
22. Беляева В.А. Анализ параметров центральной гемодинамики у студентов-медиков в предэкзаменационном периоде. *Здоровье населения и среда обитания — ЗНнСО*. 2021; 10: 67–73. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-10-67-73
Belyayeva V.A. Analysis of Central Hemodynamic Parameters in Medical Students during the Pre-Examination Study Period. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2021; 10: 67–73 (In Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-10-67-73

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Частоедова Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Irina A. Frequently — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department of Normal Physiology, Kirov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4485-8319>



© И.М. Вешкурцева, А.И. Извин, Н.Е. Кузнецова, С.А. Кудымов, А.Ю. Синяков, Т.Б. Кузнецова, 2023

ОТОГЕННЫЙ СИСУС-ТРОМБОЗ И ГЕМОФИЛИЯ А: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.М. Вешкурцева^{1,2}, А.И. Извин¹, Н.Е. Кузнецова¹, С.А. Кудымов², А.Ю. Синяков², Т.Б. Кузнецова³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625000, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2», ул. Мельникайте, д. 75, г. Тюмень, 625039, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Лиговская, д.2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пациенты с гемофилией защищены от тромбозов за счет дефицита одного из факторов свертывания, поэтому тромботические осложнения у них встречаются редко. В настоящее время в литературе имеется мало описаний спонтанных венозных тромбозов у взрослых пациентов, страдающих гемофилией. Еще меньше сообщений о тромбоэмболических осложнениях в педиатрической практике. На сегодня нет четких рекомендаций по тактике ведения тромботических осложнений у детей, страдающих гемофилией, что требует дальнейшего изучения данной проблемы и разработки схем профилактики и лечения, в том числе и отогенных синус-тромбозов у этой категории пациентов. **Описание клинического случая.** Мальчик 7 лет поступил переводом из соматического стационара в отделение реанимации и интенсивной терапии детского стационара государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная больница № 2», в структуре которого имеется оториноларингологическое отделение, с диагнозом острого правостороннего неперфоративного гнойного среднего отита, острого правостороннего мастоидита, тромбоза правого сигмовидного синуса. Из анамнеза известно, что ребенок страдает гемофилией А средней степени тяжести (уровень VIII фактора — 5%), по поводу которой в течение последнего года получает заместительную терапию VIII фактора. При поступлении результаты общего анализа крови без особенностей, отмечено незначительное повышение острофазовых показателей: С-реактивного белка, фибриногена, присутствовали признаки гипокоагуляции. Ввиду отрицательной динамики ребенку была проведена антротомастоидотомия на фоне усиления заместительной терапии. В ходе оперативного вмешательства выявлено наличие грануляционной ткани с включениями геморрагических тромбов в антрум и адитусе. В послеоперационном периоде параллельно с заместительной терапией ребенок получал антибактериальную и антикоагулянтную терапию. **Заключение.** Ведение пациентов с отогенным синус-тромбозом на фоне наследственного дефицита фактора VIII является сложной задачей, так как, с одной стороны, требует хирургического вмешательства и назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики дальнейшего тромбообразования, с другой стороны — усиления заместительной терапии с целью уменьшения рисков геморрагических осложнений. Описанный клинический случай демонстрирует необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и лечению пациента с отогенным тромбозом латерального синуса на фоне гемофилии А, который минимизирует риски интраоперационных осложнений и сопровождается благоприятным исходом.

Ключевые слова: синус-тромбоз, средний отит, мастоидит, гемофилия А, дети, антикоагулянты, заместительная терапия

Для цитирования: Вешкурцева И.М., Извин А.И., Кузнецова Н.Е., Кудымов С.А., Синяков А.Ю., Кузнецова Т.Б. Отогенный синус-тромбоз и гемофилия А: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 85–94. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-85-94>

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие: От законных представителей пациента (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 03.05.2021).

Вклад авторов: Вешкурцева И. М., Извин А. И., Кузнецова Н. Е., Кудымов С. А., Синяков А. Ю., Кузнецова Т. Б. — разработка концепции и дизайна исследования; Вешкурцева И. М., Кузнецова Н. Е., Кудымов С. А. — сбор данных, ведение пациентов; Вешкурцева И. М., Извин А. И., Кузнецова Н. Е., Кудымов С. А., Синяков А. Ю. — анализ и интерпретация результатов; Вешкурцева И. М., Кузнецова Т. Б. — обзор литературы; Вешкурцева И. М. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Извин А. И., Кузнецова Н. Е., Кудымов С. А., Синяков А. Ю., Кузнецова Т. Б. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Вешкурцева Изабелла Михайловна; e-mail: vizabella-64@mail.ru; ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625000, Россия

Получена: 02.07.2022 / **Получена после доработки:** 23.03.2023 / **Принята к публикации:** 27.04.2023

OTOGENIC SINUS THROMBOSIS AND HEMOPHILIA A: CLINICAL CASE

Izabella M. Veshkurtseva^{1,2}, Alexandr I. Izvin¹, Nadezhda E. Kuznetsova¹, Sergey A. Kudymov², Andrey Yu. Sinyakov², Tatyana B. Kuznetsova³

¹ Tyumen State Medical University, Odesskaya str., 54, Tyumen, 625000, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Melnikaite str., 75, Tyumen, 625039, Russia

³ St.Petersburg State Pediatric Medical University, Ligovskaya str., 12, Saint Petersburg, 194100, Russia

ABSTRACT

Background. Patients with hemophilia are protected from thrombosis by a deficiency of one of coagulation factors, therefore thrombotic complications are rare in them. Currently, few descriptions of spontaneous venous thrombosis in adult hemophiliacs can be found in the literature. Even fewer data of thromboembolic complications are reported in pediatric practice. At present, no clear recommendations are given for the management of thrombotic complications in children with hemophilia, which requires further study of this issue to develop prevention and treatment regimens, including otogenic sinus thrombosis in this category of patients. **Case description.** A 7-year-old boy was transferred from the Somatic Hospital to the Intensive Care Unit of Regional Clinical Hospital No. 2 in Tyumen (Russia) with an Otorhinolaryngology Unit. He was diagnosed with non-perforative form of acute right-sided suppurative otitis media, acute right-sided mastoiditis, thrombosis of the right sigmoid sinus. The anamnesis shows that the child is diagnosed with hemophilia A, of moderate severity (factor VIII level — 5%), for which he has been receiving factor VIII replacement therapy for the last year. Upon admission, a general blood test revealed no abnormalities, with a slight increase in acute-phase parameters: C-reactive protein, fibrinogen, signs of hypocoagulation. Due to negative dynamics, the child underwent anthromastoidotomy against the background of intensive replacement therapy. Surgery revealed the presence of granulation tissue with hemorrhagic thrombi in the antrum and aditus. In the postoperative period, replacement therapy was accompanied with antibacterial and anticoagulant therapy. **Conclusion.** The management of patients with otogenic sinus thrombosis against the background of hereditary factor VIII deficiency is a difficult task. On the one hand, it requires surgical intervention and anticoagulant therapy in order to prevent further thrombosis, on the other hand — intensive replacement therapy in order to reduce the risks of hemorrhagic complications. The described case demonstrates the need for an interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of a patient with otogenic thrombosis of lateral sinus against the background of hemophilia A. The approach is to minimize the risks of intraoperative complications and insure a favorable outcome.

