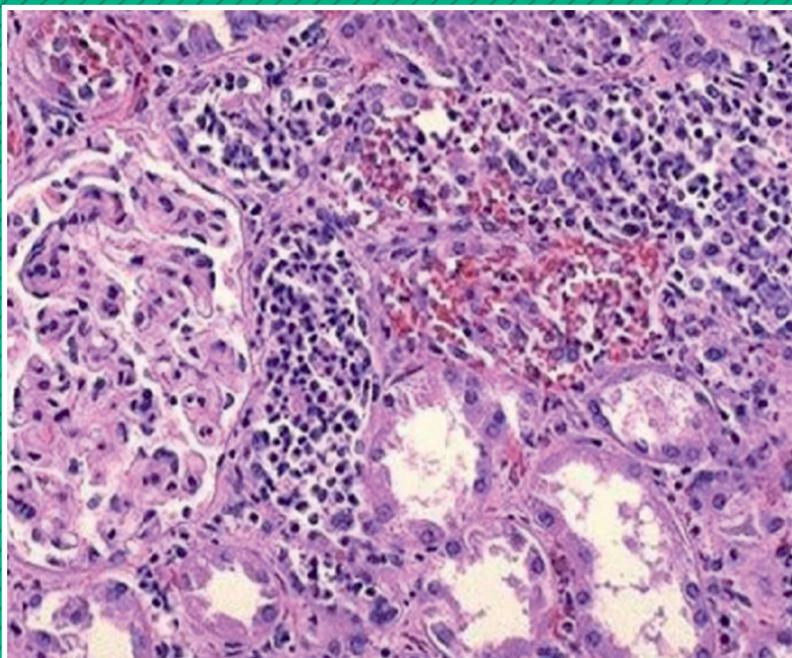


ISSN 2658-6584  
eISSN 2658-6576

# РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH



2024  
Volume 9  
# 3

# RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2024, VOLUME 9, N 3

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Андрей Глебович Васильев**, д. м. н., профессор,  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Наталья Рафаиловна Карелина**, д. м. н., профессор,  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

## ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

**Мария Александровна Пахомова**  
Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет  
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Галина Александровна Афанасьева**, д. м. н., профессор,  
Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского (г. Саратов, Российская Федерация)

**Татьяна Ивановна Власова**, д. м. н., профессор, Национальный  
исследовательский Мордовский государственный университет  
им. Н.П. Огарева (г. Саранск, Российская Федерация)

**Ирина Анатольевна Виноградова**, д. м. н., профессор,  
Петрозаводский государственный университет  
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

**Людмила Ивановна Герасимова-Мейгал**, д. м. н., профессор,  
Петрозаводский государственный университет  
(г. Петрозаводск, Российская Федерация)

**Евгений Владимирович Зиновьев**, д. м. н., профессор,  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой  
помощи им. И.И. Джанелидзе (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

**Андрей Михайлович Иванов**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор,  
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова  
(г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

**Евгений Наумович Имянитов**, чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор,  
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)

## HEAD EDITOR

**Andrey G. Vasiliev**, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
(Saint Petersburg, Russian Federation)

## HEAD EDITOR-IN-CHIEF

**Natalia R. Karelina**, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Saint Petersburg State Pediatric Medical University  
(Saint Petersburg, Russian Federation)

## TECHNICAL EDITOR

**Maria A. Pahomova**  
Saint Petersburg State Pediatric  
Medical University  
(Saint Petersburg, Russian Federation)

## EDITORIAL BOARD

**Galina A. Afanasyeva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saratov State Medical  
University named after V.I. Razumovsky  
(Saratov, Russian Federation)

**Tatyana I. Vlasova**, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
National Research Mordovia State University named after N.P. Ogarev  
(Saransk, Russian Federation)

**Irina A. Vinogradova**, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Petrozavodsk State University  
(Petrozavodsk, Russian Federation)

**Lyudmila I. Gerasimova-Meigal**, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Petrozavodsk State University  
(Petrozavodsk, Russian Federation)

**Yevgeniy V. Zinoviev**, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Saint Petersburg Research Institute of Emergency help  
named after I.I. Dzhanelidze (Saint Petersburg, Russian Federation)

**Andrey M. Ivanov**, corr. member. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Military Medical Academy named after S.M. Kirov  
(Saint Petersburg, Russian Federation)

**Yevgeniy N. Imyanitov**, corr. member. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor,  
National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov  
(Saint Petersburg, Russian Federation)

## Рецензируемый

научно-практический журнал  
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Выпускается 4 раза в год

Журнал реферируется РЖ ВИНТИИ

## Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет» Минздрава России (адрес:  
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2),  
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес:  
197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2,  
кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по  
надзору в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)  
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал входит в *Перечень ведущих научных журналов  
и изданий ВАК*, в которых должны быть опубликованы  
основные результаты диссертаций на соискание ученых  
степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение  
№ 435-р от 15.11.2021).

Журнал индексируется в РИНЦ, Договор  
на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016  
от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной  
электронной библиотеке [http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=62014](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014)

Проект-макет: Титова Л.А.

Layout project: Titova L.A.

Электронная версия / Electronic version  
[http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian\\_](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research)  
[Biomedical\\_Research](http://elibrary.ru), <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Titova L.A. (Commissioning Editor)

Varlamova I.N. (layout)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,  
Санкт-Петербург, 194100;  
тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: [lt2007@inbox.ru](mailto:lt2007@inbox.ru)

Address for correspondence:  
2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation  
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55, e-mail: [lt2007@inbox.ru](mailto:lt2007@inbox.ru)

Статьи просьба направлять по адресу: [avas7@mail.ru](mailto:avas7@mail.ru),  
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>  
Please send articles to: [avas7@mail.ru](mailto:avas7@mail.ru),  
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 14,5. Тираж 100 экз.  
Распространяется бесплатно. Оригинал-макет изготовлен  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 14,5. Circulation 100.  
Distributed for free. The original layout is made  
Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.  
Заказ 72. Дата выхода 22.10.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.  
2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation.  
Order 72. Release date 22.10.2024.

Полное или частичное воспроизведение  
материалов, содержащихся в настоящем издании,  
допускается только с письменного разрешения  
редакции.  
Ссылка на журнал «Российские биомедицинские  
исследования / Russian Biomedical Research»  
обязательна.

2024, ТОМ 9, № 3

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Кирилл Ленарович Козлов**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Алексей Сергеевич Колбин**, д. м. н. профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Александр Михайлович Королук**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Сергей Александрович Лытаев**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Наталья Евгеньевна Максимович**, д. м. н., профессор, Гродненский государственный медицинский университет (г. Гродно, Республика Беларусь)
- Александр Тимурович Марьянович**, д. б. н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Дмитрий Станиславович Медведев**, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Галина Львовна Микиртичан**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Александр Александрович Миронов**, д. б. н., профессор, Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК (г. Милан, Италия)
- Татьяна Ивановна Оконенко**, д. м. н., профессор, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого (г. Великий Новгород, Российская Федерация)
- Игорь Борисович Михайлов**, д. м. н., профессор, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Валентин Иванович Николаев**, д. м. н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Виктория Олеговна Полякова**, д. б. н., профессор, профессор РАН, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Татьяна Геннадьевна Рукша**, д. м. н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Российская Федерация)
- Алевтина Михайловна Савичева**, д. м. н., профессор, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Алла Борисовна Салмина**, д. м. н., профессор, Научный центр неврологии (г. Москва, Российская Федерация)
- Акмаль Абдикахарович Сыдииков**, д. м. н., профессор, ректор, Ферганский медицинский институт общественного здравоохранения (г. Фергана, Республика Узбекистан)
- Мухиддин Сафарович Табаров**, д. м. н., профессор, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино (г. Душанбе, Республика Таджикистан)
- Леонид Павлович Чурилов**, к. м. н., доцент, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Петр Дмитриевич Шабанов**, д. м. н., профессор, Институт экспериментальной медицины (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация)
- Kirill L. Kozlov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg Institute of bioregulation and gerontology (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexei S. Kolbin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexander M. Koroljuk**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Sergey A. Lytaev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Natalia E. Maksimovich**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Grodno State Medical University (Grodno, Republic of Belarus)
- Alexander T. Maryanovich**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Dmitriy S. Medvedev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology and Human Ecology Federal Medical and Biological Agency (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Galina L. Mikirtichan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alexander A. Mironov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Institute of Molecular Oncology at the FIRK Foundation (Milan, Italy)
- Tatyana I. Okonenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Yaroslav the Wise Novgorod State University (Velikiy Novgorod, Russian Federation)
- Igor B. Mihailov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Valentine I. Nikolaev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Victoria O. Polyakova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Professor RAS, Saint Petersburg Research Institute of phthiopulmonology (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Tatyana G. Ruksha**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk, Russian Federation)
- Alevtina M. Savicheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Alla B. Salmina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Neuroscience Research Center (Moscow, Russian Federation)
- Akmal A. Sydikov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rektor, Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Republic of Uzbekistan)
- Mukhiddin S. Tabarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino (Dushanbe, Republic of Tajikistan)
- Leonid P. Churilov**, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Professor, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russian Federation)
- Petr D. Shabanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Institute of Experimental Medicine (Saint Petersburg, Russian Federation)

# СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.А. Кондратенко, Н.Д. Прохорова, А.А. Минченко,  
А.И. Полосков, Н.С. Деданишвили, С.С. Пюрвеев,  
Р.И. Глушаков*
- Морфофункциональное состояние печени крыс  
при моделировании жирового гепатоза  
и измененном тиреоидном статусе ..... 5

- А.Г. Борисов, А.В. Ахмадзас, К.А. Ахмадзас,  
Н.Н. Груздев, В.Б. Кожевников, А.А. Кучай,  
А.Н. Липин, А.Г. Орлов, С.Э. Пак, Р.С. Соболев,  
Я.П. Эминов, И.М. Хохлова*
- Перекрестный аутовенозный шунт — реконструкция резерва  
у пациентов с высоким риском ампутации и невысокой  
ожидаемой продолжительностью жизни или альтернатива  
традиционным операциям? ..... 15

- А.С. Воронцова, Н.А. Воробьева,  
А.И. Воробьева, Е.Ю. Мельничук*
- Влияние табакокурения на обмен гомоцистеина  
у здоровых никотинзависимых лиц, проживающих  
на территории Архангельской области ..... 21

- З.К. Эмиргазев, Н.С. Тагиров,  
А.Г. Васильев, О.К. Эмиргазев*
- Состояние системы гемостаза у мужчин, больных  
уролитиазом, проходивших лечение в условиях  
пандемии COVID-19 ..... 28

- Е.В. Колодкина, С.А. Лытаев, М.М. Галагудза*
- Показатели активности пищеварительных ферментов  
и трансаминаз в слюне и копрофильtrate у женщин  
в процессе беременности ..... 35

## ОБЗОРЫ

- А. Ахметова, А.А. Басина, Ш. Салах,  
Я.А. Лейнеман, Н.Ю. Гаврилова, В.И. Утехин*
- К вопросу о роли физических нагрузок у пациентов  
ревматологического профиля с нарушениями  
вегетативной регуляции ..... 42

## ORIGINAL PAPERS

- A.A. Kondratenko, N.D. Prokhorova, A.A. Minchenko,  
A.I. Poloskov, N.S. Dedanishvili, S.S. Pyurveev,  
R.I. Glushakov*
- Morphofunctional state of the liver  
in rats with fatty hepatosis modeling and altered  
thyroid status ..... 5

- A.G. Borisov, A.V. Atmadzas, K.A. Atmadzas,  
N.N. Gruzdev, V.B. Kozhevnikov, A.A. Kuchay,  
A.N. Lipin, A.G. Orlov, S.E. Pak, R.S. Sobolev,  
Ya.P. Eminov, I.M. Khokhlova*
- Extraanatomic crossover autovenous bypass — reconstruction  
of the reserve in patients with a high risk of amputation  
and low life expectancy or an alternative  
to traditional treatment? ..... 15

- A.S. Vorontsova, N.A. Vorobyeva,  
A.I. Vorobyeva, E.Yu. Melnichuk*
- The effect of tobacco smoking on homocysteine metabolism  
in healthy nicotine-dependent people living  
in the Arkhangelsk Region ..... 21

- Z.K. Emirgaev, N.S. Tagirov,  
A.G. Vasiliev, O.K. Emirgaev*
- Status of hemostatic system in men  
with urolithiasis treated under during  
COVID-19 pandemic ..... 28

- E.V. Kolodkina, S.A. Lytaev, M.M. Galagudza*
- Indicators of the activity of digestive enzymes  
and transaminases in saliva and coprofiltrate  
in women during pregnancy ..... 35

## REVIEWS

- A. Akhmetova, A.A. Basina, S. Salah,  
Ya.A. Leineman, N.Yu. Gavrilova, V.I. Utekhin*
- The role of physical activity in rheumatologic  
patients with disturbances of vegetative  
regulation ..... 42

|   |  |
|---|--|
| <i>А.А. Кучай, А.Н. Липин, Ш.Ф. Падариа,<br/>Н.Н. Груздев, А.Г. Борисов, Х.А. Мухамедов,<br/>Г.Б. Ходжакулиев, А.А. Ревякин</i>                         | <i>A.A. Kuchay, A.N. Lipin, Sh.F. Padaria,<br/>N.N. Gruzdev, A.G. Borisov, H.A. Muhamedov,<br/>G.B. Khojakuliev, A.A. Revyakin</i>                   |
| Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, —<br>эпидемиология, патогенез, диагностика и стратегии<br>лечения..... 53                            | Chronic limb threatening ischemia — epidemiology,<br>pathogenesis, diagnostics and treatment<br>strategies..... 53                                   |
| <i>Н.К. Соколов, Е.В. Зиновьев,<br/>Э.К. Дерий, Д.В. Костяков, С.Н. Пятаков,<br/>В.О. Сидельников фон Эссен, А.В. Костякова</i>                         | <i>N.K. Sokolov, E.V. Zinoviev,<br/>E.K. Derii, D.V. Kostyakov, S.N. Pyatakov,<br/>V.O. Sidelnikov von Essen, A.V. Kostyakova</i>                    |
| Патогенетическое лечение механо-ожогового шока,<br>вызванного обширной ожоговой травмой<br>и синдромом длительного сдавления (обзор литературы)..... 62 | Pathogenetic treatment of mechanical burn shock caused<br>by extensive burn injury and long-term compression syndrome<br>(literature review)..... 62 |
| <i>И.А. Латыпов, С.С. Пурвеев,<br/>К.В. Челнынцева, Л.Д. Балашов</i>  | <i>I.A. Latypov, S.S. Purveev,<br/>K.V. Chelnyntsev, L.D. Balashov</i>   |
| Клинико-биохимические маркеры<br>для ранней диагностики системного амилоидоза..... 69   | Clinical and biochemical markers for early diagnosis<br>of systemic amyloidosis..... 69  |
| <i>В.А. Пыжов, К.Н. Храпов</i>  | <i>V.A. Pyzhov, K.N. Khrapov</i>   |
| Применение режимов самостоятельного дыхания<br>на различных этапах общей анестезии.<br>Литературный обзор..... 76                                       | Use of spontaneous breathing modes<br>at various stages of general anesthesia.<br>Literature review..... 76  |
| <i>Л.М. Ценципер, А.М. Тихомирова,<br/>И.Н. Лейдерман</i>   | <i>L.M. Tsentsiper, A.M. Tihomirova,<br/>I.N. Leyderman</i>  |
| Инфекции и их возбудители в отделениях реанимации<br>и интенсивной терапии (обзор литературы)..... 87   | Infections and their causative agents<br>in intensive care units (liretarure review)..... 87   |
|  <b>ЛЕКЦИИ</b>   |  <b>LECTURES</b>  |
| <i>М.Ю. Ерина, К.А. Гафиатулина,<br/>Л.Ю. Артюх, Л.В. Щеглова</i>   | <i>M.Yu. Erina, K.A. Gafiatulina,<br/>L.Yu. Artyukh, L.V. Shcheglova</i>   |
| Суточное мониторирование ЭКГ (лекция)..... 98   | 24-hour ECG monitoring (lecture) ..... 98  |
|  <b>ИНФОРМАЦИЯ</b>   |  <b>INFORMATION</b>   |
| Правила для авторов ..... 110   | Rules for authors ..... 110  |

DOI: 10.56871/RBR.2024.58.48.001

УДК 616.36-003.826+577.175.324+612.35+611.36+599.323.4

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА И ИЗМЕНЕННОМ ТИРЕОИДНОМ СТАТУСЕ

© Альбина Александровна Кондратенко<sup>1</sup>, Наталья Дмитриевна Прохорова<sup>1</sup>, Александр Александрович Минченко<sup>1</sup>, Антон Иванович Полосков<sup>1</sup>, Николай Сергеевич Деданишвили<sup>2</sup>, Сарнг Саналович Пюрвеев<sup>2</sup>, Руслан Иванович Глушаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Руслан Иванович Глушаков — д.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики СПбГПМУ, начальник отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: glushakoffruslan@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977> SPIN: 6860-8990

**Для цитирования:** Кондратенко А.А., Прохорова Н.Д., Минченко А.А., Полосков А.И., Деданишвили Н.С., Пюрвеев С.С., Глушаков Р.И. Морфофункциональное состояние печени крыс при моделировании жирового гепатоза и измененном тиреоидном статусе // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>

Поступила: 20.06.2024

Одобрена: 29.07.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме. Введение.** Распространенность тиреоидной патологии наряду с повышением инцидентности болезней гепатобилиарной системы определяет необходимость изучения влияния тиреоидного статуса на «естественную историю» развития заболеваний печени. **Цель** — оценить морфофункциональное состояние печени крыс при медикаментозно индуцированном гипо- и гипертиреозе на модели хронического жирового гепатоза. **Материалы и методы.** Воспроизведены модели гипертиреоза (I) и гипотиреоза (II). Животные экспериментальных групп (крысы) вместо питьевой воды получали 15 и 30% раствор фруктозы. Через 45 суток осуществляли декапитацию. Фрагменты печени фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч. Изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм и проводили гистологическую оценку. **Результаты.** Индекс васкуляризации имел наибольшие значения при состоянии I с 15% фруктозной нагрузкой. Синусоиды печени занимали максимальную площадь относительно площади снимка ткани печени. При 30% фруктозной нагрузке на фоне гипо- и гипертиреоза просвет синусоидов выглядел суженным. Относительное содержание соединительной ткани в паренхиме печени опытных групп статистически значимо не зависело от тиреоидного статуса и уровня фруктозной нагрузки. Индекс воспалительной активности в среднем составил 5–6 баллов во всех опытных группах. Состояние I влияло на объем инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами, в то время как дистрофические изменения в гепатоцитах сильнее зависели от уровня нагрузки фруктозой. Выявлены выраженная зернистая дистрофия гепатоцитов во всех опытных группах и снижение запасов гликогена. При II — уже при 15% фруктозной нагрузки отдельные клетки находились в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. При увеличении потребления фруктозы в два раза наблюдали дисконформацию печеночных пластинок, зернистые белковые структуры и значительное накопление липидов в цитоплазме гепатоцитов в I и II группах. **Выводы.** Высокий уровень тиреоидных гормонов значимо влияет на показатели воспалительной и пролиферативной активности ткани печени. Низкий уровень тиреоидных гормонов влияет на выраженность дистрофических изменений в гепатоцитах. При увеличении фруктозной нагрузки как при гипо-, так и при гипертиреозе гепатоциты подвергаются интенсивным дистрофическим изменениям.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, тиреоидный статус, крысы

# MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN RATS WITH FATTY HEPATOSIS MODELING AND ALTERED THYROID STATUS

© Albina A. Kondratenko<sup>1</sup>, Natalia D. Prokhorova<sup>1</sup>, Aleksandr A. Minchenko<sup>1</sup>, Anton I. Poloskov<sup>1</sup>, Nikolay S. Dedanishvili<sup>2</sup>, Sarng S. Pyurveev<sup>2</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Akademician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

**Contact information:** Ruslan I. Glushakov — Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pharmacology with the course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics SPbSPMU; Head of the Department Medical and Biological research of the Research Center of Military Medical Academy named after S.M. Kirov. E-mail: glushakoffruslan@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977> SPIN: 6860-8990

**For citation:** Kondratenko AA, Prokhorova ND, Minchenko AA, Poloskov AI, Dedanishvili NS, Pyurveev SS, Glushakov RI. Morphofunctional state of the liver in rats with fatty hepatitis modeling and altered thyroid status. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):5–14.  
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.58.48.001>

Received: 20.06.2024

Revised: 29.07.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract. Introduction.** The prevalence of thyroid pathology, along with the increasing incidence of hepatobiliary diseases, necessitates studying the influence of thyroid status on the “natural history” of liver disease development. **Objective.** To evaluate the morphofunctional state of the liver in rats with drug-induced hypo- and hyperthyroidism using a model of chronic fatty hepatitis. **Materials and methods.** Models of hyperthyroidism (I) and hypothyroidism (II) were reproduced. Animals in the experimental groups received 15 and 30% fructose solutions instead of drinking water. Decapitation was performed after 45 days. Liver fragments were fixed in 10% neutral formalin for 24 hours. Sections with a thickness of 3–4  $\mu\text{m}$  were prepared and subjected to histological examination. **Results.** The vascularization index was highest in group I with a 15% fructose load. Liver sinusoids occupied the maximum area relative to the area of the liver tissue image. With a 30% fructose load against a background of hypo- and hyperthyroidism, the lumen of the sinusoids appeared narrowed. The relative content of connective tissue in the liver parenchyma of the experimental groups did not statistically significantly depend on the thyroid status and the level of fructose load. The inflammatory activity index averaged 5–6 points in all experimental groups. Condition I influenced the volume of infiltration by neutrophils, while dystrophic changes in hepatocytes were more dependent on the level of fructose load. Pronounced granular dystrophy of hepatocytes was revealed in all experimental groups, as well as a decrease in glycogen stores. In group II, already at a 15% fructose load, individual cells were in a state of ballooning degeneration. With a twofold increase in fructose consumption, discomplexation of hepatic plates, granular protein structures, and significant lipid accumulation in the cytoplasm of hepatocytes were observed in groups I and II. **Conclusions.** A high level of thyroid hormones significantly affects the indicators of inflammatory and proliferative activity of liver tissue. A low level of thyroid hormones affects the severity of dystrophic changes in hepatocytes. With an increase in fructose load, both with hypo- and hyperthyroidism, hepatocytes undergo intense dystrophic changes.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, thyroid status, rats

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются самыми распространенными среди всех болезней эндокринной системы, а гипо- и гипертиреозидные состояния находятся на первом и третьем месте в структуре эндокринологической патологии [7, 8], при этом эпидемиологические исследования демонстрируют, что удельный вес субклинической патологии ЩЖ в несколько раз превышает показатели официальной статистики [1, 9].

Тиреоидные гормоны регулируют экспрессию более 100 генов, при этом имеет место тканеспецифическое изме-

нение экспрессии генов [3, 10]. В свою очередь, продукты тиреоидзависимой транскрипции взаимодействуют на уровне всего организма, результирующее воздействие определяет коморбидность при патологии щитовидной железы [5, 11].

Кроме того, заболевания печени в настоящее время являются серьезной угрозой здоровью населения вследствие высокой распространенности вирусных гепатитов, увеличением употребления алкоголя, эпидемии ожирения и соматической патологии [4, 12, 13].

Таким образом, высокая распространенность тиреоидной патологии наряду с повышением инцидентности и превалент-



ности болезни гепатобилиарной системы определяет необходимость изучения влияния тиреоидного статуса на «естественную историю» развития заболеваний печени.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить морфофункциональное состояние печени крыс при медикаментозно индуцированном гипо- и гипертиреозе на модели хронического жирового гепатоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Общий дизайн экспериментального исследования.** Выполнено две серии экспериментальных наблюдений с включением 90 крыс линии Wistar (ФГУП «Питомник лабораторных животных “Рапполово”», Ленинградская область, Россия) в возрасте  $30 \pm 10$  дней) обоего пола 3–4-месячного возраста, массой  $250 \pm 35$  г в начале эксперимента. Число лабораторных животных определялось рассчитанным количеством крыс, необходимым для проверки статистической гипотезы (табл. 1). В каждой серии экспериментов каждую группу лабораторных животных составляли однополые особи, таким образом, эксперимент выполнен на равном количестве самцов и самок. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла не менее 14 дней. В течение карантина проводили осмотр каждого животного (поведение и общее состояние) дважды в день (в утренние и вечерние часы). Лабораторные животные с подозрением на любое заболевание и/или имеющие изменения в поведении исключались из исследования в течение карантина. После окончания карантина крысы внутри каждого гендера были рандомизированно распределены на три равные группы. Рандомизация лабораторных животных проводилась методом закрытых конвертов. Общая продолжительность эксперимента без учета карантина составила 45 суток.

**Содержание животных.** Питание и содержание лабораторных животных соответствовало нормам приказа МЗ

СССР 1179 от 10 октября 1983 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник». Каждая группа животных находилась в условиях содержания не более чем по 4–6 однополых особей в группе и имела доступ к воде и пище *ad libitum*.

**Лекарственная индукция гипо- и гипертиреоза.** Лабораторным животным первой (I, гипертиреоидной,  $n=32$ ) и второй (II, гипотиреоидной,  $n=32$ ) группы воспроизведена модель индуцированного лекарственного гипертиреоза и гипотиреоза соответственно путем введения исследуемых веществ: L-тироксин (сухое вещество, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) в дозе  $100 \pm 10$  мкг на 100 г массы тела животного 1 раз в сутки, пропилиуоурацил (сухое вещество, Merck Selbstmedikation GmbH, Германия)  $2,0 \pm 0,15$  мг на 100 г массы животного 1 раз в сутки, внутривенно через атравматичный полиуретановый зонд ежедневно, начиная с первого дня эксперимента. После взвешивания лабораторных животных (не реже 1 раза в 3 дня) необходимое количество исследуемой субстанции растворяли в 1,0 мл индифферентного пищевого желатинового геля (Henan Boom Gelatin Co., Ltd., КНР) и вводили особи соответствующей группы. С целью создания одинакового стрессового фактора лабораторные животные группы сравнения III (условный нормотиреоз) также получали по 1,0 мл геля внутривенно через зонд.

**Модель жирового гепатоза печени.** Внутри I, II и III групп (гипо-, гипертиреоз, условный нормотиреоз) животные были разделены на равные подгруппы, в которых вместо питьевой воды крысы получали 15 и 30% раствор фруктозы на протяжении всего исследования. В группе сравнения животные на фоне индукции медикаментозного гипо- и гипертиреоза получали питьевую воду, абсолютный контроль составили 8 лабораторных животных.

**Забор крови и выведение из эксперимента.** Через 45 суток животных выводили из эксперимента передозировкой паров эфира. Смешанную артериовенозную кровь забирали пункцией из сердца, переносили в чистую пластмассовую пробирку и оставляли при комнатной температуре на час.

Таблица 1

Распределение животных по группам. Количество серий экспериментов (суммарное количество животных в группе)

Table 1

### Distribution of animals by groups. Number of series of experiments (total number of animals in the group)

| Экспериментальные группы/<br>Experimental groups             | Номер группы / Group number      |                                |   |
|--|----------------------------------|--------------------------------|---|
|  | I                                | II                             | III   |
| Тиреоидный статус /<br>Thyroid status                        | Гипертиреоз /<br>Hyperthyroidism | Гипотиреоз /<br>Hypothyroidism | Условный нормотиреоз /<br>Conditional normothyroidism |
| 15% фруктоза в поилке, n /<br>15% fructose in the drinker, n | 12                               | 12                             | 10  |
| 30% фруктоза в поилке, n /<br>30% fructose in the drinker, n | 12                               | 12                             | 10  |
| Интактные, n / Intact, n                                     | 8                                | 8                              | 6   |

Для получения сыворотки кровь центрифугировали 15 мин при 3000 оборотах в минуту. Сыворотка от каждого животного исследовалась индивидуально. Содержание трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) сыворотки крови анализировали кинетическим УФ-методом без пиридоксальфосфата, общего белка — биуретовым методом, общего билирубина — диазосульфаниловым методом («Вектор-Бест», Россия). Анализ производили согласно инструкциям. Методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов производства ЗАО «НВО ИммуноТех» для исследования  $T_{4cb}$  (ИммуноФА-св $T_4$ ),  $T_{3cb}$  (ИммуноФА-св $T_3$ ) и ТТГ (ИммуноФА-ТТГ) определяли уровни исследуемых гормонов.

**Морфологическое исследование.** Фрагменты печени фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 ч, после чего по общепринятой методике заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, азокармином по Гайденгайну, ШИК-реакция. Анализ гистологических препаратов проводили на светооптическом микроскопе Carl Zeiss Axio Scope A1 при разных увеличениях. Морфометрическую оценку проводили в программе ImageJ, plugins segmentation. От каждого животного изготавливали по 5 блоков ткани печени, с каждого блока — по 5 срезов, в каждом срезе ткани исследовали по 20 полей зрения. Суммарно производили по 500 измерений каждого изучаемого параметра. Определяли суммарные относительные площади синусоидных капилляров (С) и паренхимы (П). Некроз гепатоцитов измеряли в баллах (от 0 до 10), выраженность дистрофических изменений и воспалительной инфильтрации в баллах (от 0 до 4). Снимки площадью 64 000 мкм<sup>2</sup> (S сет) разделяли на 80 квадратов (N узл=63). Определяли следующие показатели: число митозов (ЧМ), число двухъядерных клеток (ЧДК), число гепатоцитов с одним ядрышком в ядре (ЧОЯ), число целых ядродержащих клеток (ЧК) и число точек пересечения сетки (ЧСТ), не попадающих на срезы гепатоцитов и их ядер.

По результатам этих измерений рассчитывали: показатель паренхиматозной плотности (ПП = 1 – ЧСТ/Нузл); показатель функциональной клеточной массы (ФКМ = (ЧК/Ссет) · ПП · 100000), характеризующий паренхиматозно-стромальные отношения в единице объема ткани; показатель ядерной массы (ЯМ = (ЧК+ЧДК)/Ссет) · ПП · 100 000), отражающий ядерно-цитоплазматические отношения в единице объема ткани; индекс массы двухъядерных клеток (ИМДК = ((ЧДК/ЧК)/Ссет) · ПП · 100 000), свидетельствующий о степени реализации восстановительных резервов единицы объема печеночной ткани; масс-митотический индекс (ММИ = ((ЧМ/ЧК)/Ссет) · ПП · 100 000), показывающий пролиферативную активность единицы объема печеночной ткани; показатель функционального кариоклеточного индекса (ФККИ = ЯМ/ФКМ), характеризующий количество ядерного материала в клетке в единице объема печеночной ткани; показатель средней площади среза гепатоцита (СПСГ = (Ссет/ЧК) · ПП), пропорциональный его функциональной активности; индекс массы клеток с одним ядрышком в ядре (ИМОЯ = ((ЧОЯ/ЧК)/Ссет) · ПП · 100 000), свидетельствующий

о степени реализации белок-синтетической функции единицы объема печеночной ткани. Индекс васкуляризации — ИВ=С/П. Индекс воспалительной активности (ИВА) как сумма баллов измерений выраженности некроза, дистрофии и воспалительной инфильтрации.

**Статистический анализ результатов исследования.** Изучаемые в работе количественные признаки представлены в виде среднего значения ( $M \pm m$ ) или медианы (Me) границами 95% доверительного интервала (или 25 и 75% квартили). Проверка гипотезы о виде распределения проводилась с применением критерия Шапиро–Уилка. Сравнение данных в подгруппах проводилось в зависимости от варианта распределения признака в группах. Результаты морфометрии заносили в таблицы с последующей статистической обработкой результатов в STATISTICA 7.0, модули Nonparametric, ANOVA и Discriminant analysis.

**Этические правила и нормы.** Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Локальным этическим комитетом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у интактных животных составил:  $1,43 \pm 0,06$  ( $1,28–1,57$ ) uIU/mL. У модельных животных с гипертиреозом уровень ТТГ в крови не определялся, что связано, по всей видимости, с особенностью чувствительности. В модели гипотиреоза он составил  $6,24 \pm 0,84$  ( $4,67–6,88$ ) uIU/mL. Уровни содержания свободных фракций  $T_4$  и  $T_3$  и трансаминаз в сыворотке крови экспериментальных и интактных животных представлены в таблице 2.

Индекс васкуляризации имел наибольшие значения при гипертиреозе с 15% фруктозной нагрузкой ( $0,24 \pm 0,0036$ ). Синусоиды печени занимали максимальную площадь относительно площади снимка ткани печени ( $9,1 \pm 0,25\%$ ). При выпавании животным 30% фруктозы на фоне гипо- и гипертиреоза просвет синусоидов выглядел суженным (рис. 1).

Относительное содержание соединительной ткани в паренхиме печени опытных групп статистически значимо не зависело от тиреотропного статуса и уровня фруктозной нагрузки ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Индекс воспалительной активности в среднем составил 5–6 баллов во всех опытных группах и статистически значимо отличался от данного показателя у интактных животных. Состояние гипертиреоза наиболее заметно влияло на объем инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами, в то время как дистрофические изменения в гепатоцитах сильнее зависели от уровня нагрузки фруктозой ( $p < 0,005$ ). Окрашивание срезов азокармином по Гайденгайну (рис. 2) и ШИК-реакция (рис. 3) обнаружили выраженную зернистую дистрофию гепатоцитов во всех опытных группах и снижение запасов гликогена. В состоянии гипотиреоза уже при 15% фруктозной нагрузке отдельные клетки находились в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. При увеличении потребления фруктозы в два раза

Таблица 2

Содержание фракций свободных тиреоидных гормонов и трансаминаз  $M \pm m$  (95%CI),  $p < 0,05$ 

Table 2

Free thyroid hormone and transaminase fractions content  $M \pm m$  (95%CI),  $p < 0.05$ 

| Экспериментальные группы / Experimental groups                                  | fT4, pmol/L                 | fT3, pmol/L              | ALT, U/L                    | AST, U/L                        |
|---|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Гипертиреоз, 15% фруктоза /<br>Hyperthyroidism, 15% fructose                    | 24,20±1,66<br>(20,44–27,95) | 3,76±0,08<br>(3,57–3,94) | 35,90±0,80<br>(34,07–37,73) | 234,10±29,34<br>(167,74–300,46) |
| Гипертиреоз, 30% фруктоза /<br>Hyperthyroidism, 30% fructose.                   | 52,45±3,26<br>(45,08–59,12) | 4,07±0,16<br>(3,70–4,44) | 49,10±1,05<br>(46,70–51,49) | 374,30±3,49<br>(366,40–382,20)  |
| Гипотиреоз, 15% фруктоза /<br>Hypothyroidism, 15% fructose                      | 8,28±0,16<br>(7,90–8,65)    | 5,40±0,13<br>(5,09–5,70) | 32,70±2,05<br>(28,05–37,35) | 150,10±2,32<br>(143,49–156,71)  |
| Гипотиреоз, 30% фруктоза /<br>Hypothyroidism, 30% fructose                      | 5,26±0,11<br>(5,02–5,49)    | <1,64                    | 54,50±1,49<br>(51,12–57,87) | 320,90±7,34<br>(304,29–337,51)  |
| Условный нормотиреоз, 15% глюкоза /<br>Conditional normothyroidism, 15% glucose | 23,40±1,75<br>(19,82–23,67) | 5,56±0,16<br>(4,57–5,98) | 35,70±2,15<br>(28,05–37,35) | 140,10±2,46<br>(143,49–156,71)  |
| Условный нормотиреоз, 30% глюкоза /<br>Conditional normothyroidism, 30% glucose | 24,79±2,09<br>(18,29–24,38) | 5,47±0,28<br>(3,98–5,84) | 44,60±1,49<br>(41,16–52,63) | 265,70±5,34<br>(227,43–287,11)  |
| Интактный контроль / Intact control   | 20,74±0,77<br>(18,99–22,49) | 5,78±0,08<br>(5,59–5,96) | 27,60±1,15<br>(24,98–30,22) | 120,50±1,91<br>(116,18–124,82)  |