Keywords: sinus thrombosis, otitis media, mastoiditis, hemophilia A, children, anticoagulants, replacement therapy

For citation: Veshkurtseva I.M., Izvin A.I., Kuznetsova N.E., Kudymov S.A., Sinyakov A.Yu., Kuznetsova T.B. Otogenic Sinus Thrombosis and Hemophilia: A Clinical Case. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(3): 85–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-3-85-94>

Funding: the authors declare that no funding was received for this study.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Informed consent. Written informed voluntary consents were received from the legal representatives of the patient (parents) for the publication of a description of a clinical case and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing — 03.05.2021).

Author contributions: Veshkurtseva I.M., Izvin A.I., Kuznetsova N.E., Kudymov S.A., Sinyakov A.Yu., Kuznetsova T.B. — concept statement and contribution to the scientific layout; Veshkurtseva I.M., Kuznetsova N.E., Kudymov S.A. — data collection, patient management; Veshkurtseva I.M., Izvin A.I., Kuznetsova N.E., Kudymova S.A., Sinyakov A.Yu. — analysis and interpretation of results; Veshkurtseva I.M., Kuznetsova T.B. — literature review; Veshkurtseva I.M. — drafting the manuscript and preparing its final version; Izvin A.I., Kuznetsova N.E., Kudymov S.A., Sinyakov A.Yu., Kuznetsova T.B. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Isabella M. Veshkurtseva, e-mail: vizabella-64@mail.ru; Odesskaya str., 54, Tyumen, 625000, Russia

Received: 02.07.2022/ **Received after revision:** 23.03.2023/ **Accepted:** 27.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Отогенный тромбоз латерального синуса (сигмовидного, поперечного, яремной вены) — редкое, но серьезное внутричерепное осложнение острого или хронического среднего отита, мастоидита. По частоте он занимает третье-четвертое место в структуре внутричерепных ослож-

нений среднего отита. Тромбоз интракраниальных сосудов встречается чаще у мальчиков младшего школьного возраста [1, 2]. Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия ассоциированы с тяжелыми неврологическими последствиями с рисками инвалидизации пациента,

¹ Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков*. 2015; 113 с.

опасностью развития таких жизнеугрожающих состояний, как отек головного мозга, эмболия легочной артерии, сепсис с риском летального исхода и высокими показателями летальных исходов, которые в педиатрической популяции могут составлять от 1 до 29%¹ [1–3]. Согласно данным детского оториноларингологического отделения нашего стационара за период с 2009 по 2021 г., тромбозы церебральных сосудов (сигмовидного, поперечного синусов, луковицы яремной вены) выявлены у 21 ребенка, что составило 0,2% от общего количества детей с патологией уха за изученный период и 12,2% всех отогенных осложнений. Вероятность развития тромбоза у пациентов, страдающих гемофилией, очень низка и составляет 1 случай на 27 000 пациентов с данной патологией, что связано с дефицитом одного из факторов свертывания [4, 5]. Основными причинами тромботических осложнений у пациентов, страдающих гемофилией, являются врожденная или приобретенная тромбофилия, наличие систем постоянного венозного доступа, заместительная терапия факторами свертывания, хирургические вмешательства, избыточная масса тела, течение тяжелого инфекционного процесса [4, 6–8]. В нашей практике мы наблюдали отогенный синус-тромбоз на фоне сопутствующей наследственной патологии — гемофилии А средней степени тяжести в одном случае, что составило 0,2% всех случаев отогенных тромбозов церебральных венозных синусов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Пациент Л., 7 лет, мужского пола, поступил в отделение детской реанимации и интенсивной терапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2» (ГБУЗ ТО «ОКБ № 2») переводом из педиатрического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ ТО «ОКБ № 1») с жалобами на сонливость, слабость, снижение аппетита, головную боль, кашель, насморк.

Анамнез заболевания

Из анамнеза известно, что до развития вышеперечисленных жалоб ребенок был болен в течение недели, лечился амбулаторно по поводу острого респираторного заболевания симптоматическими средствами. За сутки до госпитализации у мальчика появилась боль в правом ухе. При самостоятельном обращении в ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» ребенок был осмотрен в приемном отделении детского стационара, выставлен диагноз острого респираторного заболевания, острого правостороннего катарального среднего отита. Назначена терапия системными антибактериальными средствами (цефиксим — по 200 мг 1 раз в день перорально) местно — феназон + лидокаин (по 3 капли 2 раза в день в правое ухо), интраназально — ксилометазолин (0,05% р-р по 2 капли 2 раза в день в каждый носовой ход), пациент был отпущен домой. Вечером того же дня у мальчика появились головная боль, рвота с примесью крови, эпистаксис, ребенок был экстренно госпитализирован в педиатрическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1».



Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга с контрастированием пациента Л. на момент поступления в ГБУЗ ТО «ОКБ № 1».

Примечание: фотография сделана авторами. Сокращения: ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1».

Fig. 1. Patient L.: contrast CT of brain, upon admission to Regional Clinical Hospital No. 1.

Note: photo taken by the authors. Abbreviations: ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» — Regional Clinical Hospital No. 1.

Ребенку была назначена антибактериальная (цефтриаксон по 1 г 1 раз в день в/в струйно) и симптоматическая терапия (глюкозо-калиевая смесь: 10% глюкоза 500 мл + KCl 4% — 92 мл микроструйно; продолжены лидокаин + феназон по 3 капли 2 раза в день, ксилометазолин по 2 капли 2 раза в день). Ввиду эпистаксиса с заместительной целью при поступлении однократно был введен фактор VIII в дозе 700 ЕД. Мальчик был проконсультирован детским неврологом, гематологом, оториноларингологом, проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга с контрастированием (рис. 1). По данным КТ головного мозга с контрастированием: признаки воспалительных изменений пирамиды правой височной кости, тромбоза правого сигмовидного синуса (неполная окклюзия?).

С диагнозом острого правостороннего неперфоративного гнойного среднего отита, острого правостороннего мастоидита, тромбоза правого сигмовидного синуса; наследственного дефицита фактора VIII: Гемофилия А, средней степени тяжести (уровень фактора свертывания крови VIII (FVIII) — 5% (норма 50–150%)) ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», имеющего в своей структуре детское оториноларингологическое отделение.

Анамнез жизни

Со слов законных представителей (матери) ребенок от 2-й доношенной беременности, 2-х срочных самостоятельных родов. Беременность протекала без особенностей. Вес при рождении 3190 г, рост 52 см, кричал сразу. Вакцинация

туберкулезной вакциной (БЦЖ) в родильном доме. Грудное молоко получал до 1 года 8 месяцев. Профилактические прививки согласно национальному календарю. Из перенесенных заболеваний: частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), дважды перенес острый катаральный двусторонний отит, острый верхнечелюстной синусит. При анализе анамнеза жизни стало известно, что в возрасте 6 лет после длительного кровотечения на фоне удаления 2-х зубов (73, 74) у ребенка верифицирован (ноябрь 2020 г.) диагноз гемофилии А средней степени тяжести, с этого же момента мальчик получает заместительную терапию FVIII по 500 МЕ 2 раза в неделю.

Аллергологический анамнез: со слов законных представителей (матери) аллергических заболеваний нет, непереносимости лекарственных препаратов и пищевых продуктов не выявлено.

Наследственный анамнез. Анализ генеалогического анамнеза выявил наличие у деда по материнской линии болезни Верльгофа с периодическими кровотечениями из слизистых оболочек.

Физикальная диагностика

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии состояние ребенка было расценено как тя-

желое, отмечались умеренная оглушенность, сонливость, вялость, адинамичность. Масса тела 24 кг, рост 119 см, индекс массы тела 16,95 м². Кожные покровы физиологической окраски, умеренно сухие. Лимфоузлы интактные. Менингеальные симптомы отрицательные. Число дыханий 20 в минуту, сатурация 100% на атмосферном воздухе. Аскультативно дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 102 в минуту, артериальное давление (АД) на правой руке 100/60 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Селезенка не пальпируется. Печень по краю реберной дуги. Мочеиспускание безболезненное, диурез достаточный, стул без патологических примесей. Локально были выявлены: умеренно затрудненное носовое дыхание, отечная и гиперемированная слизистая оболочка носа, слизистое отделяемое. Слизистая ротоглотки влажная, отечная, гиперемирована. Форма и размеры ушных раковин, околоушных и сосцевидных областей слева не изменены. Справа и слева сосцевидные отростки безболезненные при пальпации. Наружный слуховой проход справа, слева — не изменены, отделяемого в наружных слуховых проходах справа, слева не обнаружено. Барабанная перепонка справа гиперемирована за счет гомотимпанума, отечная,

13.04.2021 г.	Первые проявления заболевания. Клиника ОРВИ. Лечение амбулаторное симптоматическая терапия.
19.04.2021 г.	Утро: Появилась оталгия. Осмотрен в приемном отделении детским оториноларингологом. Диагноз: ОРЗ. Острый правосторонний катаральный средний отит. Назначено лечение. Отпущен домой. Вечер: Появилась головная боль, рвота с примесью крови, эпистаксис. Госпитализирован в детское соматическое отделение ОКБ №1. Осмотр детским неврологом, гематологом (Гемофилия А средней степени тяжести, заместительная терапия FVIII с 11.2020 г.).
20.04.2021 г.	День: проведено КТ — исследование с контрастированием. Выставлен диагноз: острого правостороннего неперфоративного гнойного среднего отита, острого правостороннего мастоидита, тромбоза правого сигмовидного синуса. Перевод в хирургический стационар с детским оториноларингологическим отделением. Вечер: Осмотр специалистами: детский оториноларинголог, нейрохирург, педиатр, детский невролог, детский офтальмолог
21.04.2021 г.	Утро: Парацентез правой барабанной перепонки. Получено серозное отделяемое. Кровотечения нет. Назначена антибактериальная терапия (цефепим) и симптоматическая терапия).
23.04.2021 г.	Утро: Отрицательная динамика: нарастание отечности правой барабанной перепонки, серозно-гнойное отделяемое из наложенной стомы. Дистанционная консультация гематолога. День: усиление заместительной терапии FVIII. Выполнена антростомастомия (антрум и адитус заполнены грануляционной тканью с включениями геморрагических тромбов; сигмовидный синус «пульсирует, живой»). Назначен эноксапарин.
23.04. — 26.04.2021 г.	Антибактериальная, заместительная (FVIII), антикоагулянтная, симптоматическая терапия в ОПИТ.
27.04. — 03.05.2021 г.	Антибактериальная, заместительная (FVIII), антикоагулянтная, симптоматическая терапия в отделении детской оториноларингологии. 29.04.2021 г. Контроль КТ с контрастированием — КТ-признаков САК и внутримозговых гематом не выявлено. Сохраняется дефект наполнения правого сигмовидного синуса прежней протяженностью.
Прогноз	При соблюдении рекомендаций для жизни и здоровья благоприятный.

Рис. 2. Хронология развития заболевания у пациента Л.: ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев). Сокращения: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ОРЗ — острое респираторное заболевание; ОКБ № 1 — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1»; FVIII — уровень фактора свертывания крови VIII; КТ — компьютерная томография; ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; САК — субарахноидальное кровоизлияние.

Fig. 2. Patient L.: course of disease, key events and prognosis.

Note: performed by the authors (according to recommendations developed by international organizations in the field of healthcare for clinical cases). Abbreviations: ОРВИ — acute respiratory viral infection, ARVI; ОРЗ — acute respiratory disease, ARD; ОКБ № 1 — Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen; FVIII — level of coagulation factor VIII; КТ — computer tomography; ОПИТ — intensive care unit; САК — subarachnoid hemorrhage.

мутная, не взбучает, опознавательные знаки не различимы, слева — без патологических изменений.

Предварительный диагноз

Правосторонний неперфоративный гнойный средний отит. Гемотимпанум. Гемофилия А средней степени тяжести. Вторичная цефалгия, вторичная астения.