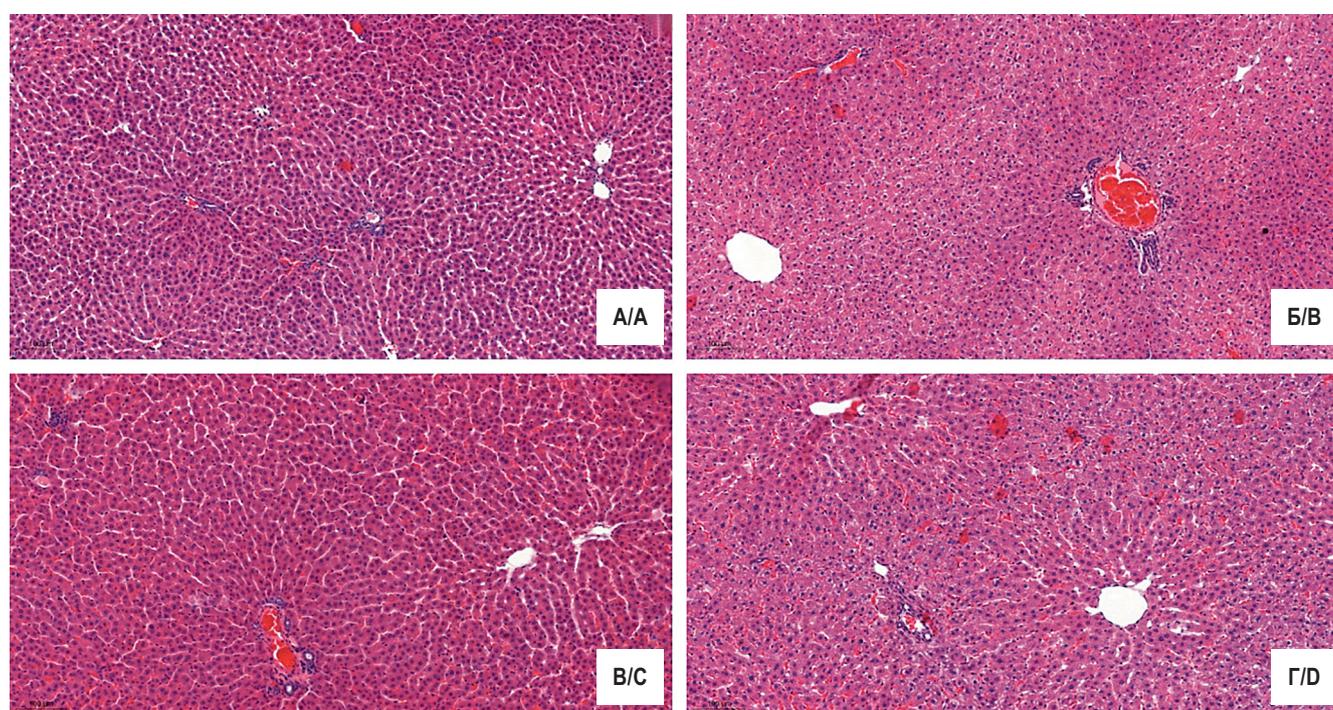


Рис. 1. Ткань печени крыс экспериментальных групп: А — получали 15% фруктозу в поилке на фоне гипотиреоза; Б — получали 30% фруктозу в поилке на фоне гипотиреоза; В — получали 15% фруктозу в поилке на фоне гипертиреоза; Г — получали 30% фруктозу в поилке на фоне гипертиреоза. Окраска гематоксилин и эозин,  $\times 100$

Fig. 1. Liver tissue of rats of experimental groups: A — received 15% fructose in the drink on hypothyroidism background; B — received 30% fructose in the drink on hypothyroidism background; C — received 15% fructose in the drink on the background of hyperthyroidism; D — received 30% fructose in the drinker on the background of hyperthyroidism. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$

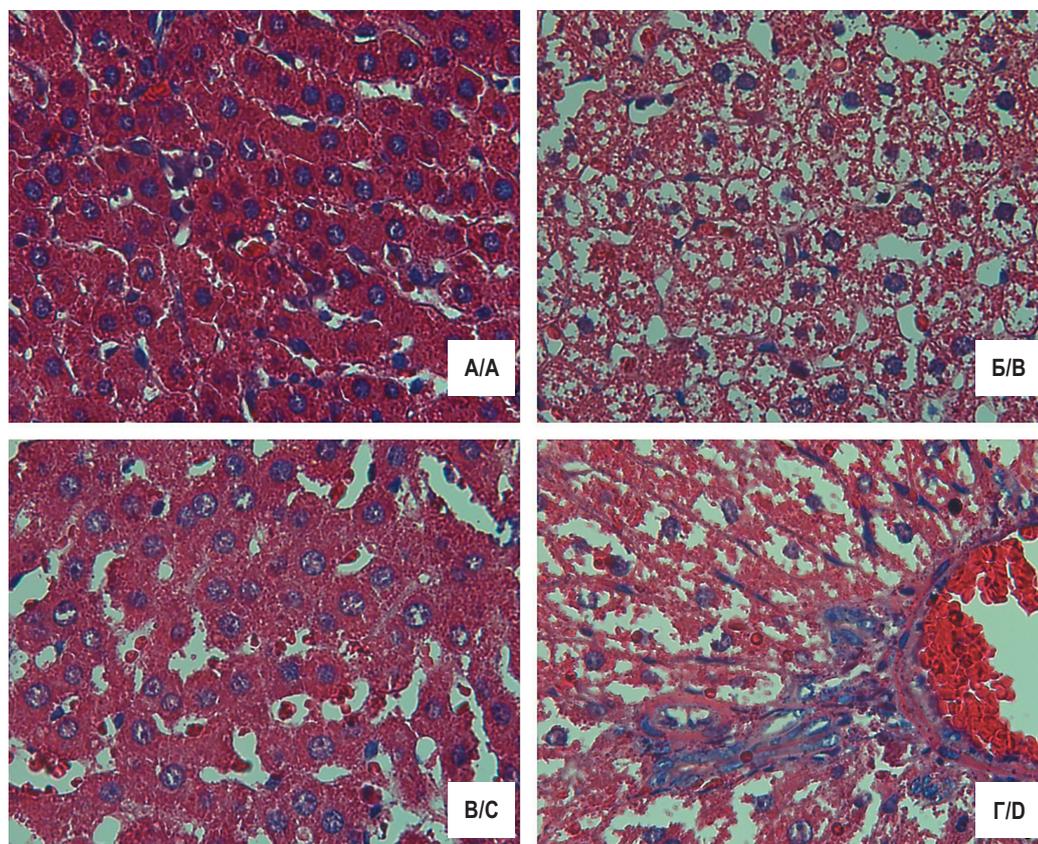


Рис. 2. Ткань печени крыс экспериментальных групп: А — получали 15% фруктозу в поилке на фоне гипотиреоза; Б — получали 30% фруктозу в поилке на фоне гипотиреоза; В — получали 15% фруктозу в поилке на фоне гипертиреоза; Г — получали 30% фруктозу в поилке на фоне гипертиреоза. Окраска азокармином по Гайденгайну,  $\times 400$

Fig. 2. Liver tissue of rats of experimental groups: А — received 15% fructose in the drink on hypothyroidism background; В — received 30% fructose in the drink on hypothyroidism background; С — received 15% fructose in the drink on the background of hyperthyroidism; D — received 30% fructose in the drinker on the background of hyperthyroidism. Azocarmine staining by Gaidengain,  $\times 400$

наблюдали дисконфракцию печеночных пластинок, зернистые белковые структуры и значительное накопление липидов в цитоплазме гепатоцитов при гипо- и гипертиреозе.

Показатели ядерной массы, ИМДК, ММИ и ФККИ в состоянии гипертиреоза статистически значимо превышали значения при гипотиреозе независимо от уровня фруктозной нагрузки.

СПГП при выпаивании 30% фруктозы вместо питьевой воды в состоянии гипотиреоза была наибольшей ( $345,04 \pm 1,40$ ). Суммарное относительное количество клеток, содержащих ядра с одним ядрышком, было максимальным при гипертиреозе независимо от уровня фруктозной нагрузки ( $0,113 \pm 0,00046$ ).

В результате проведенного пошагового отбора все изученные морфометрические параметры по F-критерию Фишера были статистически значимо информативны. Наиболее показательно изменялись признаки ИМДК, ФККИ и ИМОЯ. Изменения показателей ИВА и СПСГ были менее выраженными (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Воспроизведенная нами модель хронического поражения печени, связанная с чрезмерным потреблением фруктозы, приводит к патологической трансформации и дистрофии гепатоцитов. Недостаточность синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и снижение окислительно-восстановительного потенциала приводит к дисфункции митохондрий и изменение метаболизма жиров и углеводов [14]. Предположительно, активность гидролитических ферментов лизосом приводит к коагуляции белков цитоплазмы с появлением клеточных включений в виде «зерен». При увеличении фруктозной нагрузки в два раза избыточное количество углеводов трансформируется в триацилглицериды, повреждая гепатоциты [15], что лабораторно выражается в значительном увеличении уровня трансаминаз сыворотки крови.

Современные знания о механизмах действия йодотиронинов расширены до понимания проангиогенной активации йодотиронинами за счет негеномных эффектов, возникающих

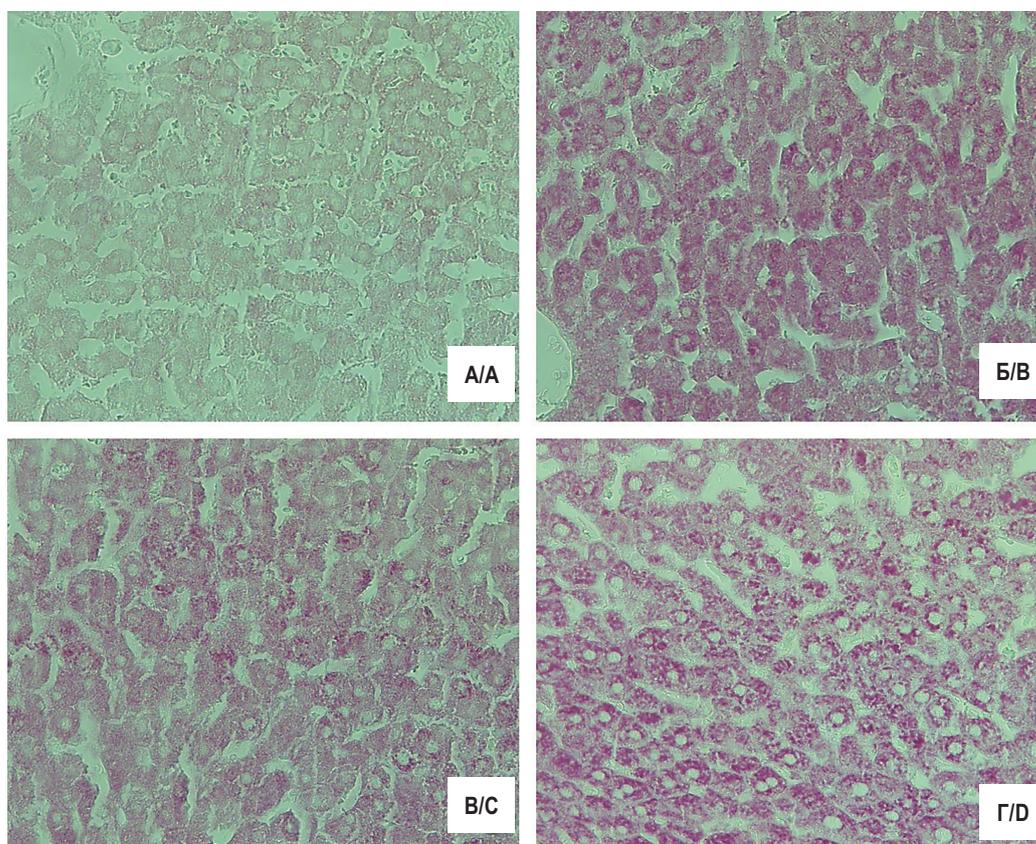


Рис. 3. Ткань печени крыс экспериментальных групп: А — получили 15% фруктозу в поилке на фоне гипотиреоза; Б — получили 30% фруктозу в поилке на фоне гипотиреоза; В — получили 15% фруктозу в поилке на фоне гипертиреоза; Г — получили 30% фруктозу в поилке на фоне гипертиреоза. ШИК-реакция,  $\times 400$

Fig. 3. Liver tissue of rats of experimental groups: A — received 15% fructose in the drink on hypothyroidism background; B — received 30% fructose in the drink on the background of hypothyroidism; C — received 15% fructose in the drink on the background of hyperthyroidism; D — received 30% fructose in the drink on the background of hyperthyroidism. SHIC reaction,  $\times 400$

Таблица 3

Морфометрия ткани печени интактных животных и крыс опытных групп  $M \pm m$  (95% CI),  $p < 0,005$ ,  $M \pm m$  (95% CI),  $p < 0,005$

Table 3

Morphometry of liver tissue of intact animals and rats of experimental groups,  $M \pm m$  (95% CI),  $p < 0,005$ ,  $M \pm m$  (95% CI),  $p < 0,005$

| Морфометрические показатели / Morphometric indices | Гипертиреоз / Hyperthyroidism        |                                      | Гипотиреоз / Hypothyroidism          |                                      | Условный нормотиреоз / Conditional normothyroidism |                                      | Интактные / Intact                   |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
|  | 15% фруктоза / 15% fructose          | 30% фруктоза / 30% fructose          | 15% фруктоза / 15% fructose          | 30% фруктоза / 30% fructose          | 15% фруктоза / 15% fructose                        | 30% фруктоза / 30% fructose          |                                      |
| ИВА / IVA  | 5,96 $\pm$ 0,045<br>(4,61–6,65)      | 6,18 $\pm$ 0,04<br>(5,60–6,63)       | 5,42 $\pm$ 0,04<br>(4,61–6,64)       | 6,10 $\pm$ 0,03<br>(5,57–6,83)       | 2,46 $\pm$ 0,16<br>(2,21–3,09)                     | 4,35 $\pm$ 0,05<br>(3,96–4,75)       | 0,60 $\pm$ 0,035<br>(0,30–0,65)      |
| ИМДК / IMDC  | 0,22 $\pm$ 0,005<br>(0,21–0,23)      | 0,23 $\pm$ 0,011<br>(0,20–0,25)      | 0,16 $\pm$ 0,008<br>(0,17–0,21)      | 0,15 $\pm$ 0,011<br>(0,16–0,21)      | 0,15 $\pm$ 0,008<br>(0,17–0,21)                    | 0,17 $\pm$ 0,009<br>(0,17–0,22)      | 0,03 $\pm$ 0,002<br>(0,02–0,03)      |
| ФККИ / FCCI  | 1,19 $\pm$ 0,004<br>(1,18–1,20)      | 1,21 $\pm$ 0,009<br>(1,18–1,23)      | 1,17 $\pm$ 0,008<br>(1,15–1,19)      | 1,17 $\pm$ 0,009<br>(1,15–1,19)      | 1,16 $\pm$ 0,008<br>(1,15–1,19)                    | 1,17 $\pm$ 0,017<br>(1,15–1,18)      | 1,16 $\pm$ 0,008<br>(1,15–1,17)      |
| СПСГ / SPSCG                                       | 308,22 $\pm$ 5,58<br>(296,07–320,37) | 296,10 $\pm$ 8,20<br>(278,23–313,97) | 287,90 $\pm$ 5,38<br>(276,18–299,62) | 288,72 $\pm$ 4,87<br>(278,00–299,44) | 280,90 $\pm$ 4,48<br>(274,28–289,12)               | 282,60 $\pm$ 6,12<br>(277,58–294,37) | 279,11 $\pm$ 4,20<br>(274,23–309,07) |
| ИМОЯ / IMOJA                                       | 0,11 $\pm$ 0,003<br>(0,09–0,15)      | 0,09 $\pm$ 0,005<br>(0,06–0,13)      | 0,06 $\pm$ 0,005<br>(0,05–0,09)      | 0,08 $\pm$ 0,003<br>(0,06–0,010)     | 0,06 $\pm$ 0,005<br>(0,05–0,09)                    | 0,06 $\pm$ 0,005<br>(0,05–0,09)      | 0,05 $\pm$ 0,003<br>(0,04–0,09)      |

при взаимодействии с интегрином  $\alpha_v\beta_3$ , при этом количественный эффект активации ангиогенеза при супрафизиологических концентрациях йодотиронинов сопоставим с воздействием сосудисто-эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов [6, 16]. Изучены также иммуномодулирующие эффекты  $T_4$ , которые заключаются в повышении экспрессии тканеспецифических провоспалительных генов, при этом отмечается сниженная цитотоксическая активность НК-клеток и уменьшение хемотаксиса и макрофагального фагоцитоза, что на системном уровне приводит к восстановлению баланса между про- и противовоспалительными факторами [17]. В нашем исследовании индекс воспалительной активности имел максимальные показатели при гипертиреозном состоянии, что согласовывается с данными других авторов о провоспалительных свойствах йодотиронинов.

Проведенное нами исследование также демонстрирует, что степень реализации восстановительных резервов и пролиферативная активность были выше в состоянии гипертиреоза, о чем свидетельствовали показатели количества ядерного материала в единице объема печеночной ткани и показатель доли гепатоцитов, в ядре которых выявлено одно ядрышко. Значительная часть опухолевых клеток печени трансгенных мышей содержат одно ядрышко в ядре. По данным различных исследований, гормоны щитовидной железы являются мощными митогенами гепатоцитов, активируя семейство факторов транскрипции E2F, что приводит к сверхэкспрессии индукторов клеточного цикла — циклинов и циклинзависимых киназ (CDK) и способствует переходу гепатоцитов из фазы G1 в S-фазу. Тиреоидные гормоны увеличивают уровни циклинов A, D1 и E и активность комплексов циклин A с циклинзависимой киназой 2 (CDK2) и циклин D1-CDK4 и снижают уровни ингибиторов CDK p16 и p27. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ядерного антигена Ki-67 в печени на фоне приема препаратов тиреоидных гормонов усиливается [16]. Однако данное усиление пролиферативной активности является транзитным и при длительно протекающем гипертиреозе приводит к снижению пролиферативного потенциала функциональной ткани и развитию фиброза [19]. Ранее нами было продемонстрировано, что длительно протекающий гипертиреоз в органах репродуктивной системы приводит к выраженным фибротическим изменениям, а гипотиреоз — к жировой дистрофии [20].

Обсуждая взаимосвязь между функциональной активностью печени и щитовидной железой, следует отметить, что секреция остеопонтина индуцируется поляризацией M1-фракцией макрофагов, что за счет паракринных механизмов может подавлять экспрессию TRb-рецептора в гепатоцитах, с одной стороны, подавляя действие тиреоидных гормонов и, соответственно, усугубляя отложение липидов в печени, с другой стороны, компенсаторно повышая уровень ТТГ в сыворотке. Повышенный уровень ТТГ способствует секреции остеопонтина M1-фракцией макрофагов. Данное исследование демонстрирует положительную обратную связь между щитовидной железой и печенью, возможно, играет важную

роль в поддержании и усилении патологического процесса неалкогольной жировой болезни печени [2, 18].

С учетом различных эффекторных воздействий гормонов ЩЖ после взаимодействия с различными изоформами ядерных рецепторов TRa и TRb, в том числе в отношении углеводного и липидного обмена в печени, будущие стратегии лечения направлены на ослабление эффектов TRa-стимуляции и усиление эффектов TRb-таргетного воздействия. В настоящее время запатентовано около 10 лекарственных препаратов, афинность которых к TRb в 10–40 раз выше, чем к TRa. При этом экспериментальные данные подтверждают эффективность селективного TRb-тиромиметического воздействия при лечении экспериментальной неалкогольной жировой болезни печени [19]. Измененный тиреоидный статус модулирует трансформацию функциональной ткани печени в двух направлениях: в сторону усиления дистрофических изменений и жировой трансформации при гипотиреозе и в сторону активации воспаления и фибротических изменений при гипертиреозе.

## ВЫВОДЫ

1. Высокий уровень гормонов щитовидной железы наиболее значимо влияет на показатели воспалительной и пролиферативной активности ткани печени.
2. Низкий уровень тиреоидных гормонов влияет на выраженность дистрофических изменений в гепатоцитах.
3. При увеличении фруктозной нагрузки как при гипо-, так и при гипертиреозе гепатоциты подвергаются интенсивным дистрофическим изменениям.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Эксперименты с животными.** Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена Локальным этическим комитетом.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Experiments with animals.** The work was carried out in accordance with the ethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (adopted in Strasbourg on March 18, 1986 and confirmed in Strasbourg on June 15, 2006), and approved by the Local Ethics Committee.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабилова Ф.М., Абросимов А.Ю., Александрова Г.Ф. и др. Эндокринология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. EDN: YPFEXX.
2. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Российские биомедицинские исследования. 2020;5(1):18–25.
3. Брус Т.В., Васильев А.Г., Пюрвеев С.С. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска анемии хронического воспаления (экспериментальное исследование). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2023;8(3):209–215. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.3.23. EDN: USXRWN.
4. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022;13(3):55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
5. Глушаков Р.И., Прошин С.Н., Дробленков А.В., Тапильская Н.И. Морфологические изменения молочной железы и яичников у мышей с экспериментально измененным тиреоидным статусом. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2014;21(1):81–87.
6. Латыпов И.А., Пюрвеев С.С., Некрасов М.С., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С. Современные представления о механизмах артериального тромбоза. Артериальный тромбоз при новой коронавирусной инфекции. Российские биомедицинские исследования. 2023;8(3):61–68. DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008.
7. Медяник М.И., Похлебкина А.А., Мильнер Е.Б. Ожирение и щитовидная железа. Некоторые механизмы взаимосвязи. Университетский терапевтический вестник. 2021;3(2):13–24.
8. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol. 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
9. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379(9821):1142–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
10. Davis P.J., Mousa S.A., Lin H.Y.. Nongenomic actions of thyroid hormone: the integrin component. Physiol Rev. 2021;101(1):319–352. DOI: 10.1152/physrev.00038.2019. Erratum in: Physiol Rev. 2023;103(1):607.
11. Ettleson M.D. Cardiovascular outcomes in subclinical thyroid disease: an update. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2023;30(5):218–224. DOI: 10.1097/MED.0000000000000818.
12. Gionfra F., De Vito P., Pallottini V., Lin H.Y., Davis P.J., Pedersen J.Z., Incerpi S. The role of thyroid hormones in hepatocyte proliferation and liver cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:532. DOI: 10.3389/fendo.2019.00532.
13. Huang B., Wen W., Ye S. TSH–SPP1/TRβ–TSH positive feedback loop mediates fat deposition of hepatocyte: Crosstalk between thyroid and liver. Front Immunol. 2022;13:1009912.
14. Lasa M., Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:937099. DOI: 10.3389/fendo.2022.937099.
15. Liao C.J., Huang P.S., Chien H.T., Lin T.K., Yeh C.T., Lin K.H. Effects of thyroid hormones on lipid metabolism pathologies in non-alcoholic fatty liver disease. Biomedicines. 2022;10(6):1232.
16. Marschner R.A., Arenhardt F., Ribeiro R.T., Wajner S.M. Influence of altered thyroid hormone mechanisms in the progression of metabolic dysfunction associated with fatty liver disease (Mafld): A systematic review. Metabolites. 2022;12(8):675.
17. Mousa S.A., Lin H.Y., Tang H.Y., Hercbergs A., Luidens M.K., Davis P.J. Modulation of angiogenesis by thyroid hormone and hormone analogues: implications for cancer management. Angiogenesis. 2014;17(3):463–469. DOI: 10.1007/s10456-014-9418-5.
18. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V., Yilmaz Y., George J., Fan J., Vos M.B. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatol. 2019;69(6):2672–2682. DOI: 10.1002/hep.30251.
19. Zhang D., Wei Y., Huang Q., Chen Y., Zeng K., Yang W., Chen J., Chen J. Important hormones regulating lipid metabolism. Molecules. 2022;27(20):7052. DOI: 10.3390/molecules27207052.
20. Zhou J., Tripathi M., Ho J.P., Widjaja A.A., Shekeran S.G., Camat M.D., James A., Wu Y., Ching J., Kovalik J.P., Lim K.H., Cook S.A., Bay B.H., Singh B.K., Yen P.M. Thyroid hormone decreases hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis in a dietary mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. Thyroid. 2022;32(6):725–738. DOI: 10.1089/thy.2021.0621.

## REFERENCES

1. Abdulhabirova F.M., Abrosimov A.Yu., Aleksandrova G.F. i dr. Endocrinology. Moskva: GEOTAR-Media, 2016. EDN: YPFEXX. (In Russian).
2. Brus T.V., Vasil'ev A.G. Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease. Russian Biomedical Research. 2020;5(1):18–25. (In Russian).
3. Brus T.V., Vasiliev A.G., Pyurveev S.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for anemia of chronic inflammation (experimental research). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2023;8(3):209–215. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.3.23. EDN: USXRWN. (In Russian).
4. Brus T.V., Evgrafov V.A. Pathophysiology of liver failure. Pediatr. 2022;13(3):55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64. (In Russian).
5. Glushakov R.I., Proshin S.N., Droblenkov A.V., Tapil'skaya N.I. Morphological changes in the mammary gland and ovaries in mice

- with experimentally altered thyroid status. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2014;21(1):81–87. (In Russian).
6. Latypov I.A., Pyurveev S.S., Nekrasov M.S., Dedanishvili N.S., Tagirov N.S. Contemporary concept of arterial thrombosis mechanisms. Arterial thrombosis in case of covid infection. *Russian Biomedical Research*. 2023;8(3):61–68. DOI: 10.56871/RBR.2023.85.16.008. (In Russian).
  7. Medyanik M.I., Pohlebkina A.A., Mil'ner E.B. Obesity and the thyroid gland. Some mechanisms of interconnection. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(2):13–24 (In Russian).
  8. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019; 0(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
  9. Cooper D.S., Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
  10. Davis P.J., Mousa S.A., Lin H.Y.. Nongenomic actions of thyroid hormone: the integrin component. *Physiol Rev*. 2021;101(1):319–352. DOI: 10.1152/physrev.00038.2019. Erratum in: *Physiol Rev*. 2023;103(1):607.
  11. Ettleson M.D. Cardiovascular outcomes in subclinical thyroid disease: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023;30(5):218–224. DOI: 10.1097/MED.0000000000000818.
  12. Gionfra F., De Vito P., Pallottini V., Lin H.Y., Davis P.J., Pedersen J.Z., Incerpi S. The role of thyroid hormones in hepatocyte proliferation and liver cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:532. DOI: 10.3389/fendo.2019.00532.
  13. Huang B., Wen W., Ye S. TSH–SPP1/TR $\beta$ –TSH positive feedback loop mediates fat deposition of hepatocyte: Crosstalk between thyroid and liver. *Front Immunol*. 2022;13:1009912.
  14. Lasa M., Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:937099. DOI: 10.3389/fendo.2022.937099.
  15. Liao C.J., Huang P.S., Chien H.T., Lin T.K., Yeh C.T., Lin K.H. Effects of thyroid hormones on lipid metabolism pathologies in non-alcoholic fatty liver disease. *Biomedicines*. 2022;10(6):1232.
  16. Marschner R.A., Arenhardt F., Ribeiro R.T., Wajner S.M. Influence of altered thyroid hormone mechanisms in the progression of metabolic dysfunction associated with fatty liver disease (Mafld): A systematic review. *Metabolites*. 2022;12(8):675.
  17. Mousa S.A., Lin H.Y., Tang H.Y., Herbergs A., Luidens M.K., Davis P.J. Modulation of angiogenesis by thyroid hormone and hormone analogues: implications for cancer management. *Angiogenesis*. 2014;17(3):463–469. DOI: 10.1007/s10456-014-9418-5.
  18. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V., Yilmaz Y., George J., Fan J., Vos M.B. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol*. 2019;69(6):2672–2682. DOI: 10.1002/hep.30251.
  19. Zhang D., Wei Y., Huang Q., Chen Y., Zeng K., Yang W., Chen J., Chen J. Important hormones regulating lipid metabolism. *Molecules*. 2022;27(20):7052. DOI: 10.3390/molecules27207052.
  20. Zhou J., Tripathi M., Ho J.P., Widjaja A.A., Shekeran S.G., Camat M.D., James A., Wu Y., Ching J., Kovalik J.P., Lim K.H., Cook S.A., Bay B.H., Singh B.K., Yen P.M. Thyroid hormone decreases hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis in a dietary mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Thyroid*. 2022;32(6):725–738. DOI: 10.1089/thy.2021.0621.

DOI: 10.56871/RBR.2024.67.22.002

УДК 616.13-004.6-005.4+617.58-005+616-089.811

## ПЕРЕКРЕСТНЫЙ АУТОВЕНОЗНЫЙ ШУНТ — РЕКОНСТРУКЦИЯ РЕЗЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ АМПУТАЦИИ И НЕВЫСОКОЙ ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ ИЛИ АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦИОННЫМ ОПЕРАЦИЯМ?

© Алексей Геннадьевич Борисов<sup>1</sup>, Алиса Владимировна Ахмадзас<sup>1</sup>, Кирилл Александрович Ахмадзас<sup>1</sup>, Никита Николаевич Груздев<sup>1</sup>, Виталий Борисович Кожевников<sup>1,3</sup>, Аршед Ахмад Кучай<sup>1</sup>, Александр Николаевич Липин<sup>1,2</sup>, Антон Георгиевич Орлов<sup>1</sup>, Софья Эдуардовна Пак<sup>3</sup>, Роман Сергеевич Соболев<sup>1</sup>, Янис Павлович Эминов<sup>1</sup>, Ирина Михайловна Хохлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Городская больница № 14. 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, 19/9

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контактная информация:** Алексей Геннадьевич Борисов — врач сердечно-сосудистый хирург. E-mail: borisov\_spb@yahoo.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3900-2652> SPIN: 8049-4107

**Для цитирования:** Борисов А.Г., Ахмадзас А.В., Ахмадзас К.А., Груздев Н.Н., Кожевников В.Б., Кучай А.А., Липин А.Н., Орлов А.Г., Пак С.Э., Соболев Р.С., Эминов Я.П., Хохлова И.М. Перекрестный аутовенозный шунт — реконструкция резерва у пациентов с высоким риском ампутации и невысокой ожидаемой продолжительностью жизни или альтернатива традиционным операциям? // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.67.22.002>

Поступила: 24.06.2024

Одобрена: 02.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме. Введение.** Критическая ишемия нижних конечностей — крайне тяжелое проявление заболеваний периферических артерий, сопровождающееся высоким уровнем инвалидизации и летальности. **Цель исследования** — оценить ранние (осложнения и неблагоприятные события) и отдаленные (проходимость, сохранение конечности, выживаемость) результаты у пациентов с критической ишемией нижней конечности, которым были выполнены перекрестные аутовенозные шунтирующие операции. **Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ ранних и отдаленных результатов наблюдения 28 пациентов, перенесших перекрестные шунтирования, проведенных в 2017–2023 гг. 100% шунтирующих операций выполнены аутовенозным материалом. Пациенты коморбидны (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дислипидемия, инфаркт миокарда в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия, ожирение). Период наблюдения — 12 месяцев. **Результаты.** Ранние послеоперационные осложнения: 14,3% — раневые осложнения, 3,6% — кровотечения, 7,2% — тромбоз шунта, 3,6% — острое нарушение мозгового кровообращения, 17,9% — высокая ампутация конечности (в 4 из 5 наблюдений реваскуляризация была выполнена с целью снижения уровня ампутации), 3,6% — летальный исход. Результаты через 12 месяцев: проходимость шунта — 82,1%, сохранение конечности — 71,4%, выживаемость — 89,3%. Наблюдений, при которых развилась критическая ишемия здоровой нижней конечности, не выявлено. **Заключение.** Перекрестное аутовенозное шунтирование может рассматриваться сосудистым хирургом и как операция резерва при повторных реконструктивных вмешательствах на артериях нижних конечностей, и как альтернатива традиционным анатомическим реконструкциям. Данное исследование демонстрирует низкую частоту осложнений и хорошую отдаленную проходимость таких реконструкций.

**Ключевые слова:** атеросклероз, критическая ишемия нижней конечности, экстраанатомическое шунтирование, аутовенозное шунтирование

# EXTRAANATOMIC CROSSOVER AUTOVENOUS BYPASS — RECONSTRUCTION OF THE RESERVE IN PATIENTS WITH A HIGH RISK OF AMPUTATION AND LOW LIFE EXPECTANCY OR AN ALTERNATIVE TO TRADITIONAL TREATMENT?

© Alexey G. Borisov<sup>1</sup>, Alisa V. Atmadzas<sup>1</sup>, Kirill A. Atmadzas<sup>1</sup>, Nikita N. Gruzdev<sup>1</sup>, Vitalyi B. Kozhevnikov<sup>1,3</sup>, Arshed A. Kuchay<sup>1</sup>, Aleksandr N. Lipin<sup>1,2</sup>, Anton G. Orlov<sup>1</sup>, Sofya E. Pak<sup>3</sup>, Roman S. Sobolev<sup>1</sup>, Yanis P. Eminov<sup>1</sup>, Irina M. Khokhlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Limb Salvage Center, City Hospital No. 14. 19/9 Kosinov str., Saint Petersburg 198099 Russian Federation

<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Akademichian Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

**Contact information:** Alexey G. Borisov — Cardiovascular Surgeon. E-mail: borisov\_spb@yahoo.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3900-2652>  
SPIN: 8049-4107

**For citation:** Borisov AG, Atmadzas AV, Atmadzas KA, Gruzdev NN, Kozhevnikov VB, Kuchay AA, Lipin AN, Orlov AG, Pak SE, Sobolev RS, Eminov YaP, Khokhlova IM. Extraanatomic crossover autovenous bypass — reconstruction of the reserve in patients with a high risk of amputation and low life expectancy or an alternative to traditional treatment? Russian Biomedical Research. 2024;9(3):15–20.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.67.22.002>

Received: 24.06.2024

Revised: 02.08.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract. Introduction.** Critical limb threatening ischemia is worst peripheral artery disease with high percent of morbidity and disability. **Purpose of the study** — to evaluate early (complications and major adverse events) and long-term (patency, limb salvage, survival) outcomes in patients with chronic limb threatening ischemia who underwent crossover autovenous bypass surgery. **Material and method.** A retrospective analysis of the early and long-term results of observation of 28 patients who underwent cross-bypass surgery performed in 2017–2023 was carried out. 100% of bypass operations were performed with autovenous material. High comorbidity (coronary artery disease, arterial hypertension, dyslipidemia, history of myocardial infarction, history of acute stroke, cardiac arrhythmias, diabetes mellitus, obstructive bronchitis, anemia, obesity). Follow-up is 12 months. **Results.** Early postoperative complications were: 14.3% — wound complications, 3.6% — bleeding, 7.2% — bypass thrombosis, 3.6% — acute cerebrovascular disturbance, 17.9% — high limb amputation (in 4 of 5 observations, revascularization was performed to reduce the level of amputation), 3.6% — death. Results after 12 months were: bypass patency — 82.1%, limb salvage — 71.4%, survival — 89.3%. There were no cases in which critical ischemia of the healthy lower limb developed. **Conclusion.** Crossover autovenous bypass can be considered by a vascular surgeon both as a reserve option for redo-surgery on the arteries of the lower extremities and as an alternative to traditional anatomical reconstructions. This study demonstrates the low complication rate and good long-term patency of this reconstructions.

**Keywords:** atherosclerosis, chronic limb threatening ischemia, extraanatomic bypass, autogenous vein bypass

## ВВЕДЕНИЕ

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК, в современной иностранной литературе чаще встречается термин Chronic limb threatening ischemia) — крайне тяжелое проявление заболеваний периферических артерий. В связи с неблагоприятным прогнозом (согласно данным литературы, смертность и высокая ампутация в течение года от манифестации заболевания составили 22%, а в отдаленном периоде — совсем неутешительные результаты: высокая ампутация конечности в течение 4 лет составляет до 67,3%, риск смерти пациентов в течение 4 лет — до 63,5%), это состояние выделено исследователями и клиницистами в отдельную нозологию [1]. При КИНК у пациентов часто встречаются мно-

гоуровневые поражения артерий нижних конечностей, в том числе с пролонгированной окклюзией подвздошных артерий [1, 2]. Абсолютное большинство пациентов с КИНК полиморбидны и, помимо мультифокального атеросклероза, имеют сопутствующие заболевания органов сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, часто встречаются онкологические заболевания [1, 2, 10]. В большинстве исследований при окклюзии подвздошных артерий рекомендуется выполнение анатомических реконструкций — баллонной ангиопластики с/без стентирования подвздошных артерий, аорто/подвздошно-бедренное шунтирование [1–5, 11, 12]. Но эндоваскулярная опция в лечении пациентов с многоуровневым поражением не всегда доступна ввиду выраженного кальциноза и пролонгированной окклюзии артериального

русла. А открытая анатомическая реваскуляризация зачастую сопряжена с высокими рисками неблагоприятных последствий и большой продолжительностью вмешательства, особенно у пациентов с ранее перенесенными реконструкциями в этой зоне. Также факторами, требующими настороженности к выполнению анатомических реконструкций, могут являться наличие обширного рубцового процесса в области операции, наличие возможного инфекционного очага и синтетического протеза в области будущей реконструкции, возможную ранее выполненную перевязку нативных артерий. В связи с коморбидностью и высоким периоперационным риском даже в исследованиях, рекомендуемых анатомическую реконструкцию в аорто-подвздошном сегменте, сохраняется и рекомендуется возможность экстраанатомического шунтирования для пациентов этой группы [1–5, 13, 14]. Существуют также исследования, в которых предлагают перекрестные шунтирующие операции как первичные при унилатеральной окклюзии подвздошных артерий [6–8, 15], в том числе при перемежающейся хромоте [9, 16].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить ранние (осложнения и неблагоприятные события) и отдаленные (проходимость, сохранение конечности, выживаемость) результаты у пациентов с критической ишемией нижней конечности, которым были выполнены перекрестные шунтирующие операции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ ранних и отдаленных результатов наблюдения 28 пациентов, перенесших перекрестные шунтирования, выполненных в 2017–2023 гг. в СПбГБУЗ «Городская больница № 14».

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. От всех пациентов до включения в исследование было получено письменное информированное согласие.

**Критерии включения:** пациенты, которым с целью лечения КИНК было выполнено экстраанатомическое (перекрестное) шунтирование аутологичной веной с целью обхода окклюзии подвздошных артерий (100% пациентов — с трофическими дефектами ишемического генеза).