Временная шкала

Хронологические события развития заболевания у пациента Л. представлены на рисунке 2.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования

На момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии при лабораторном обследовании не были выявлены воспалительные изменения со стороны *общего анализа крови* (ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» от 20.04.2021 г.): лейкоциты — $8,21 \times 10^9/\text{л}$ (референтные значения — $(5,0-14,5) \times 10^9/\text{л}$), абсолютное количество нейтрофилов — $6,39 \times 10^9/\text{л}$ (референтные значения — $1,5-8,0 \times 10^9/\text{л}$). Отмечалось незначительное повышение острофазовых показателей: С-реактивного белка (СРБ) — 20 мг/мл (референтные значения — 0–10 мг/л), фибриногена (ф/г) — 5 г/л (референтные значения — 1,8–4 г/л), присутствовали признаки гипокоагуляции: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 50 секунд (референтные значения — 26–40 сек) (табл. 1). Уровень D-димера не определялся, поскольку было убедительно показано, что тромбоз, особенно окклюзирующий, может протекать и без значимого повышения показателей D-димера. Увеличение концентрации данного маркера в крови может наблюдаться и при состояниях, не связанных с тромбозом (беременность, наличие гематомы, течение инфекционного процесса, послеоперационный период, наличие опухоли). С другой стороны, отсутствие повышения концентрации D-димеров не может являться поводом для исключения факта тромбоза у ребенка. Таким образом, оценка концентрации D-димера может носить дополняющий характер, например в случаях, когда имеется клиническая картина венозного тромбоза, а по данным визуализации имеет место неспецифическая картина, на основании которой нельзя исключить тромбоз. Поэтому определение концентрации D-димеров как маркера наличия или отсутствия тромбоза у ребенка не рекомендовано^{1,2} [3, 9].

Инструментальные исследования

Электрокардиография от 20.04.2021 г. (ГБУЗ ТО «ОКБ № 2»): Синусовая брадикардия, 77 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Умеренные нарушения обменных процессов в миокарде.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 20.04.2021 г. (ГБУЗ ТО «ОКБ № 2»): без патологии.

Консультации специалистов (ГБУЗ ТО «ОКБ № 2»):

Детский оториноларинголог: Острый неперфоративный средний отит справа. Латентный правосторонний мастоидит. Тромбоз правого сигмовидного синуса.

Гематолог: Наследственный дефицит фактора VIII. Гемофилия А, средней степени тяжести.

Нейрохирург: Данных за острую нейрохирургическую патологию на момент осмотра нет. Отогенный тромбоз правого сигмовидного синуса. На момент осмотра показаний для экстренного нейрохирургического оперативного вмешательства нет.

Детский невролог: Тромбоз правого сигмовидного синуса.

Детский офтальмолог: Данных за офтальмологическую патологию нет.

Клинический диагноз

Острый неперфоративный гнойный средний отит справа. Острый правосторонний мастоидит. Тромбоз правого сигмовидного синуса. Острый катарально-отечный полисинусит. Острый назофарингит. Гемофилия А, средней степени тяжести.

Дифференциальная диагностика

Проведена дифференциальная диагностика причин тромбоза церебральных сосудов.

1. Причиной тромбозомболических катастроф является наличие приобретенной тромбофилии, которая развивается на фоне патологии печени, заболеваний почек, миело-пролиферативного синдрома, которые у нашего пациента выявлены не были.

2. Наличие у пациентов центрального венозного катетера, порт-систем, Power-picc-катетер, катетеров по типу Groshong и Brovial, которые увеличивают вероятность тромботических осложнений. В нашем случае у ребенка не было ни установки центрального венозного катетера (ЦВК), ни системы постоянного венозного доступа.

3. Проведение заместительной терапии FVIII при гемофилии А может рассматриваться как одна из причин развития тромботических осложнений, вероятность которых увеличивается при наложении инфекционного процесса. В рассматриваемом нами случае при наличии острого гнойного отита, мастоидита нельзя было исключить и ятрогенный генез развития тромбоза сигмовидного синуса.

Медицинские вмешательства

21.04.2021 г. по экстренным показаниям мальчику был произведен парацентез правой барабанной перепонки, получено серозное отделяемое, кровотечения не наблюдалось. Была назначена системная антибактериальная терапия цефепимом (по 700 мг в/в капельно 3 раза в день), обладающим широким спектром действия и хорошим проникновением через гематоэнцефалический барьер.

Динамика и исходы

23.04.2021 г. из-за отрицательной динамики в виде нарастания отека правой барабанной перепонки, выраженного болевого синдрома со стороны сосцевидного отростка, наличия скудного серозно-гнойного отделяемого из стомы было решено, несмотря на риски геморрагических осложнений на фоне наследственного

² *Детская гематология: Сборник клинических рекомендаций*. Под ред: А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Жуковская и др. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2015. 656 с. ISBN 978-5-9704-3475-8.

Таблица. Динамика показателей гемограммы, коагулограммы, СРБ пациента Л. (ГБУЗ ТО «ОКБ № 2»)
Table. Patient L.: dynamics of hemogram, coagulogram, C-reactive protein (Regional Clinical Hospital No. 2)

Показатели / дата	20.04.2021	21.04.2021	23.04.2021	25.04.2021	28.04.2021	Референтные значения
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	8,21	8,04	7,33	5,68	4,78	5,0–14,5
Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	6,39	4,97	4,7	3,58	1,95	1,5–8,0
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	248	273	297	281	295	180–320
АЧТВ, сек.	50,0	43,8	33,6	28,8	48,1	26–40
МНО	1,3	1,23	1,31	1,24	1,1	0,8–1,3
ПВ, сек	17	16	17	16	13,8	11–17
Ф/Г, г/л	5	4,5	5	3	2,36	1,8–4
СРБ, мг/л	20	20	-	1	-	0–10

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2»; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, ПВ — протромбиновое время, Ф/Г — фибриноген, СРБ — С-реактивный белок.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» — Regional Clinical Hospital No. 2; АЧТВ — activated partial thromboplastin time, МНО — international normalized ratio, ПВ — prothrombin time, Ф/Г — fibrinogen, СРБ — C-reactive protein.

дефицита FVIII, по жизненным показаниям провести антромастоидотомию. Ребенок был дистанционно проконсультирован гематологом, согласно рекомендациям

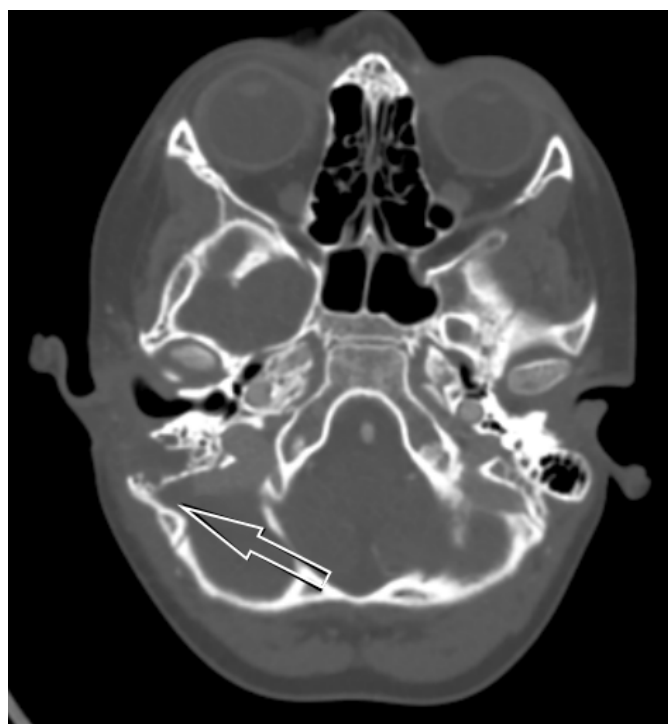


Рис. 3. Компьютерная томография головного мозга с контрастированием пациента Л. через 14 дней лечения в ГБУЗ ТО «ОКБ № 2».