**Критерии исключения:** пациенты, связь с которыми была потеряна непосредственно после выписки из стационара.

**Характеристика группы:** средний возраст — 63,9 лет. Женщины — 3 (10,7%), мужчины — 25 (89,3%).

Средний период госпитализации — 41 день, что было обусловлено необходимостью лечения трофических изменений на страдающей КИНК нижней конечности.

**Сопутствующая патология:** ишемическая болезнь сердца (ИБС) (100%), артериальная гипертензия (95,7%), дислипидемия (80,4%), инфаркт миокарда в анамнезе (28,6%), острое

нарушение мозгового кровообращения в анамнезе (25%), нарушения ритма сердца (50%), сахарный диабет (25%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (78,2%), анемия (42,9%), ожирение (42,9%).

Полноценная перфузия двух нижних конечностей у этих пациентов была обеспечена в большинстве случаев за счет проходимых (без гемодинамически значимых стенозов) подвздошных артерий на конечности-доноре артерии притока, которая на момент исследования не имела симптомов заболевания периферических артерий, либо анамнестически были указания на легкую степень перемежающейся хромоты (безболевая ходьба на дистанцию 100 метров и более). В одном наблюдении (3,6%) была использована проходимая бранша аорто-бедренного бифуркационного шунта, в одном (3,6%) наблюдении с целью перфузии двух конечностей из одного просвета подвздошных артерий была превентивно выполнена баллонная ангиопластика подвздошных артерий на здоровой конечности при наличии указания о перевязке подвздошных артерий конечности, страдающей КИНК.

Уровень проксимального анастомоза (артерия притока для шунта), N (%) — общая бедренная артерия — 23 (82,1%), глубокая бедренная артерия — 2 (7,1%), поверхностная бедренная артерия — 2 (7,1%), функционирующая бранша аорто-бедренного бифуркационного шунта — 1 (3,6%). Уровень дистального анастомоза (артерия оттока для шунта), N (%) — контралатеральная общая бедренная артерия — 6 (21,4%), контралатеральная глубокая бедренная артерия — 12 (42,8%), контралатеральная поверхностная бедренная артерия — 4 (14,3%), контралатеральная подколенная артерия — 3 (10,7%), контралатеральная задняя большеберцовая артерия — 1 (3,6%), контралатеральная передняя большеберцовая артерия — 1 (3,6%), контралатеральный бедренно-подколенный шунт — 2 (7,1%).

15 пациентам (53,6%) в анамнезе были выполнены вмешательства на артериях нижней конечности, страдающей КИНК, из них 10 (35,7% общей группы) — аорто-бедренные бифуркационные или линейные шунтирования синтетическим протезом.

100% шунтирующих операций были выполнены аутовеной. В 8 случаях (28,6%) использована методика вены *in situ*, в остальных 20 (71,4%) — реверсированной веной. Использованный аутовенозный материал: 21 (75%) — ствол большой подкожной вены конечности, страдающей КИНК, 4 (14,3%) — малая подкожная вена, 2 (7,1%) — ствол большой подкожной вены контралатеральной нижней конечности.

13 пациентам (46,4%) в течение госпитализации потребовалось выполнение некрэктомии или малых ампутаций. Особенностью данной группы пациентов стала высокая частота «несохраняемых» стоп — в 4 случаях (14,3%) в силу отсутствия возможности сохранения опороспособной стопы или высокого риска развития сепсиса (решение было принято консилиумом, состоящим из мультидисциплинарной группы специалистов) перекрестная шунтирующая операция была выполнена с целью снижения уровня ампутации.

Таким образом, выполнение ампутации на уровне голени в таких наблюдениях являлось успехом оперативного вмешательства (в 100% случаев достигнут технический успех — удалось заживить раны культи голени первичным натяжением). Клинический пример такой стопы представлен на рисунке 1.

Предоперационное обследование: поиск аутовенозного материала осуществлялся сонографически, оценка стеноокклю-



**Рис. 1.** Пример стопы, требующей ампутации. Пациент К., 53 лет, поступил с влажной гангреной дистальных отделов левой стопы, при поступлении выполнена санация некротического очага, возможность сохранения опороспособной стопы потеряна (глубокий и обширный некроз тканей, оголение суставных поверхностей таранной и пяточной костей). Спустя 6 суток после резекции стопы выполнена реваскуляризирующая операция. На фото представлена рана стопы в первые сутки после реваскуляризации. В представленном клиническом случае пациенту удалось сохранить коленный сустав

**Fig. 1.** An example of a foot requiring amputation. Patient K., 53 years old, admitted with wet gangrene of the distal parts of the left foot; at the time of admission, sanitation of the necrotic lesion was performed, the possibility of preserving a weight-bearing foot was lost (deep and extensive tissue necrosis, exposure of the articular surfaces of the talus and calcaneus). 6 days after foot resection, revascularization surgery was performed. The photo shows a foot wound on the first day after revascularization. In the presented clinical case, the patient managed to save his knee joint

зирующего поражения артерий и выбор метода оперативного вмешательства осуществлялся по данным прямой субтракционной ангиографии и/или компьютерной томографии с ангиоконтрастированием.

Послеоперационная терапия: в течение трех суток — низкомолекулярные гепарины (эноксапарин) подкожно в профилактической дозе, далее — ацетилсалициловая кислота 100 мг + ривароксабан 5 мг в сутки внутрь пожизненно.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Осложнения и нежелательные последствия, выявленные в раннем послеоперационном периоде (в течение 30 суток), представлены в таблице 1.

Отдаленные результаты (оценивались через 12 месяцев) демонстрируют, что перекрестные шунты имеют хорошие показатели проходимости в отдаленном периоде. После выписки из стационара, в течение года наблюдения выявлена всего одна окклюзия шунта (табл. 2).

Показаны удовлетворительные показатели отдаленной проходимости, сохранения конечности, выживаемости после выполнения экстраанатомических шунтирований, свидетельствующие об их эффективности. Следует отметить, что в ходе исследования не зарегистрировано ни одного случая развития критической ишемии или ампутации нижней конечности, со стороны которой выполнялся приводящий анастомоз шунта (здоровой конечности, конечности-донора) — фактор, который чаще всего вызывает боязнь перекрестных реконструкций у сосудистых хирургов.

## ВЫВОДЫ

1. Перекрестное аутовенозное шунтирование может рассматриваться сосудистым хирургом как операция резерва при повторных реконструктивных вмешательствах на артериях нижних конечностей или как альтернатива традиционным анатомическим реконструкциям.

2. Данное исследование демонстрирует низкую частоту осложнений и хорошую отдаленную проходимость таких реконструкций.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

Таблица 1

## Ранние послеоперационные осложнения

Table 1

## Early postoperative complications

| Осложнение/неблагоприятное событие / Complication/adverse event   | Число наблюдений / Number of observations | %    |
|---|---|------|
| Раневые осложнения (лимфоррея, нагноение раны, гематома) / Wound complications (lymphorrhoea, wound suppuration, hematoma)  | 4   | 14,3 |
| Большие кровотечения / Major bleeding   | 1   | 3,6  |
| Тромбоз шунта / Shunt thrombosis  | 2   | 7,2  |
| Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident  | 1   | 3,6  |
| Инфаркт миокарда / Myocardial infarction  | 0   | 0    |
| Тромбоэмболия легочной артерии / Pulmonary embolism   | 0   | 0    |
| Высокая ампутация нижней конечности, страдающей критической ишемией, из них — случаи, при которых показанием к шунтирующей операции служило снижение уровня высокой ампутации / High amputation of the lower limb suffering from critical ischemia, including cases in which the indication for bypass surgery was to reduce the level of high amputation | 5   | 17,9 |
|   | 4   | 14,3 |
| Высокая ампутация нижней конечности, со стороны которой формировался приводящий анастомоз, не страдающей критической ишемией / High amputation of the lower limb, from which the adducting anastomosis was formed, not suffering from critical ischemia   | 0   | 0    |
| Летальный исход / Death   | 1   | 3,6  |

Таблица 2

## Отдаленные результаты через 12 месяцев

Table 2

## Long term results after 12 months

| Фактор / Factor  | Число наблюдений / Number of observations | %    |
|--|---|------|
| Проходимость шунта / Shunt patency   | 22  | 82,1 |
| Сохранение конечности, к которой была выполнена шунтирующая операция от контралатеральной нижней конечности / Preservation of the limb to which bypass surgery was performed from the contralateral lower limb | 20  | 71,4 |
| Сохранение контралатеральной нижней конечности (из числа пациентов, достигнувших периода наблюдения) / Preservation of the contralateral lower limb (among patients who reached the follow-up period)          | 25  | 100  |
| Выживаемость / Survival  | 25  | 89,3 |

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P. et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg. 2019;69(6S):3S–125S.e40. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.02.016.
- Fitridge R., Chuter V., Mills J. et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes

- and a foot ulcer. *Diabetes Metab Res Rev.* 2024;40(3):e3686. DOI: 10.1002/dmrr.3686.
3. Nordanstig J., Behrendt C.A., Baumgartner I. et al. Editor's Choice — European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2024;67(1):9–96. DOI: 10.1016/j.ejvs.2023.08.067.
  4. Indes J.E., Pfaff M.J., Farrokhhyar F. et al. Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and metaanalysis. *J Endovasc Ther.* 2013;20:443–455. DOI: 10.1583/13-4242.1.
  5. Chiu K.W., Davies R.S., Nightingale P.G., Bradbury A.W., Adam D.J. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:460–471. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.12.014.
  6. Testini M., Todisco C., Greco L. et al. Femoro-femoral graft after unilateral obstruction of aorto-bifemoral bypass. *Minerva Cardioangiol.* 1998;46(1–2):15–19.
  7. Ricco J.B., Probst H. Long-term results of a multicenter randomized study on direct versus crossover bypass for unilateral iliac artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2008;47(1):45–53. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.08.050.
  8. Pai M., Handa A., Hands L., Collin J. Femoro-femoral arterial bypass is an effective and durable treatment for symptomatic unilateral iliac artery occlusion. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85(2):88–90. DOI: 10.1308/003588403321219830.
  9. Capoccia L., Riambau V., da Rocha M. Is femorofemoral crossover bypass an option in claudication? *Ann Vasc Surg.* 2010;24(6):828–832. DOI: 10.1016/j.avsg.2010.03.021.
  10. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S. Critical limb threatening ischemia and its management. *Russian Biomedical Research.* 2024;9(1):33–46. DOI: 10.56871/RBR.2024.68.81.005. (In Russian).
  11. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemias.* 2023;3(52):37–43. (In Russian).
  12. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N. et al. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement). *Russian Biomedical Research.* 2023;8(4):54–64. (In Russian).
  13. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R., Artyukh L.Yu. Revascularization of lower limb based on the angiosome concept with early local flap reconstruction (a case report). *Forcipe.* 2022;5(4):29–35. (In Russian).
  14. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R. et al. Revascularization in extended occlusions of the superficial part of the femoral artery and multi-storey lesions of the arteries of the lower extremity. *Forcipe.* 2022;5(3):4–14. (In Russian).
  15. Kurianov P., Lipin A., Antropov A. et al. Popliteal artery angioplasty for chronic total occlusions with versus without the distal landing zone. *Annals of vascular surgery.* 2020;62(68):417–25. (In Russian).
  16. Kuchay A.A., Lipin A.N., Antropov A.V. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance.* 2022;10(S3):187–9. EDN: IWSMIP. (In Russian).

DOI: 10.56871/RBR.2024.91.11.003

УДК 613.84+577.112.386.2+575.174+577.164.1(470.11)

## ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ОБМЕН ГОМОЦИСТЕИНА У ЗДОРОВЫХ НИКОТИНЗАВИСИМЫХ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

© Александра Сергеевна Воронцова, Надежда Александровна Воробьева, Алёна Ивановна Воробьева, Елизавета Юрьевна Мельничук

Северный государственный медицинский университет. 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

**Контактная информация:** Александра Сергеевна Воронцова — ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии.

E-mail: baklab1gkb@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515> SPIN: 1495-7061

**Для цитирования:** Воронцова А.С., Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Мельничук Е.Ю. Влияние табакокурения на обмен гомоцистеина у здоровых никотинзависимых лиц, проживающих на территории Архангельской области // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.91.11.003>

Поступила: 30.05.2024

Одобрена: 01.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме. Введение.** Табакокурение во всем мире остается глобальной медико-социальной и экономической проблемой. Никотин и компоненты табачного дыма влияют на фолатный обмен, снижают уровень витаминов группы В, что в совокупности влечет за собой нарушение обмена гомоцистеина, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции и неблагоприятных сосудистых событий. **Цель исследования** — выявить влияние табакокурения и концентрации витаминов группы В ( $B_6$ ,  $B_9$ ,  $B_{12}$ ) на обмен гомоцистеина у здоровых добровольцев молодого возраста. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на выборке этнических русских, проживающих на территории Архангельской области. Включено 259 здоровых добровольцев обоих полов молодого возраста от 18 до 32 лет, проведено анкетирование, анализ уровня фолиевой кислоты, витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$ , гомоцистеина методом иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась методами описательной и аналитической статистики с использованием языка программирования R 4.2.3 в программе Rstudio 1.2.5019. **Результаты.** Статистически значимых различий по всем анализируемым показателям между группами курящих и некурящих участников не выявлено. Среднее значение уровня гомоцистеина в группе курильщиков было выше ( $Me=8,00$ ), чем в группе некурящих ( $Me=7,00$ ), при этом у участников, курящих сигареты, уровень гомоцистеина был выше ( $Me=8,6$ ), чем у курящих электронные сигареты ( $Me=7,2$ ). Среднее значение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке у курящих было ниже ( $Me=4,00$ ), чем у некурящих ( $Me=6,5$ ). В группе курильщиков дефицит фолатов отмечен у 13 участников, в группе некурящих дефицита фолиевой кислоты не выявлено. Выявлена обратная связь средней силы между уровнем гомоцистеина и концентрацией фолиевой кислоты в сыворотке крови ( $p < 0,01$ ). **Заключение.** В данном исследовании взаимосвязь между курением и уровнем гомоцистеина не выявлена, вместе с тем среднее значение уровня гомоцистеина в группе курильщиков было выше, чем в группе некурящих. Отсутствие взаимосвязи, возможно, связано с малым стажем курения, небольшим числом выкуренных сигарет в день, низким индексом курильщика и молодым возрастом участников исследования. Выявлено, что у курящих традиционные сигареты средний уровень гомоцистеина оказался выше, чем у участников, использующих электронные системы нагревания табака.

**Ключевые слова:** табакокурение, гомоцистеин, фолатный обмен, витамины группы В, Архангельская область

## THE EFFECT OF TOBACCO SMOKING ON HOMOCYSTEINE METABOLISM IN HEALTHY NICOTINE-DEPENDENT PEOPLE LIVING IN THE ARKHANGELSK REGION

© Alexandra S. Vorontsova, Nadezda A. Vorobyeva, Alyona I. Vorobyeva, Elizaveta Yu. Melnichuk

Northern State Medical University. 51 Troitsky Ave., Arkhangelsk 163000 Russian Federation

**Contact information:** Alexandra S. Vorontsova — Assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy. E-mail: baklab1gkb@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-0515> SPIN: 1495-7061

**For citation:** Vorontsova AS, Vorobyeva NA, Vorobyeva AI, Melnichuk EYu. The effect of tobacco smoking on homocysteine metabolism in healthy nicotine-dependent people living in the Arkhangelsk Region. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):21–27. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.91.11.003>

Received: 30.05.2024

Revised: 01.08.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract. Introduction.** Tobacco smoking remains a global medical, social and economic problem worldwide. One of the pathological effects of nicotine and tobacco smoke components is the suppression of folate metabolism and a decrease in B vitamins in the human body, which, together, entails a violation of homocysteine metabolism and leads to endothelial dysfunction and the development of adverse vascular events. **The purpose of the study** — to identify the effect of tobacco smoking and the concentration of vitamins (B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) on homocysteine metabolism in healthy young volunteers. **Materials and methods.** The study was carried out on a sample of ethnic Russians living in the city of Arkhangelsk. 259 healthy volunteers of both sexes of young age from 18 to 32 years old were included, a survey of participants was conducted, the levels of folic acid, vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>, homocysteine were analyzed by immunological method. Statistical processing of the data obtained during the study was carried out by methods of descriptive and analytical statistics using the R 4.2.3 programming language in the Rstudio 1.2.5019 program. **Results.** There were no statistically significant differences in all defined indicators between the group of smokers and non-smokers. But the average homocysteine level in the smoker group is higher (Iu=8.00) than in the non-smoker group (Iu=7.00). At the same time, the participants who smoked cigarettes had higher homocysteine levels (Iu=8.6) than those who smoked electronic cigarettes (Iu=7.2). The average serum folic acid concentration in smokers is lower (Iu=4.00) than in non-smokers (Iu=6.5). In the group of smokers, folate deficiency was registered in 13 participants. Folic acid deficiency was not detected in the non-smoking group. An inverse relationship of average strength between the level of homocysteine and the concentration of folic acid in the blood serum ( $p < 0.01$ ) was revealed. **Conclusion.** In this study, the relationship between smoking and homocysteine levels was not revealed, however, the average homocysteine level in the smoker group is higher than in the non-smoker group. The lack of correlation may be due to the short smoking experience, the small number of cigarettes smoked per day, the low smoker index and the young age of the study participants. It was revealed that the average homocysteine level in smokers of traditional cigarettes was higher than in participants using electronic tobacco heating systems.

**Keywords:** tobacco smoking, homocysteine, folate metabolism, B vitamins, Arkhangelsk Region

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), табакокурение убивает почти половину людей, употребляющих его [16]. В мире от воздействия табака умирает более 8 миллионов человек в год, в том числе 1,3 миллиона некурящих от влияния вторичного табачного дыма [16]. Результаты многочисленных исследований по всему миру подтверждают, что курение табака является значимым фактором риска развития различных патологических процессов и состояний, в первую очередь речь идет о заболеваниях сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем, а также онкологических заболеваниях и осложнениях течения беременности [4, 15].

Показано, что у никотинзависимых лиц риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда возрастает от 1,5 до 6 раз по сравнению с некурящими. К доказанным неблагоприятным эффектам действия никотина на сердечно-сосудистую систему относится его влияние на хеморецепторы

синокаротидной зоны, приводящее к рефлекторному возбуждению дыхания и повышению артериального давления, увеличение продукции катехоламинов, способствующее повреждению миокарда, цитотоксическое действие на эндотелиоциты, реализуемое через фиксацию компонентов табачного дыма на поверхность клеток и образование антител к ним [9, 10].

Доказано, что никотин снижает уровень витамина B<sub>6</sub> в крови, который выступает в роли кофактора в реакциях транссульфирования гомоцистеина. Дефицит пиридоксина приводит к нарушению процессов нейтрализации гомоцистеина в организме и, как следствие, повышению уровня гомоцистеина в плазме крови [9]. Важно, что никотин обладает способностью замедлять работу фолатного цикла, основной функцией которого является реметилирование гомоцистеина в метионин, в результате чего происходит накопление избытка гомоцистеина в плазме крови [7].

Гомоцистеин, являясь крайне цитотоксичным веществом, обладает различными механизмами повреждающего



действия на сердечно-сосудистую систему, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. Так, гомоцистеин повреждает клетки эндотелия, что приводит к его дестабилизации и разрыхлению стенок сосудов, участвует в формировании атеросклеротической бляшки, являясь компонентом «пенистых клеток», обладает митогенными свойствами, которые способствуют развитию ригидности сосудистой стенки. Избыток гомоцистеина стимулирует повышенную агрегацию тромбоцитов, запускает процессы гиперкоагуляции, участвует в развитии оксидативного стресса посредством образования активных кислородных радикалов, которые запускают процесс перекисного окисления липидов. Гипергомоцистеинемия приводит к накоплению асимметричного диметиларгинина (АДМА), который является ингибитором эндотелиальной NO-синтазы, в результате чего блокируется выработка оксида азота (NO) — сильного антиагреганта и вазодилатора [1].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют взаимосвязь между курением табака и повышенным уровнем гомоцистеина в крови пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [5, 7]. С позиции профилактической медицины особый интерес представляет изучение влияния курения табака на уровень гомоцистеина у здоровых молодых людей еще до реализации неблагоприятных сосудистых событий.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить влияние табакокурения и концентрации витаминов группы В ( $V_6$ ,  $V_9$ ,  $V_{12}$ ) на обмен гомоцистеина у здоровых добровольцев молодого возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное одномоментное поперечное исследование выполнено на выборке этнических русских, проживающих на территории города Архангельска. Базами исследования стали кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», Региональный центр анти тромботической терапии ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич».

*Критерии включения в исследование:* здоровые добровольцы русской национальности обоих полов молодого возраста (от 18 до 32 лет); отсутствие хронических заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия; отсутствие беременности; отсутствие приема лекарственных препаратов, биологически активных добавок, витаминных комплексов; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. *Критерии исключения:* отказ от участия на любой стадии исследования.

В комплексное клиничко-лабораторное исследование включено 259 добровольцев, проведено анкетирование участников, выполнен анализ уровня фолиевой кислоты, витаминов  $V_6$  и  $V_{12}$ , гомоцистеина методом иммуноферментного анализа.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 01/02-23 от 15.02.2023 г.).

Уровень гомоцистеина в сыворотке крови определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ELISA Kit For Homocysteine (HCy) (Cloud-Clone Corp., США). Для определения концентрации фолиевой кислоты использовались реагенты Folate AccuBind ELISA (Monobind, США). Референтный интервал, расположенный в диапазоне от 3,2 до 13,7 нг/мл, расценивался как достаточный уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови, концентрация менее 3,2 нг/мл определялась как низкий уровень фолиевой кислоты. С целью определения уровня пиридоксина и кобаламина в крови применялись ELISA Kit For Vitamin B (VB6) и ELISA Kit For Cyanocobalamin (CNCbl) (Cloud-Clone Corp., США). Лабораторные исследования выполнены на базе лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич».

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась методами описательной и аналитической статистики с использованием языка программирования R 4.2.3 в программе Rstudio 1.2.5019. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Считали, что распределение данных отличается от нормального распределения (распределения Гаусса) при значении статистического уровня значимости ( $p$ ) менее 0,05. Для описания полученных данных, распределение которых не отличалось от распределения Гаусса, использовали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ) в формате  $M \pm \sigma$ . Данные, распределение которых отличалось от распределения Гаусса, представлены в виде медианы ( $Me$ ), первого ( $Q1$ ) и третьего ( $Q3$ ) квартилей. Для сравнения независимых выборок с типом распределения, отличающимся от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при значении  $p$ -value ( $p$ ) меньше 0,05. Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 259 участников. По гендерной принадлежности участники распределились следующим образом: доля женщин составила 68,0% ( $n=176$ ), мужчин — 32,0% ( $n=83$ ). Возраст участников составлял от 21 до 30 лет ( $Me=23$  [22;28]). В ходе исследования выборка разделена на две группы. В первую группу вошли не курящие табак участники ( $n=137$ ), во вторую группу — курящие табак ( $n=122$ ). У всех участников оценен уровень гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов  $V_6$  и  $V_{12}$  в сыворотке крови. Результаты исследования и характеристика исследуемых групп представлены в таблице 1.

В группе курящих доставка никотина в организм в 68% случаев происходила за счет электронных систем нагревания

Таблица 1

## Результаты исследования и характеристика групп (n=259)

Table 1

## Results of the study and characteristics of the groups (n=259)

| Показатель / Indicator   | Некурящие участники (n=137) / Non-smoking participants (n=137) | Курящие участники (n=122) / Smoking participants (n=122) | p-значение / p-value |
|--|--|--|----------------------|
| Возраст, годы / Age, years   | Me=22 [22;28]  | Me=23 [22; 26]   | 0,68                 |
| Индекс массы тела / Body mass index  | Me=22,9 [20,0; 25,8]   | Me=23,5 [20,6; 26,2]                                     | 0,72                 |
| Уровень фолиевой кислоты в сыворотке (нг/мл) / Serum folic acid level (ng/ml)                          | Me=6,5 [4,5; 8,0]  | Me=4,00 [3,05; 6,00]                                     | 0,48                 |
| Уровень гомоцистеина в сыворотке крови (мкмоль/л) / Serum homocysteine level (mmol/l)                  | Me=7,0 [5,7; 10,0]   | Me=8,00 [6,5; 9,0]                                       | 0,13                 |
| Уровень витамина B <sub>6</sub> в сыворотке крови (нг/мл) / Serum vitamin B <sub>6</sub> level (ng/ml) | Me=18,7 [15,8; 21,0]   | Me= 8,2 [13,8; 22,3]                                     | 0,92                 |
| Уровень витамина B <sub>12</sub> в сыворотке крови (пг/л) / Serum vitamin B <sub>12</sub> level (pg/l) | Me=558 [384; 635]  | Me=529 [329; 752]  | 0,74                 |

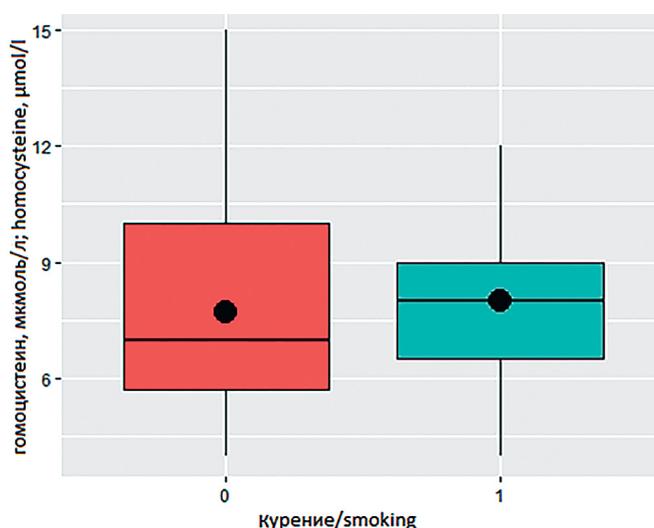


Рис. 1. Взаимосвязь уровня гомоцистеина в сыворотке крови и курения

Fig. 1. The relationship between serum homocysteine levels and smoking

табака, в 32% — традиционным способом, при помощи сигарет. Стаж курения в группе курящих в среднем составил 3,5 года, но не превышал 5 лет, количество выкуренных сигарет в день составило от 3 до 10. Индекс курения у участников, курящих сигареты, находился в диапазоне от 0,75 до 2,5 пачка/лет.

Сравнительный анализ групп показал, что индекс массы тела (ИМТ) у участников первой и второй групп не отличался. У 85% участников первой и второй групп ИМТ соответствовал норме (18,5–25,0), 15% участников обеих групп страдали избыточным весом (26,0–29,5), при этом ИМТ более 30,

свидетельствующий об ожирении, в изучаемой выборке не встречался.

У всех участников исследования определен уровень фолиевой кислоты, гомоцистеина, витаминов B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub> в сыворотке крови. Статистически значимых различий по всем определяемым показателям между анализируемыми группами не выявлено. При этом важно отметить, что среднее значение уровня гомоцистеина в группе курильщиков было выше (Me=8,00), чем в группе некурящих (Me=7,00), при этом у участников, курящих сигареты, уровень гомоцистеина был выше (Me=8,6), чем у курящих электронные сигареты (Me=7,2). У всех участников первой и второй групп уровень гомоцистеина находился в пределах референтных значений — от 5,0 до 10,0 мкмоль/л. Данные представлены на рисунке 1.

Аналогичная тенденция отмечена и по уровню фолатов. Так, среднее значение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке у курящих было ниже (Me=4,00), чем у некурящих (Me=6,5). Кроме того, в группе курильщиков дефицит фолатов, где концентрация фолиевой кислоты в сыворотке была менее 3,2 нг/мл, зарегистрирован у 13 участников. В группе некурящих дефицита фолиевой кислоты не выявлено.

Проведен анализ взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и курением, а также между уровнем гомоцистеина и концентрацией фолиевой кислоты. Данные представлены на рисунке 2.

В результате проведенного исследования выявлена обратная связь средней силы между уровнем гомоцистеина и концентрацией фолиевой кислоты в сыворотке крови (p < 0,01): чем ниже был уровень фолиевой кислоты, тем выше уровень гомоцистеина в сыворотке крови. Между уровнем гомоцистеина в сыворотке крови и курением в данном исследовании взаимосвязь не установлена (p=0,13).

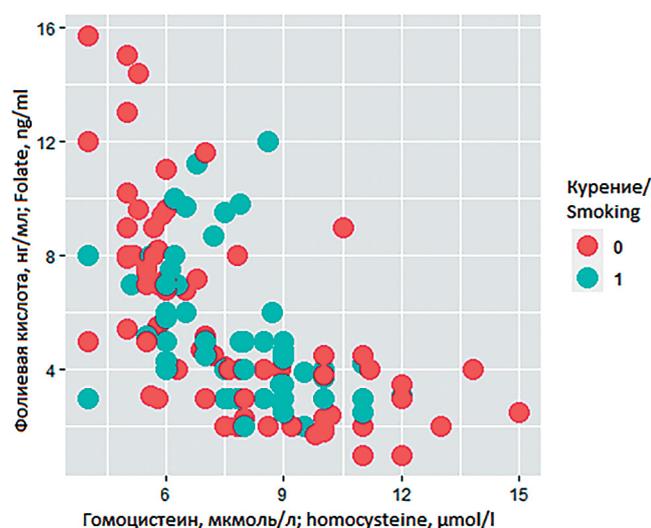


Рис. 2. Взаимосвязь уровня гомоцистеина, курения и концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови

Fig. 2. The relationship between homocysteine levels, smoking and serum folate concentrations

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данные исследований последних лет демонстрируют, что среди курящих молодых людей в возрасте до 30 лет лидирует способ доставки никотинсодержащей продукции с помощью различных электронных систем, таких как вейп, вапорайзер, электронная сигарета и другие [6, 8]. Наше исследование также подтверждает эту тенденцию. Среди курящих участников 68% использовали электронные системы доставки никотина в организм. Известно, что электронные системы доставки никотина не содержат многих токсичных компонентов табачного дыма, которые обычно образуются в сигаретном дыме при горении, но вместе с тем имеют в своем составе такие канцерогенные вещества, как формальдегид, ацетальдегид, ацетон, нитрозамины, пропиленгликоль, глицерин, фенолы и др. Никотин в табаке вызывает привыкание и зависимость, что особенно опасно для молодых людей. Электронные устройства, как и обычные сигареты, содержат высокие концентрации никотина, что крайне негативно сказывается на здоровье курильщиков [3, 11, 13].

В настоящее время накоплено множество доказательств влияния табакокурения на уровень гомоцистеина в крови. Показано, что уровень гомоцистеина достоверно выше у здоровых курильщиков, чем у некурящих лиц [5, 14]. Приводятся данные о том, что уровень гомоцистеина зависит от количества выкуренных сигарет в день, стажа курения и индекса курильщика. Каждая выкуренная сигарета повышает уровень гомоцистеина на 0,5% у мужчин и на 1% у женщин [2, 9]. В нашем исследовании прослеживается тенденция к увеличению уровня гомоцистеина в группе курящих, где среднее значение уровня гомоцистеина в группе курильщиков было выше ( $M_e=8,00$ ), чем в группе некурящих ( $M_e=7,00$ ), вместе с тем

статистически значимой разницы получить не удалось. Ни у одного участника группы не зарегистрировано состояние гипергомоцистеинемии. Отсутствие статистически значимых различий уровня гомоцистеина в первой и второй группах может быть связано с малым стажем курения (до 5 лет), а также низким индексом курения (от 0,75 до 2,5 пачка/лет) у участников второй группы, а также молодым возрастом исследуемых. Взаимосвязь между курением и уровнем гомоцистеина в данном исследовании не выявлена, однако среднее значение уровня гомоцистеина в группе курильщиков оказалось выше, чем в группе некурящих.

Фолиевая кислота — наиболее важная детерминанта фолатного цикла, результатом которого является метилирование гомоцистеина в метионин. Существует множество отечественных и зарубежных исследований, посвященных роли фолиевой кислоты в обмене гомоцистеина. Дефицит фолатов ведет к накоплению серосодержащей аминокислоты гомоцистеина в организме, что, в свою очередь, приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию неблагоприятных сосудистых событий [12]. В нашем исследовании подтверждена статистически значимая обратная связь средней силы между уровнем гомоцистеина и концентрацией фолиевой кислоты в сыворотке крови.

## ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного исследования выявлено влияние концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови на уровень гомоцистеина, а влияние концентрации витаминов  $B_6$  и  $B_{12}$  не установлено.

2. Среднее значение уровня гомоцистеина в группе курильщиков было выше, чем в группе некурящих, однако курение табака на уровень гомоцистеина в сыворотке крови статистически значимо не влияло.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Н.А. Воробьева, А.С. Воронцова; сбор и математический анализ данных — А.С. Воронцова, Е.Ю. Мельничук; литературный обзор, подготовка рукописи — А.С. Воронцова, Н.А. Воробьева, А.И. Воробьева.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** All authors confirm the conformity of their authorship, according to the international criteria of the ICMJE (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication). The largest contribution is distributed as follows: concept and design of the study — N.A. Vorobyeva, A.S. Vorontsova; collection and mathematical analysis of data — A.S. Vorontsova, E.Yu. Melnichuk; literature review, manuscript preparation — A.S. Vorontsova, N.A. Vorobyeva, A.I. Vorobyeva.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева О.В. Окислительный стресс — целевая мишень для профилактики и лечения спорадической церебральной микроангиопатии, ассоциированной с возрастом и/или артериальной гипертензией. *Нервные болезни*. 2020;2:80–84. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12184.
2. Лебедева А.Ю., Михайлова К.В. Гипергомоцистеинемия: современный взгляд на проблему. *РКЖ*. 2006;5:149–157.
3. Оппедизано М.Д.Л., Артюх Л.Ю. Вейпинг как иллюзия ухода от курения. Новая опасность под маской безопасности. *Форсипе*. 2021;4:26–35.
4. Остроумова О.Д., Копченев И.И., Гусева Т.Ф. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением. *РФК*. 2018;1:111–121. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879.
5. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *КВТиП*. 2018;5:11–16. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-11-16.
6. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Динамика потребления табачной и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019–2021 гг. *Медицина*. 2021;9(2):34–47. DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-34-47.
7. Семенова Т.В., Милютин Ю.П., Арутюнян А.В., Аржанова О.Н. Нарушение фолатного обмена при табакокурении во время беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;2:34–42.

8. Ткаченко А.В., Слинкова Т.А., Шипкова Л.Н. Новый тренд: электронные системы доставки никотина. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2023;4:102–107. DOI: 10.26787/hydr-2686-6838-2023-25-4-102-107.
9. Фефелова Е.В., Измestьев С.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н., Дутова А.А., Бямбагийн Ариунсанаа, Бородулина И.И. К патогенезу формирования гомоцистеином дисфункции эндотелия у никотинозависимых лиц. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;5:184–188.
10. Явная И.К. Влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2012;2:136–139.
11. Bhalerao A., Sivandzade F., Archie S.R., Cucullo L. Public health policies on e-cigarettes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):111. DOI: 10.1007/s11886-019-1204-y.
12. Kaye A.D., Jeha G.M., Pham A.D., Fuller M.C., Lerner Z.I., Sibley G.T., Cornett E.M., Urits I., Viswanath O., Keval C.G. Folic acid Supplementation in patients with elevated homocysteine levels. *Adv Ther*. 2020;37(10):4149–4164. DOI: 10.1007/s12325-020-01474-z.
13. Münzel T., Hahad O., Kuntic M., Kearney J.F., Deanfield J.E., Dairber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4057–4070. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
14. Omoike O.E., Paul T.K., Ridner S.L., Awasthi M., Hariforoosh S., Mamudu H.M. Association between smoking status and homocysteine levels and possible effect modification by cholesterol and oestradiol. *Biomarkers*. 2020;25(2):126–130. DOI: 10.1080/1354750X.2019.1705395.
15. Pan B., Jin X., Jun L., Qiu S., Zheng Q., Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14872. DOI: 10.1097/MD.00000000000014872.
16. Табак. Текст: электронный [сайт]. Доступен по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (дата обращения: 21.11.2023).