Примечание: фотография выполнена авторами. Сокращение: ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2».

Fig. 3. Patient L.: contrast CT of brain, after 14 days of treatment in Regional Clinical Hospital No. 2.

Note: photo taken by the authors. Abbreviations: ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» — Regional Clinical Hospital No. 2

которого заместительная терапия FVIII была усилена — по 500 МЕ за 30 минут до оперативного вмешательства, затем каждые 12 часов в течение 4 дней, далее по 500 МЕ 3 раза в неделю в течение 1 месяца. Определение уровня остаточной активности FVIII и тест восстановления в нашем случае не проводились. В этот же день под эндотрахеальным наркозом мальчику была произведена антромастоидотомия справа, выявлены заполненные грануляционной тканью с включениями геморрагических тромбов антрум и адитус, которые были удалены, сигмовидный синус «пульсирующий, живой». Был взят материал на микробиологическое и гистологическое исследования. Получены отрицательные результаты микробиологического исследования, гистологически — выявлена морфологическая картина гнойного воспаления. В послеоперационном периоде, согласно рекомендациям гематолога, ребенок получал заместительную терапию FVIII. Определение уровня FVIII в послеоперационном периоде не проводилось. Параллельно, в рамках терапии тромбоза правого сигмовидного синуса, была назначена антикоагулянтная терапия эноксапарином (по 0,2 мл — 20 мг 1 раз в день подкожно) off-label (с оформлением решения врачебной комиссии и информированного согласия законных представителей). На фоне хирургического вмешательства, заместительной, антикоагулянтной и антибактериальной терапии отмечалась стабилизация в состоянии ребенка, нормализация показателей СРБ, фибриногена.

При ежедневном введении VIII фактора (с 21.04.2021 по 25.04.2021 г.) показатели АЧТВ находились в пределах нормы — 33,0–28,8 сек. Однако при сокращении кратности введения заместительной терапии до трех раз в неделю (по рекомендации гематолога) вновь отмечались явления гипокоагуляции (АЧТВ — 48,1 сек.), что, с одной стороны, уменьшало в данной ситуации вероятность прогрессирования тромбообразования, однако, с другой стороны, увеличивало риски геморрагических осложнений у ребенка с наследственным дефицитом FVIII (табл.).

29.04.2021 г. было проведено контрольное КТ-исследование с контрастированием, выявлено состояние после правосторонней антростомиодотомии, не обнаружено очаговых изменений плотности вещества головного мозга, КТ-признаков субарахноидального кровоизлияния, внутримозговых, оболочечных гематом. Однако сохранялся частичный дефект наполнения правого сигмовидного синуса прежней протяженностью с увеличением его внутреннего диаметра (рис. 3).

С учетом положительной динамики со стороны клиники и параклинических показателей 3.05.2021 г. ребенок был выписан на амбулаторное долечивание под наблюдение педиатра, детского оториноларинголога и гематолога.

Прогноз

Благодаря комплексной терапии ребенка с отогенным тромбозом сигмовидного синуса на фоне наследственного дефицита FVIII (гемофилии А) с использованием хирургических и медикаментозных методов лечения удалось разрешить инфекционный процесс и минимизировать риски развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. Прогноз для пациента в контексте его здоровья, физической и социальной активности при соблюдении всех профилактических мероприятий в целом благоприятный. Законные представители ребенка обеспокоены наличием у мальчика наследственного дефицита FVIII и рисками как геморрагических, так и тромботических осложнений и готовы следовать всем рекомендациям, прописанным ребенку.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гемофилия А — X-сцепленное наследственное заболевание, вызванное нарушением синтеза FVIII. Гемофилия А встречается чаще, чем другие наследственные аномалии факторов свертывания крови, но реже, чем болезнь Виллебранда. Расчетная распространенность гемофилии А составляет 17,1 случая на 100 000 мужчин для всех степеней тяжести и 6,0 случая на 100 000 мужчин для тяжелого фенотипа [9]. Пациенты с гемофилией защищены от тромбозов за счет дефицита одного из факторов свертывания [4, 10], поэтому тромботические осложнения у них встречаются редко. В настоящее время в литературе имеется мало описаний спонтанных венозных тромбозов у взрослых пациентов, страдающих гемофилией [4, 5]. Еще меньше сообщений о тромбозомболических осложнениях в педиатрической практике [7].

Одним из факторов риска развития тромбозов у пациентов с гемофилией является тромбофилия. Сочетание этих двух патологических состояний встречается редко. Полиморфизм генов, ассоциированных с тромбофилией, встречается в 3–6% случаев в общей популяции, однако у детей с синус-тромбозом может достигать 43–96% [11, 12]. Литературные данные о полиморфизме генов, ассоциированных с тромбофилией, среди пациентов, страда-

ющих гемофилией, существенно разнятся, эти показатели не отличаются от показателей в общей популяции [13], а по данным Т.Ю. Полянской и соавт., могут составлять 96,9% [14].

Описаны различные мутации, ассоциированные с тромбофилией, которые находят у больных гемофилией: мутация FV Лейден, мутация G20210A в гене протромбина, гипергомоцистеинемия, дефицит протеина С, протеина S, антитромбина III, сниженная активность активированного протеина С и др. [5, 14]. По данным Т.Ю. Полянской и соавт., у 81,3 % пациентов с гемофилией наблюдается полиморфизм нескольких маркеров [14]. Сочетание гемофилии с тромбофилией ослабляет выраженность геморрагического синдрома [4]. Однако в нашем случае молекулярно-генетического исследования на наличие наследственной тромбофилии у ребенка не проводились. Причины приобретенной тромбофилии (патология печени, заболевания почек, миелопролиферативный синдром и др.) у нашего пациента выявлены не были. Еще одним фактором развития тромботических осложнений при гемофилии является наличие у пациента центрального венозного катетера или систем постоянного венозного доступа (порт-системы, Power-picc-катетер, катетеры по типу Groshong и Broviac)¹ [3, 4, 8]. Тромбозомболические события могут развиваться у 17,5% детей с центральными венозными катетерами, находящихся в критическом состоянии [15]. Центральные венозные катетеры, особенно нетуннельного типа, обычно устанавливают пациентам, находящимся в крайне тяжелом состоянии и, вероятно, уже исходно имеющим состояние гиперкоагуляции [16], что связано с увеличением активности факторов свертывания крови, особенно FVIII, во время тяжелого течения заболевания. По данным М. Cushman, активность VIII фактора >150 МЕ/дл в сыворотке крови связана с 2,6–4,8-кратным повышением вероятности развития тромбоза глубоких вен у взрослых пациентов [17]. В рассматриваемом нами случае у ребенка не было систем постоянного венозного доступа, центральный венозный катетер не устанавливался.

Введение VIII фактора свертывания крови с заместительной целью также может способствовать возникновению тромботических осложнений у пациентов с гемофилией А, которое может привести не только к нормализации его уровня в сыворотке крови, но и к состоянию гиперкоагуляции. FVIII является неферментативным кофактором активированного фактора свертывания крови IX (FIXa), который при протеолитической активации взаимодействует с FIXa с образованием прочного нековалентного комплекса, связывающего и активирующего фактор X (FX)² [4, 6, 9, 15, 18]. Заместительная терапия концентратами FVIII или FIX факторов при гемофилии проводится при развитии геморрагического синдрома или при необходимости экстренных хирургических операций.

¹ Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свиринов П.В. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков*. 2015; 113 с.

² *Детская гематология: Сборник клинических рекомендаций*. Под ред: А. Г. Румянцева, А. А. Масчан, Е. В. Жуковская [и др.]. Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2015. 656 с.

С 1972 г. в клиническую практику было внедрено профилактическое лечение пациентов с данной патологией, цель которого заключается в более раннем начале введения факторов свертывания для профилактики поражения суставов, минимизации рисков инвалидизации пациента, повышению их качества жизни и социальной адаптации. Введение FVIII или FIX с профилактической целью позволяет избежать значимого поражения суставов более чем у 95% детей с тяжелой и среднетяжелой гемофилией и у 100% детей с легкой формой заболевания [10]. В настоящее время такое лечение начинают в возрасте 1–2 лет, оно может продолжаться до 20 лет, а нередко и дольше. На сегодняшний день режим, которого необходимо придерживаться при гемофилии А, представляет собой введение 25–40 МЕ FVIII на 1 кг массы тела пациента (обычно 3 раза в неделю). Активность FVIII в плазме пациента с гемофилией А должна быть не ниже 1–2%. Это означает, что заболевание с точки зрения активности свертывающей системы должно быть переведено из тяжелой формы в среднетяжелую или легкую. В нашем случае ребенок получал FVIII в средней дозе 22 МЕ FVIII/кг (2 раза в неделю).

Профилактическая заместительная терапия может быть первичной или вторичной. В рассматриваемом нами клиническом случае ребенок получал первичную профилактику, которая проводится у детей, не имеющих признаков поражения суставов и хронического их воспаления (синовита), до первого кровоизлияния в сустав или после однократного кровоизлияния в один или два сустава. Первичная профилактика может проводиться до окончания роста ребенка или пожизненно [10, 19]. В настоящее время продемонстрирована корреляция высокого уровня FVIII в плазме крови с развитием «катастрофического тромботического синдрома» с формированием тромбозомболических событий нетипичной локализации: церебральные синусы, система портальной вены, сосуды кожи. При увеличении уровня FVIII на каждые 10 мкл/дл повышается риск первого тромботического события на 10% [18].

Еще одним фактором, который может увеличить вероятность развития тромботических осложнений у пациентов с гемофилией, является инфекционный процесс [5–7]. Тромбоз церебральных сосудов чаще развивается как осложнение острого или хронического гнойного среднего отита, мастоидита, составляя 12–19% всех отогенных внутричерепных осложнений. [1, 2]. По данным ряда авторов, отогенный синус-тромбоз имеет полимикробную этиологию, при котором могут обнаруживаться такие микроорганизмы, как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *Fusobacterium necrophorum*, *H. influenzae* и др. [2, 20]. Согласно литературным данным, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* увеличивают вероятность тромботических осложнений. Это связано с вызванной данными микроорганизмами системной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов: интерлейкина-6, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), что ведет к повреждению

эндотелия, активации и усилению агрегации тромбоцитов, увеличению прокоагулянтных белков, таких как тканевой фактор, и снижению активности антикоагулянтных механизмов, таких как фибринолиз. При этом и сами патогены часто способны модулировать систему свертывания крови путем выработки прокоагулянтных белков. Считается, что системные инфекции увеличивают вероятность развития тромбоза глубоких вен или тромбозомболии легочной артерии в 2–20 раз [21]. В рассматриваемом нами случае при проведении микробиологического исследования материала из операционной раны были получены отрицательные результаты, что, однако, не говорит об отсутствии инфекционного агента.

Для уменьшения вероятности прогрессирования тромбоза обязательным компонентом терапии тромбоза, в том числе и церебральных сосудов, является назначение антикоагулянтной терапии, своевременное использование которой, как известно, позволяет снизить риск фатальных исходов и тяжелой инвалидизации¹² [3, 9]. Однако отношение к антитромботической терапии в педиатрической практике до сих пор неоднозначно [2, 20, 22]. Это связано и с несовершенством системы гемостаза у ребенка, что определяет особенности ответа детского организма на фармакологическое действие антитромботических препаратов, и с различными межлекарственными взаимодействиями этих препаратов, и с высокими рисками развития побочных эффектов, и с отсутствием детских лекарственных форм антитромботических средств¹ [2, 3, 23, 24].

На сегодняшний день нет четких рекомендаций по тактике антикоагулянтной терапии при синус-тромбозе у детей, страдающих гемофилией, что требует дальнейшего изучения данной проблемы и разработки схем профилактики и лечения тромботических осложнений у данной категории пациентов [7]. При наличии тромботических осложнений у детей с гемофилией R. Ko et al. [7] рекомендуют отменять или снижать дозу заместительной терапии только при повышении уровня фактора свертывания в сыворотке крови > 30% и, соответственно, при снижении рисков геморрагических осложнений. Однако в нашей ситуации доза FVIII даже была увеличена в связи с необходимостью проведения хирургического вмешательства и наличием высоких рисков кровотечения. При развитии синус-тромбозов у пациентов, в том числе и детского возраста, не страдающих гемофилией, антикоагулянтная терапия является предпочтительным методом лечения для предотвращения прогрессирования патологического процесса в виде образования новых тромбов и увеличения в размерах уже существующих, что в итоге уменьшает риски летальных исходов¹ [3, 25, 26]. При этом лечение антикоагулянтными препаратами после постановки диагноза тромбоза церебральных сосудов необходимо начать незамедлительно [27]. Из антикоагулянтов возможно использование как нефракционированного (НФГ), так и низкомолекулярных гепаринов (НМГ).