#### REFERENCES

1. Vorob'eva O.V. Oxidative stress is a target for the prevention and treatment of sporadic cerebral microangiopathy associated with age and/or arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2020;2:80–84. DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12184. (In Russian).
2. Lebedeva A.Yu., Mihajlova K.V. Hyperhomocysteinemia: a modern view of the problem. *RKZH*. 2006;5:149–157. (In Russian).
3. Oppedizano M.D.L., Artyukh L.Yu. Vaping as an illusion of quitting smoking. A new danger under the guise of security. *Forcipe*. 2021;4:26–35. (In Russian).
4. Ostroumova O.D., Kopchenov I.I., Guseva T.F. Smoking as a risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases: prevalence, impact on prognosis, possible smoking cessation strategies and their effectiveness. Part 2. The benefits of quitting smoking. *Strategies to combat smoking*. *RFK*. 2018;1:111–121. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879. (In Russian).
5. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A. The relationship between smoking and the level of markers of endothelial dys-

- function in patients with hypertension. *KVTiP*. 2018;5:11–16. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-11-16. (In Russian).
6. Salagaj O.O., Saharova G.M., Antonov N.S. Dynamics of consumption of tobacco and nicotine-containing products in the Russian Federation in 2019–2021. *Medicina*. 2021;9(2):34–47. DOI: 10.29234/2308-9113-2021-9-2-34-47. (In Russian).
  7. Semenova T.V., Milyutina Yu.P., Arutyunyan A.V., Arzhanova O.N. Violation of folate metabolism during smoking during pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2013;2:34–42. (In Russian).
  8. Tkachenko A.V., Slin'kova T.A., Shipkova L.N. A new trend: electronic nicotine delivery systems. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2023;4:102–107. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-4-102-107. (In Russian).
  9. Fefelova E.V., Izmet'ev S.V., Tereshkov P.P., Cybikov N.N., Dutova A.A., Byambaagijn Ariunsanaa, Borodulina I.I. Towards the pathogenesis of homocysteine formation of endothelial dysfunction in nicotine-dependent individuals. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2013;5:184–188. (In Russian).
  10. Yavnaya I.K. The effect of tobacco smoking on vascular endothelium and microcirculatory system. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2012.2):136–139. (In Russian).
  11. Bhalerao A., Sivandzade F., Archie S.R., Cucullo L. Public health policies on e-cigarettes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):111. DOI: 10.1007/s11886-019-1204-y.
  12. Kaye A.D., Jeha G.M., Pham A.D., Fuller M.C., Lerner Z.I., Sibley G.T., Cornett E.M., Urits I., Viswanath O., Kevil C.G. Folic acid Supplementation in patients with elevated homocysteine levels. *Adv Ther*. 2020;37(10):4149–4164. DOI: 10.1007/s12325-020-01474-z.
  13. Münzel T., Hahad O., Kuntic M., Keaney J.F., Deanfield J.E., Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4057–4070. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460.
  14. Omoike O.E., Paul T.K., Ridner S.L., Awasthi M., Harirforoosh S., Mamudu H.M. Association between smoking status and homocysteine levels and possible effect modification by cholesterol and oestradiol. *Biomarkers*. 2020;25(2):126–130. DOI: 10.1080/1354750X.2019.1705395.
  15. Pan B., Jin X., Jun L., Qiu S., Zheng Q., Pan M. The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(12):e14872. DOI: 10.1097/MD.00000000000014872.
  16. Tabak. *Tekst: elektronnyj [site]*. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (accessed: 21.11.2023). (In Russian).

DOI: 10.56871/RBR.2024.90.67.004

УДК 616.613-003.7-005.1-08-055.1+615.254+578.834.1+616-036.21

## СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ УРОЛИТИАЗОМ, ПРОХОДИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

© Заур Келблялиевич Эмиргаев, Наир Сабирович Тагиров,  
Андрей Глебович Васильев, Омар Келблялиевич Эмиргаев

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Заур Келблялиевич Эмиргаев — аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии.  
E-mail: zaur.emirgaev@mail.ru SPIN: 6771-7532

**Для цитирования:** Эмиргаев З.К., Тагиров Н.С., Васильев А.Г., Эмиргаев О.К. Состояние системы гемостаза у мужчин, больных уролитиазом, проходивших лечение в условиях пандемии COVID-19 // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 28–34.  
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.90.67.004>

Поступила: 03.07.2024

Одобрена: 12.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме. Введение.** Андрогенная заместительная терапия показала свою эффективность в лечении больных с мочекаменной болезнью и андрогенным дефицитом. **Целью работы** было выяснить, применима ли андрогенная заместительная терапия в лечении больных с андрогенным дефицитом в специфических условиях пандемии COVID-19 в том, что касается ее возможного влияния на важнейшее звено патогенеза COVID-19 — процессы свертывания крови. **По результатам** стационарного лечения 199 мужчин, страдающих уролитиазом, установлено, что андрогенная заместительная терапия не является препятствием для проведения лечебных мероприятий, направленных на стойкое ограничение коагуляционных процессов. **Вывод.** У больных, страдающих от инфекции COVID-19 и одновременно получающих андрогенную заместительную терапию как часть лечения уролитиаза, достижимо стойкое ограничение коагуляционных процессов, и андрогенная заместительная терапия препятствием для этого не является. В будущем, в случае повторения пандемии, андрогенная заместительная терапия может быть применена в лечении уролитиаза.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, гемостаз, андрогенная терапия, COVID-19

## STATUS OF HEMOSTATIC SYSTEM IN MEN WITH UROLITHIASIS TREATED UNDER DURING COVID-19 PANDEMIC

© Zaur K. Emirgaev, Nair S. Tagirov, Andrey G. Vasiliev, Omar K. Emirgaev

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

**Contact information:** Zaur K. Emirgaev — Postgraduate Student, Pathophysiology Department. E-mail: zaur.emirgaev@mail.ru SPIN: 6771-7532

**For citation:** Emirgaev Z.K., Tagirov N.S., Vasiliev A.G., Emirgaev O.K. Status of hemostatic system in men with urolithiasis treated under during COVID-19 pandemic. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):28–34. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.90.67.004>

Received: 03.07.2024

Revised: 12.08.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract. Introduction.** Androgen replacement therapy has been shown to be effective in the treatment of patients with urolithiasis and androgen deficiency. **The aim of the work** was to find out whether androgen replacement therapy is applicable in the treatment of patients with androgen deficiency in the specific conditions of the COVID-19 pandemic with regard to its possible influence on the most important link in the pathogenesis of COVID-19 — blood coagulation. **According to the results** of hospital treatment of 199 men suffering from urolithiasis, it was found that androgen replacement therapy is not an obstacle for therapeutic measures aimed at persistent restriction of coagulation processes. **Conclusion.** In case of pandemic recurrence, androgen replacement therapy can be used in the treatment of urolithiasis.

**Keywords:** urolithiasis, hemostasis, androgen therapy, COVID-19



## ВВЕДЕНИЕ

Андрогенная заместительная терапия показала свою эффективность в лечении больных с мочекаменной болезнью, у которых был зарегистрирован андрогенный дефицит [4–6]. Пандемия новой коронавирусной инфекции внесла коррективы в применение значительной части методов лечения самых разных заболеваний.

Статьи, опубликованные авторами-урологами в период коронавирусной пандемии в научных журналах, посвящены в большей или меньшей степени организационным вопросам: влияние пониженной физической активности в период пандемии на течение уролитиаза [10]; влияние медикаментозного лечения нефролитиаза на эффективность вакцинации против COVID-19 [20]; оценка нагрузки на урологические стационары в период пандемии [11, 12]; менеджмент урологических отделений в этих условиях [19]; сортировка больных [8, 9, 13] и, в частности, возможность отложить хирургическое лечение до окончания пандемии [17]; методы предоперационной оценки состояния больных и выбор анестезиологических методик для обеспечения урологических операций [15]; риск послеоперационных осложнений [16]; качество жизни пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу нефролитиаза в условиях пандемии [23].

Патофизиология мочекаменной болезни, осложненной коронавирусной инфекцией, остается в мире практически не изученной. Влияние андрогенного дефицита и тем более эффективности андрогенной заместительной терапии, проводимой на фоне новой коронавирусной инфекции, не рассматриваются.

В то же время нарушения в системе свертывания крови — усиление коагуляции, воспаление эндотелия и подавление процесса фибринолиза — известны как одни из главных проявлений инфекции COVID-19 [1, 2, 7, 21]. Оказывают ли влияние андрогенная заместительная терапия на эти процессы? Литературные данные по этому вопросу крайне скудны.

Исследование системы свертывания крови у мужчин пожилого возраста показало отрицательную корреляцию между уровнем тестостерона в плазме крови и реактивностью кровяных пластинок [18]. Андрогены снижают активность процессов коагуляции [14], длительное их применение может оказывать антитромботическое действие [24]. Одной из причин снижения активности фибринолиза является усиление выработки PAI-1 — ингибитора активатора плазминогена, однако одновременно экзогенные андрогены подавляют PAI-1 и тем самым усиливают фибринолиз [22].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выяснить, применима ли андрогенная заместительная терапия в лечении больных с андрогенным дефицитом в специфических условиях пандемии COVID-19 в том, что касается ее возможного влияния на процессы свертывания крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Организация клинических исследований.** Лабораторные тесты проводили в соответствии со стандартными методиками в лабораторном отделении ГБУЗ «Елизаветинская больница» (Санкт-Петербург). В исследование было включено 199 мужчин в возрасте от 25 до 68 лет — пациентов урологического отделения (заведующий — д.м.н. Н.С. Тагиров). Большая часть показателей была зарегистрирована четыре раза: в момент начала стационарного лечения, в момент его завершения, через 4 месяца и через 1 год после его окончания. Некоторые параметры регистрировали по три раза: в момент начала стационарного лечения; через 4 месяца и через 1 год. Одна половина больных (100 человек) получала андрогенную заместительную терапию, другая половина (99 человек) — традиционную терапию (контактную уретеролитотрипсию, проводимую после дистанционной литотрипсии). Методика андрогенной заместительной терапии ранее описана руководителем коллектива [5, 6].

**Статистический анализ результатов.** Мы использовали пакеты программ SPSS for Windows и STATISTICA v. 6.0. Значимость межгрупповых различий оценивали непараметрическими методами: U-тест Манна–Уитни, критерий Вилкоксона и метод ANOVA с поправкой Бонферрони [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Тромбоциты.** В течение всего периода наблюдения среднее количество кровяных пластинок в группах COVID– и COVID+ (рис. 1) находилось в диапазоне от  $290 \pm 35$  до  $319 \pm 54 \times 10^9/\text{л}$  и статистически значимо не различалось ( $p > 0,05$ ). У всех пациентов, независимо от вида терапии, динамика показателя была сходной: во время лечения изменений не отмечено ( $p > 0,05$ ); к 4 месяцам наблюдалось статистически значимое снижение количества тромбоцитов ( $p < 0,001$ ) до  $270 \pm 31$  —  $279 \pm 36 \times 10^9/\text{л}$  и сохранение на том же уровне до 1 года.

**Фибриноген.** Средняя концентрация фибриногена в крови пациентов COVID– находилась у верхнего предела нормы (2,0–3,9 г/л) от начала стационарного лечения и до 1 года после него (рис. 2). У пациентов COVID+ концентрация фибриногена снижалась и к 4 месяцам составляла  $4,05 \pm 0,84$  г/л ( $p < 0,001$ ) при традиционном лечении и  $2,07 \pm 0,36$  г/л ( $p < 0,001$ ) при андрогенной заместительной терапии. У пациентов COVID+, получавших андрогенную заместительную терапию, концентрация фибриногена в плазме крови к 1 году была на 1,74 г/л ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в группе COVID–. Среди пациентов, получавших традиционную терапию, концентрация фибриногена в группе COVID+ была на 0,64 г/л больше ( $p < 0,05$ ), чем в группе COVID–.

**D-димер.** У больных COVID– средний уровень данного показателя существенно не изменялся в ходе исследования; происходили изменения в диапазоне  $212 \pm 44$  —  $250 \pm 63$  нг/л (рис. 3). У пациентов COVID+ в момент начала лечения уровень D-димера составлял  $412 \pm 163$  —  $398 \pm 91$  нг/л. В ходе

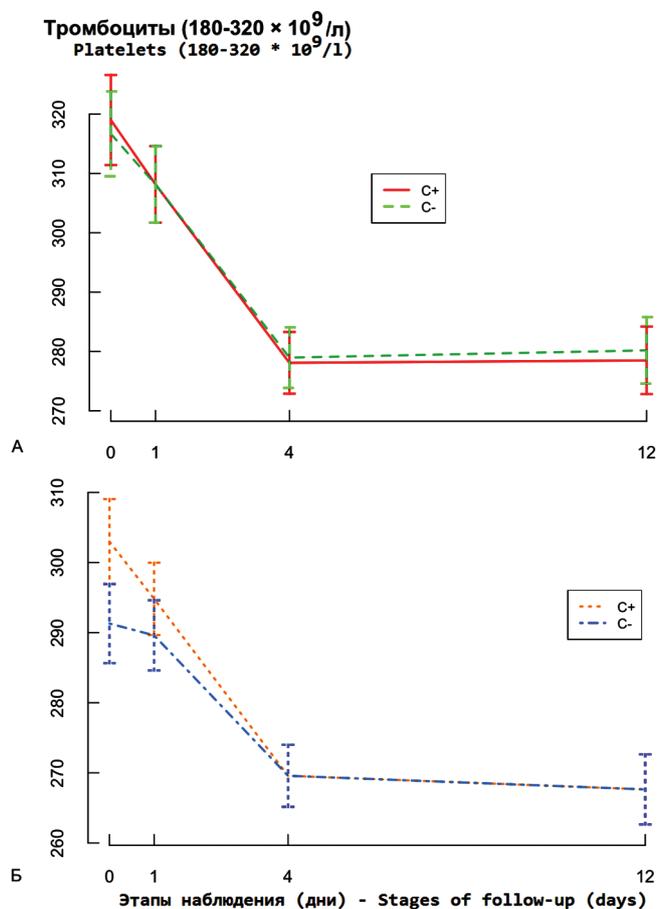


Рис. 1. Количество ( $\times 10^9/l$ ) тромбоцитов в крови больных, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (А) или андрогенную заместительную терапию (Б): С+ — с COVID-19; С- — без COVID-19. Этапы наблюдения: 0 — начало стационарного лечения; 1 — окончание стационарного лечения; 4 — через 4 месяца; 12 — через 12 месяцев. Представлены средние арифметические  $\pm$  среднеквадратическое отклонение

Fig. 1. Number ( $\times 10^9/l$ ) of platelets in the blood of patients who received traditional treatment (A) or androgen replacement therapy (B) for urolithiasis: C+ — with COVID-19; C- — without COVID-19. Stages of follow-up: 0 — at the beginning of treatment; 1 — at the time of hospital discharge; 4 — after 4 months; 12 — after 12 months. Mean  $\pm$  standard deviation are presented

традиционного лечения уровень практически не менялся, но через 4 месяца снижался до  $282 \pm 70$  нг/л ( $p < 0,001$ ), через 1 год — до  $231 \pm 26$  ( $p < 0,001$ ). В случае применения андрогенной заместительной терапии снижение уровня D-димера до 68 нг/л ( $p < 0,01$ ) происходило во время стационарного лечения. К 4 месяцам снижение достигало 124 нг/л ( $p < 0,001$ ), через 1 год показатель оставался на том же уровне.

**Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).** Среднее значение показателя АЧТВ в начале стационарного лечения находилось в пределах  $28,4 \pm 2,3$  —

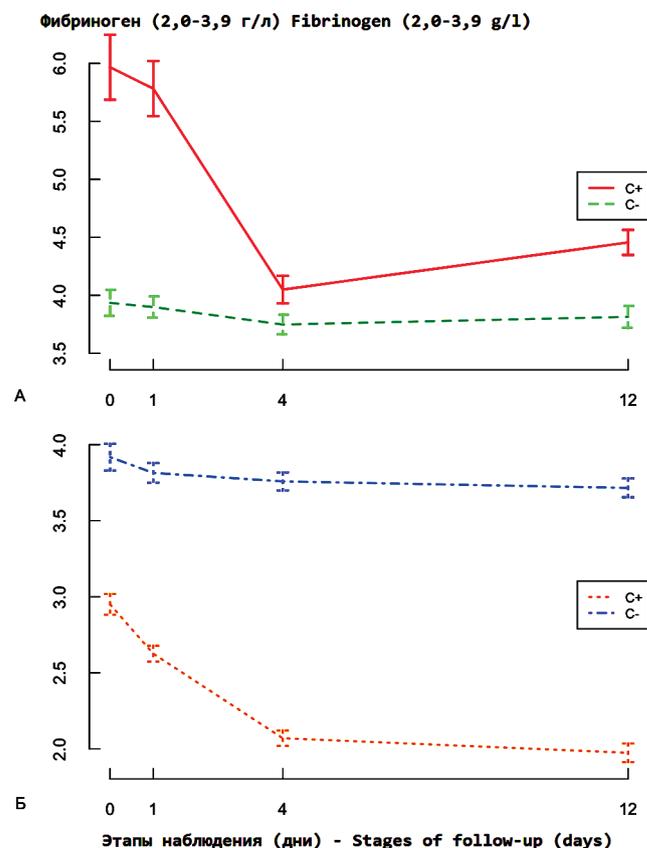


Рис. 2. Уровень фибриногена (г/л) в крови пациентов, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (А) или андрогенную заместительную терапию (Б): С+ — с COVID-19; С- — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1

Fig. 2. Fibrinogen levels (g/L) in the blood of patients treated for urolithiasis with conventional treatment (A) or androgen replacement therapy (B): C+ — with COVID-19; C- — without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1

$40,0 \pm 13,8$  с (рис. 4). В группе COVID- в ходе лечения показатель снижался на  $1,53-2,00$  с ( $p < 0,05$ ). Динамика АЧТВ у больных COVID+ зависела от примененного лечения. При андрогенной заместительной терапии сначала показатель возрастал на  $2,70$  с ( $p < 0,05$ ), затем снижался до исходного уровня. В группе традиционной терапии снижение отмечалось в течение 4 месяцев и составило  $8,2$  с ( $p < 0,05$ ). Позднее АЧТВ находилось на том же уровне. В целом (за исключением момента завершения стационарного лечения) АЧТВ у больных COVID+ было меньше, чем у больных COVID-, при андрогенной заместительной терапии и выше — при традиционной терапии.