Для НФГ характерны крайне непредсказуемые фармакокинетические и фармакодинамические показатели, зависящие от возраста ребенка, уровня эндогенного ан-

титромбина и других показателей [3, 24]. Тем не менее в настоящее время НФГ по-прежнему является препаратом выбора у детей для краткосрочной антикоагулянтной терапии, а также в ситуациях высокого риска кровотечения, когда необходимы управляемая гипокоагуляция с применением препаратов с коротким периодом полувыведения и наличие антидота (протамина сульфат)¹ [3]. Ряд авторов при развитии тромбоза церебральных сосудов, в том числе и у детей, рекомендуют использовать НМГ как наиболее безопасные и более предсказуемые в своем терапевтическом эффекте препараты¹ [3, 25, 27]. Более продолжительный период полувыведения, более предсказуемый антикоагулянтный эффект НМГ делает их более предпочтительными для длительного применения, в том числе и в амбулаторных условиях [24]. Наличие сопутствующей гемофилии у детей с тромботическими осложнениями не является противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии¹ [3]. По данным литературы, используются как НФГ, так и НМГ¹ [3, 5, 10].

В каждой конкретной ситуации необходимо соотносить пользу и риски от применения антитромботической терапии, т.к. использование антикоагулянтов и антиагрегантов у пациентов с гемофилией сопряжено с высокими рисками развития тяжелых геморрагических осложнений [10]. У детей, страдающих гемофилией, при развитии тромбозов предпочтение следует отдавать антикоагулянтам кратковременного действия [10]. У детей реканализация церебральных синусов наблюдается раньше, чем у взрослых, как правило, в течение двух недель от момента катастрофы. Через 3 месяца признаки реканализации наблюдаются примерно у 30% пациентов, а к 6 месяцам — уже у 50% детей, перенесших тромбоз центральных венозных синусов¹ [3].

С хирургической точки зрения современной тенденцией является выполнение мастоидэктомии с удалением воспалительной ткани со стенок пазухи, чтобы получить эрадикацию инфекционного процесса. Своевременно

выполненное оперативное вмешательство способствует дренажу и аэрации среднего уха, адитуса, антрума и сосцевидного антрального отдела, снижает давление, оказываемое гнойным выпотом. Более агрессивные варианты, такие как хирургическое дренирование синуса с удалением тромба, обычно не рекомендуются [2]. В рассматриваемом нами случае дренирование синуса не проводилось из-за высоких рисков развития геморрагических осложнений у ребенка с наследственным дефицитом FVIII и из-за операционной находки в виде «живого, пульсирующего» сигмовидного синуса, что свидетельствовало о пристеночном расположении тромба и проходимости синуса. В представленном случае интенсивная терапия в течение 14 дней привела к неполной реканализации сигмовидного синуса. Однако, учитывая пристеночное расположение тромба в синусе, отсутствие признаков его роста и полной окклюзии, наличие у ребенка сопутствующей патологии в виде наследственного дефицита FVIII и отсутствие геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, полученные нами результаты были расценены как положительные.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведение пациентов с отогенным синус-тромбозом на фоне наследственного дефицита фактора VIII является сложной задачей, так как, с одной стороны, требует хирургического вмешательства и назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики дальнейшего тромбообразования, с другой стороны — усиления заместительной терапии с целью уменьшения рисков геморрагических осложнений. Описанный клинический случай демонстрирует, что персонализированный подход к ведению пациента с тромбозом церебральных сосудов на фоне гемофилии А со взвешенным подходом к хирургическому вмешательству и медикаментозной терапией сопровождается благоприятным исходом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Constable J.D., Hajioff D. Paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a multidisciplinary approach. *J Laryngol Otol.* 2022; 136(1): 3–7. DOI: 10.1017/S0022215121003145
2. Castellazzi M.L., di Pietro G.M., Gaffuri M., Torretta S., Conte G., Folino F., Aleo S., Bosis S., Marchisio P. Pediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a case report and a literature review. *Ital. J. Pediatr.* 2020; 46(1): 122. DOI: 10.1186/s13052-020-00882-9
3. Mitchell L.G., Male C. Outcome measures in interventional trials for prevention or treatment of venous thrombosis in the pediatric population. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37(7): 840–847. DOI: 10.1055/s-0031-1297176
4. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Гавриш А.Ю., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Сампиев М.С., Бирюкова Л.С., Модел С.В., Горгидзе Л.А., Савченко В.Г. Тромботические осложнения у больных гемофилией. *Терапевтический архив.* 2017; 89(7): 76–84.
5. Galstyan G.M., Polevodova O.A., Gavrish A.Yu., Polianskaia T.Iu., Zorenko V.Iu., Sampiev M.S., Biriukova L.S., Model S.V., Gorgidze L.A., Savchenko V.G. Thrombotic events in patients with hemophilia. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2017; 89(7): 76–84 (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789776-84
6. Darawshy F., Kalish Y., Hendi I., Abu Rmelieh A., Khoury T. Upper Limb Deep Vein Thrombosis in Patient with Hemophilia A and Heterozygosity for Prothrombin G20210A: A Case Report and Review of the Literature. *Case. Rep. Hematol.* 2017; 2017: 7290945. DOI: 10.1155/2017/7290945
6. Chhabra M., Hii Z.W.S., Rajendran J., Ponnudurai K., Fan B.E. Venous Thrombosis in Acquired Hemophilia: The Complex Management of Competing Pathologies. *TH Open.* 2019; 3(4): e325–e330. DOI: 10.1055/s-0039-1698414
7. Ko R.H., Thornburg C.D. Venous Thromboembolism in Children with Cancer and Blood Disorders. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 12. DOI: 10.3389/fped.2017.00012
8. Галстян Г.М., Спирин М.В., Зозуля Н.И., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Обеспечение долгосрочного сосудистого доступа у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология.* 2018; 63(2): 144–158.
9. Galstyan G.M., Spirin M.V., Zozulya N.I., Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu. Providing of the long-term vascular access in hemophilia patients. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2018; 63(2): 144–158 (In Russ.) DOI: 10.25837/HAT.2018.34.2.005
9. Monagle P., Chan A.K.C., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Göttl U., Vesely S.K. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): e737S–e801S. DOI: 10.1378/chest.11-2308
10. Connell N.T., Flood V.H., Brignardello-Petersen R., Abdal-Kadir R., Arapshian A., Couper S., Grow J.M., Kouides P., Laffan M., Lavin M., Leebeek F.W.G., O'Brien S.H., Ozelo M.C., Tosetto A., Weyand A.C., James P.D., Kalot M.A., Husainat N., Mustafa R.A. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2021; 5(1): 301–325. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003264

11. Schneider S., Kapelushnik J., Kraus M., El Saied S., Levi I., Kaplan D.M. The association between otogenic lateral sinus thrombosis and thrombophilia — A long-term follow-up. *Am. J. Otolaryngol.* 2018; 39(3): 299–302. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.03.013
12. Scorpecci A., Massoud M., Giannantonio S., Zangari P., Lucidi D., Martines F., Foligno S., Di Felice G., Minozzi A., Luciani M., Marsella P. Otogenic lateral sinus thrombosis in children: proposal of an experience-based treatment flowchart. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2018; 275(8): 1971–1977. DOI: 10.1007/s00405-018-5033-1
13. de Haan H.G., van Hylckama Vlieg A., Lotta L.A., Gorski M.M., Bucciarelli P., Martinelli I., Baglin T.P., Peyvandi F., Rosendaal F.R.; INVENT consortium. Targeted sequencing to identify novel genetic risk factors for deep vein thrombosis: a study of 734 genes. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16(12): 2432–2441. DOI: 10.1111/jth.14279
14. Полянская Т.Ю., Февралева И.С., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Сампиев М.С., Голобоков А.В., Мишин Г.В., Петровский Д.Ю., Королева А.А., Галстян Г.М., Судариков А.Б., Зоренко В.Ю. Полиморфизм генов тромбофилии и их роль в развитии разных фенотипов заболевания и тромботических осложнений у больных гемофилией. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39(1): 106–111.
Polyanskaya T.Yu., Fevrалева I.S., Karpov E.E., Sadykova N.V., Sampiev M.S., Golobokov A.V., Mishin G.V., Petrovskiy D.Yu., Koroleva A.A., Galstyan G.M., Sudarikov A.B., Zorenko V.Yu. Polymorphism of thrombophilia genes and their role in development of different disease phenotypes and thrombotic complications in hemophilia patients. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2019; 39(1): 106–111 (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20190115
15. Faustino E.V., Li S., Silva C.T., Pinto M.G., Qin L., Tala J.A., Rinder H.M., Kupfer G.M., Shapiro E.D.; Northeast Pediatric Critical Care Research Consortium. Factor VIII May Predict Catheter-Related Thrombosis in Critically Ill Children: A Preliminary Study. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2015; 16(6): 497–504. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000409
16. Ryan M.L., Van Haren R.M., Thorson C.M., Andrews D.M., Perez E.A., Neville H.L., Sola J.E., Proctor K.G. Trauma induced hypercoagulability in pediatric patients. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49(8): 1295–1299. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.11.050
17. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin. Hematol.* 2007; 44(2): 62–69. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2007.02.004
18. Kropf J., Cheyney S., Vachon J., Flaherty P., Vo M., Carlan S.J. Extensive catastrophic thromboses from elevation of factor VIII. *Clin. Pract.* 2020; 10(3): 1265. DOI: 10.4081/cp.2020.1265
19. Connell N.T., Flood V.H., Brignardello-Petersen R., Abdul-Kadir R., Arapshian A., Couper S., Grow J.M., Kouides P., Laffan M., Lavin M., Leebeek F.W.G., O'Brien S.H., Ozelo M.C., Tosetto A., Weyand A.C., James P.D., Kalot M.A., Husainat N., Mustafa R.A. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood. Adv.* 2021; 5(1): 301–325. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003264
20. Bergsma P., Kunz S., Kienle A.L., Brand Y. Case Report: Petrous Apicitis and Otogenic Thrombosis of the Cavernous Sinus in a 10-Year-Old Boy. *Front. Surg.* 2021; 8: 667817. DOI: 10.3389/fsurg.2021.667817
21. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2569. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02569
22. Rodrigues S.G., Vieira D., Bernardo F., Coelho J., Ribeiro J.A., Palavra F., Robalo C., Levy A., Quintas S. Pediatric cerebral sinus venous thrombosis: clinical characterization of a Portuguese cohort. *Acta Neurol. Belg.* 2022; 122(5): 1211–1218. DOI: 10.1007/s13760-021-01807-x
23. Coutinho G., Júlio S., Matos R., Santos M., Spratley J. Otogenic cerebral venous thrombosis in children: A review of 16 consecutive cases. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2018; 113: 177–181. DOI: 10.1016/j.ijporl.2018.07.050
24. Male C. Anticoagulation in Pediatric Patients. *Hamostaseologie.* 2022; 42(1): 46–53. DOI: 10.1055/a-1703-0821
25. Stevens S.M., Woller S.C., Baumann Kreuziger L., Bounameaux H., Doerschug K., Geersing G.J., Huisman M.V., Kearon C., King C.S., Knighton A.J., Lake E., Murin S., Vintch J.R.E., Wells P.S., Moores L.K. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021; 160(6): 2247–2259. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.056
26. Shlobin N.A., LoPresti M.A., Beestrum M., Lam S. Treatment of pediatric cerebral venous sinus thromboses: the role of anticoagulation. *Childs Nerv. Syst.* 2020; 36(11): 2621–2633. DOI: 10.1007/s00381-020-04829-7
27. Ulivi L., Squitieri M., Cohen H., Cowley P., Werring D.J. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract. Neurol.* 2020; 20(5): 356–367. DOI: 10.1136/practneurol-2019-002415

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вешкурцева Изабелла Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-клинический фармаколог детского стационара государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2».

Izabella M. Veshkurtseva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Tyumen State Medical University; Clinical Pharmacologist, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-0215-7709>

Извин Александр Иванович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Alexandr I. Izvin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7350-4865>

Кузнецова Надежда Ефимовна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Nadezhda E. Kuznetsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8587-6508>

Кудымов Сергей Александрович — заведующий отделением оториноларингологии детского стационара государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2».

Sergey A. Kudymov — Head of Otorhinolaryngology Unit, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0001-9756-7617>

Синяков Андрей Юрьевич — врач-оториноларинголог отделения оториноларингологии детского стационара государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2».

Andrey Yu. Sinyakov — Otorhinolaryngologist, Otorhinolaryngology Unit, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0002-3143-6531>

Кузнецова Татьяна Борисовна — ординатор кафедры анестезиологии и реанимации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Tatyana B. Kuznetsova — resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3165-1979>