**Международное нормализованное отношение (МНО).** В момент начала стационарного лечения средний показатель МНО колебался в диапазоне  $1,19 \pm 0,23$  —  $1,54 \pm 0,60$  (рис. 5). В ходе лечения больных COVID+ МНО оставалось на том же уровне или повышалось в группе, получавшей только традиционную терапию, и снижалось в группе, получавшей

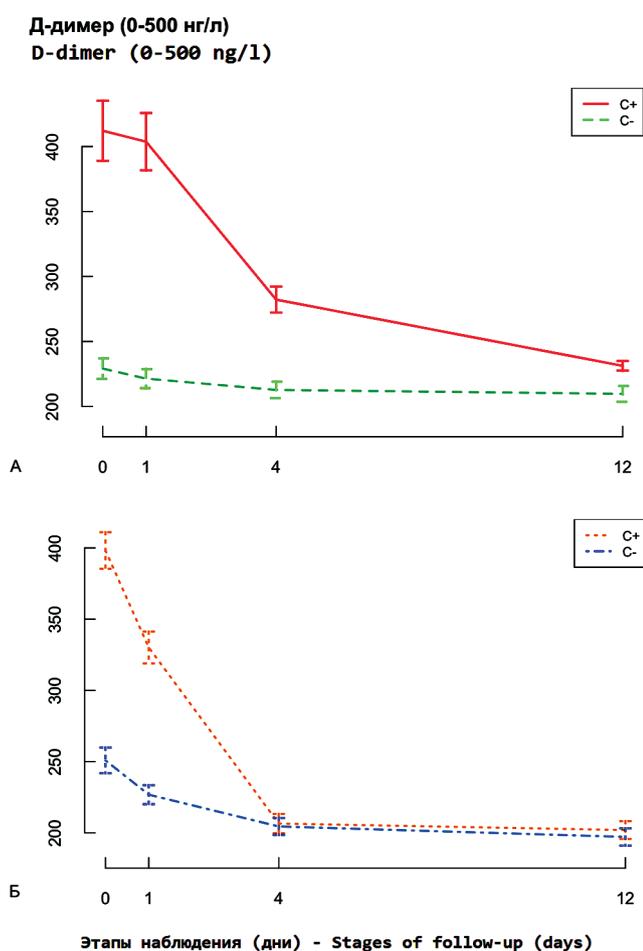


Рис. 3. Уровень D-димера (нг/л) в плазме крови больных, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (А) или андрогенную заместительную терапию (Б): С+ — с COVID-19; С- — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1

Fig. 3. D-dimer level (ng/L) in plasma of patients treated for urolithiasis with conventional treatment (A) or androgen replacement therapy (B): C+ — with COVID-19; C- — without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1

андрогенную заместительную терапию. К 4 месяцам МНО стабилизировалось в диапазоне  $1,13 \pm 0,39$  —  $1,21 \pm 0,17$ , к 1 году существенных изменений не происходило. К концу наблюдения показатель составлял  $1,07 \pm 0,23$  —  $1,19 \pm 0,47$  единицы. Различия между группами COVID+ и COVID- были статистически значимыми только в период лечения и к моменту выписки из стационара, что составляло  $0,23$ – $0,40$  единиц ( $p < 0,01$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

**Тромбоциты.** Количество тромбоцитов (см. рис. 1) в течение наблюдения находилось в границах нормы ( $180$ – $320 \times 10^9/\text{л}$ ) и претерпевало сходные изменения: снижение в

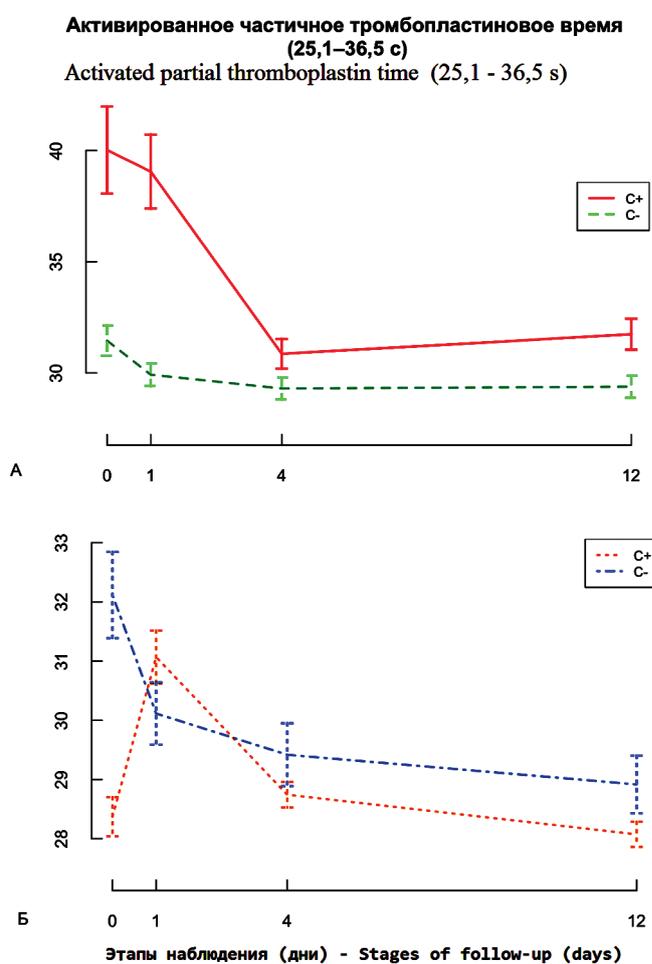
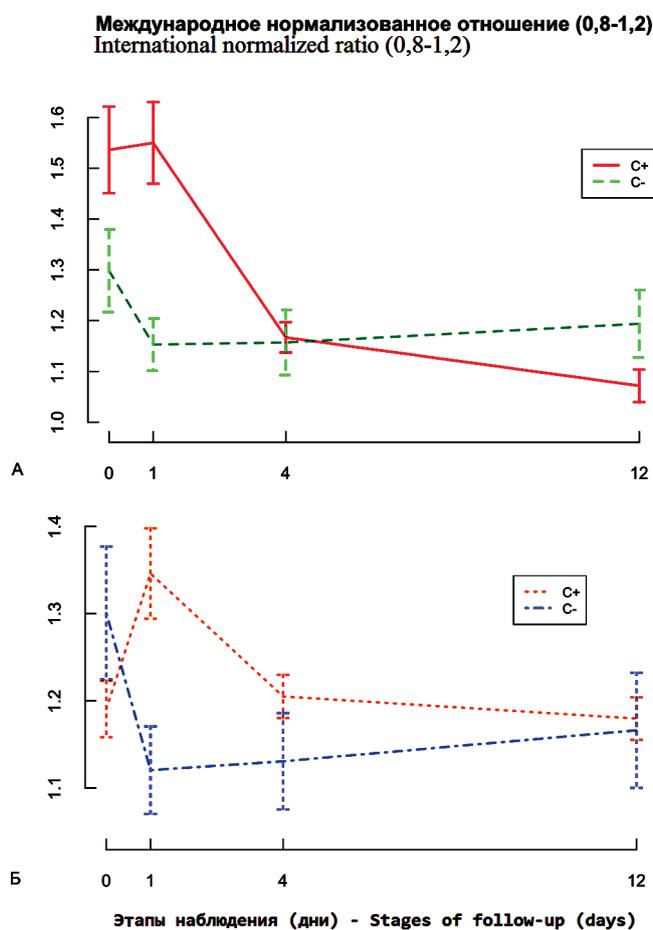


Рис. 4. Активированное частичное тромбопластиновое время (с), зарегистрированное у больных, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (А) или андрогенную заместительную терапию (Б): С+ — с COVID-19; С- — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1

Fig. 4. Activated partial thromboplastin time (c) recorded in patients receiving conventional treatment (A) or androgen replacement therapy (B) for urolithiasis: C+ —with COVID-19; C- — without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1

ходе лечения и к 4 месяцам, позднее — поддержание на том же уровне. Динамика показателя не была связана ни с типом лечения уролитиаза, ни с наличием или отсутствием инфекции COVID-19. Если судить по этому показателю, заболевание новой коронавирусной инфекцией не является противопоказанием для проведения лечения уролитиаза в целом и с использованием андрогенной заместительной терапии в частности.

**Фибриноген.** В процессе лечения и в первое время после выписки из стационара количество фибриногена (см. рис. 2) в крови пациентов COVID+ резко снижалось, и к 4 месяцам оно сравнялось с показателем в группе больных, не страдавших от новой коронавирусной инфекции. При различии



**Рис. 5.** Международное нормализованное отношение, зарегистрированное у больных, получавших по поводу уролитиаза традиционное лечение (А) или андрогенную заместительную терапию (Б): С+ — с COVID-19; С– — без COVID-19. Прочие обозначения те же, что и на рис. 1

**Fig. 5.** International normalized ratio recorded in patients treated for urolithiasis with conventional treatment (А) or androgen replacement therapy (Б): С+ — indicates with COVID-19; С– — indicates without COVID-19. Other designations are the same as in Fig. 1

исходных значений динамика показателя не была связана с типом лечения уролитиаза. Мы рассматриваем эти результаты как подтверждение того, что андрогенная заместительная терапия, применяемая как компонент лечения уролитиаза, не является препятствием для ослабления коагуляционных процессов у больных, страдающих одновременно инфекцией COVID-19.

**Д-димер.** Этот показатель фибринолиза (см. рис. 3) у всех больных находился в границах нормы (от 0 до 500 нг/л). В случае применения андрогенной заместительной терапии различие между группами COVID+ и COVID– нивелировалось к 4 месяцам, а в случае применения традиционной терапии оно исчезало только к 1 году. Мы полагаем, что ограничение коагуляции, применяемое при COVID-19, также не является

противопоказанием для андрогенной заместительной терапии в лечении уролитиаза.

**Активированное частичное тромбопластиновое время.** Нами зарегистрированы разнонаправленные изменения АЧТВ (см. рис. 4). Существенные различия между значениями этого показателя у больных COVID+ и COVID– отмечены в процессе лечения, но только у больных, получавших традиционную терапию.

**Международное нормализованное отношение.** У пациентов COVID+, получавших андрогенную заместительную терапию, в ходе лечения МНО повышалось на 0,16 ед. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об ограничении коагуляции (см. рис. 5). К 4 месяцам показатель не различался у больных, страдавших от коронавирусной инфекции и избежавших заражения ею. Мы рассматриваем эти данные как еще одно указание на то, что можно проводить одновременно лечение COVID-19-инфекции и уролитиаза, в том числе с использованием андрогенной заместительной терапии.

## ВЫВОД

У больных, страдающих от инфекции COVID-19 и одновременно получающих андрогенную заместительную терапию как часть лечения уролитиаза, достижимо стойкое ограничение коагуляционных процессов, и андрогенная заместительная терапия препятствием для этого не является. В будущем, в случае повторения пандемии, андрогенная заместительная терапия может быть применена в лечении уролитиаза.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Т. 2. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. EDN: XPTADZ.
2. Васильев А.Г., Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Современные аспекты этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. Педиатр. 2014;5(3):101–109. DOI: 10.17816/PED53101-109.
3. Статистический анализ данных, моделирование и исследование вероятностных закономерностей. Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2011.
4. Тагиров Н.С., Хайцев В., Назаров Т.Х., Гаджиев Н.К., Лихтшангоф А.З. Значение андрогенного дефицита в патогенезе уролитиаза: Экспериментальное и клиническое исследование. Клиническая патофизиология. 2016;2(1):107–112.
5. Тагиров Н.С. Оценка эффективности хирургического лечения мочекаменной болезни на фоне заместительной терапии препаратами тестостерона. Педиатр. 2019;10(2):46–54.
6. Тагиров Н.С. Патогенетическая коррекция метаболических нарушений и андрогенного дефицита в лечении больных уролитиазом (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб.; 2019.
7. Щербак С.Г., Сарана А.М., Анисенкова А.Ю., Воложанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(1):26–48. DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.52.003.
8. Abdel Raheem A., Alowidah I., Soliman M., Haresy M., Almozeni A., Althagafi S., Almousa M., Alturki M. Urolithiasis treatment options during COVID-19 pandemic: review of current recommendations and triage systems. Afr J Urol. 2020;26(1):75. DOI: 10.1186/s12301-020-00085-y.
9. Aboumohamed A., Gottlieb J., DeMasi M., Barry E., Sankin A., Watts K. Methodology for triage of urologic surgical cases in the setting of a pandemic. BMC Surg. 2022;21(1):116. DOI: 10.1186/s12893-021-01067-9.
10. Alebrahim-Dehkordi E., Soleiman-Dehkordi E., Saberianpour S., Hasanpour-Dehkordi A., Hasanpour Dehkordi A. Care and prevention during the COVID-19 pandemic quarantine: sedentary lifestyle and increased risk of kidney stones. Przegł Epidemiol. 2021;75(1):45–50. DOI: 10.32394/pe.75.04.
11. Anderson S., McNicholas D., Murphy C., Cheema I., McLornan L., Davis N., Quinlan M. The impact of COVID-19 on acute urinary stone presentations: a single-centre experience. Ir J Med Sci. 2022;191(1):45–49. DOI: 10.1007/s11845-021-02562-x.
12. Antonucci M., Recupero S.M., Marzio V. et al. The impact of COVID-19 outbreak on urolithiasis emergency department admissions, hospitalizations and clinical management in central Italy: a multicentric analysis. Actas Urol Esp (Engl Ed). 2020;44(9):611–616. DOI: 10.1016/j.acuro.2020.06.005. (In English, Spanish).
13. Chen G., Ren H. The development and application of a triage system for urolithiasis during COVID-19. World J Urol. 2022;40(2):577–583. DOI: 10.1007/s00345-021-03871-7.
14. Choi B.G., McLaughlin MA. Why men's hearts break: cardiovascular effects of sex steroids. Endocrinol Metab Clin North Am. 2007;36(2):365–377. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.03.011.
15. Gökce M.İ., Yin S., Sönmez M.G. et al. How does the COVID-19 pandemic affect the preoperative evaluation and anesthesia applied for urinary stones? EULIS eCORE-IAU multicenter collaborative cohort study. Urolithiasis. 2020;48(4):345–351. DOI: 10.1007/s00240-020-01193-8.
16. Gul M., Kaynar M., Yildiz M., Batur A.F., Akand M., Kilic O., Goktas S. The increased risk of complicated ureteral stones in the era of COVID-19 Pandemic. J Endourol. 2020;34(8):882–886. DOI: 10.1089/end.2020.0658.
17. Harke N.N., Radtke J.P., Hadaschik B.A. et al. To defer or not to defer? A German longitudinal multicentric assessment of clinical practice in urology during the COVID-19 pandemic. PLoS One. 2020;15(9):e0239027. DOI: 10.1371/journal.pone.0239027.
18. Karolczak K., Konieczna L., Kostka T., Witas P.J., Soltysik B., Baczek T., Watala C. Testosterone and dihydrotestosterone reduce platelet activation and reactivity in older men and women. Aging (Albany NY). 2018;10(5):902–929. DOI: 10.18632/aging.101438.
19. Nourian A., Uppaluri C., Chen M. et al. Comparison of management and outcomes of symptomatic urolithiasis during the COVID-19 pandemic to a comparative cohort. Urology. 2022;165:178–183. DOI: 10.1016/j.urology.2022.01.019.
20. Dehghani A., Shahisavandi M. et al. Pharmacotherapeutic approach toward urological medications and vaccination during COVID-19: a narrative review. Ther Adv Urol. 2021;13:17562872211046794. DOI: 10.1177/17562872211046794.
21. Valencia I., Lumpuy-Castillo J., Magalhaes G., Sánchez-Ferrer C.F., Lorenzo Ó., Peiró C. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2024;23(1):75. DOI: 10.1186/s12933-023-02097-8.
22. Winkler U.H. Effects of androgens on haemostasis. Maturitas. 1996;24(3):147–155. DOI: 10.1016/s0378-5122(96)82004-4.
23. Wong V.K.F., Bhojani N., Bird V. et al. Quality of life of urolithiasis patients during the COVID-19 pandemic: a multi-institutional cross-sectional study. J Endourol. 2022;36(6):798–806. DOI: 10.1089/end.2021.0298.
24. Zitzmann M., Junker R., Kamischke A., Nieschlag E. Contraceptive steroids influence the hemostatic activation state in healthy men. J Androl. 2002;23(4):503–511.

## REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. et al. Medical laboratory technologies. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. EDN: XPTADZ. (In Russian).
2. Vasiliev A.G., Tagirov N.S., Nazarov T.H., Madzhidov S.A., Ahmedov M.A. Modern aspects of the etiology and pathogenesis

- of urolithiasis. *Pediatr.* 2014;5(3):101–109. DOI: 10.17816/PED53101-109. (In Russian).
3. Statistical data analysis, modeling and study of probabilistic patterns. Novosibirsk: NSTU Publishing House; 2011. (In Russian).
  4. Tagirov N.S., Khaitsev V., Nazarov T.Kh., Gadzhiev N.K., Lichtshangof A.Z. The significance of androgen deficiency in the pathogenesis of urolithiasis: Experimental and clinical study. *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2016;2(1):107–112. (In Russian).
  5. Tagirov N.S. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment urolithiasis during testosterone replacement therapy. *Pediatr.* 2019;10(2):46–54. (In Russian).
  6. Tagirov N.S. Pathogenetic correction of metabolic disorders and androgen deficiency in the treatment of patients with urolithiasis (clinical experimental study). MD thesis. Saint-Petersburg; 2019. (In Russian).
  7. Shcherbak S.G., Sarana A.M., Anisenkova A.Yu., Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A. The effect of concomitant diseases on the severity of COVID-19. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2024;6(1):26–48. DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.52.003. (In Russian).
  8. Abdel Raheem A., Alowidah I., Soliman M., Haresy M., Almozeni A., Althagafi S., Almousa M., Alturki M. Urolithiasis treatment options during COVID-19 pandemic: review of current recommendations and triage systems. *Afr J Urol.* 2020;26(1):75. DOI: 10.1186/s12301-020-00085-y.
  9. Aboumohamed A., Gottlieb J., DeMasi M., Barry E., Sankin A., Watts K. Methodology for triage of urologic surgical cases in the setting of a pandemic. *BMC Surg.* 2022;21(1):116. DOI: 10.1186/s12893-021-01067-9.
  10. Aleebrahim-Dehkordi E., Soleiman-Dehkordi E., Saberianpour S., Hasanpour-Dehkordi A., Hasanpour Dehkordi A. Care and prevention during the COVID-19 pandemic quarantine: sedentary lifestyle and increased risk of kidney stones. *Przegl Epidemiol.* 2021;75(1):45–50. DOI: 10.32394/pe.75.04.
  11. Anderson S., McNicholas D., Murphy C., Cheema I., McLornan L., Davis N., Quinlan M. The impact of COVID-19 on acute urinary stone presentations: a single-centre experience. *Ir J Med Sci.* 2022;191(1):45–49. DOI: 10.1007/s11845-021-02562-x.
  12. Antonucci M., Recupero S.M., Marzio V. et al. The impact of COVID-19 outbreak on urolithiasis emergency department admissions, hospitalizations and clinical management in central Italy: a multicentric analysis. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2020;44(9):611–616. DOI: 10.1016/j.acuro.2020.06.005. (In English, Spanish).
  13. Chen G., Ren H. The development and application of a triage system for urolithiasis during COVID-19. *World J Urol.* 2022;40(2):577–583. DOI: 10.1007/s00345-021-03871-7.
  14. Choi B.G., McLaughlin MA. Why men's hearts break: cardiovascular effects of sex steroids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(2):365–377. DOI: 10.1016/j.ecl.2007.03.011.
  15. Gökce M.İ., Yin S., Sönmez M.G. et al. How does the COVID-19 pandemic affect the preoperative evaluation and anesthesia applied for urinary stones? EULIS eCORE-IAU multicenter collaborative cohort study. *Urolithiasis.* 2020;48(4):345–351. DOI: 10.1007/s00240-020-01193-8.
  16. Gul M., Kaynar M., Yildiz M., Batur A.F., Akand M., Kilic O., Goktas S. The increased risk of complicated ureteral stones in the era of COVID-19 Pandemic. *J Endourol.* 2020;34(8):882–886. DOI: 10.1089/end.2020.0658.
  17. Harke N.N., Radtke J.P., Hadaschik B.A. et al. To defer or not to defer? A German longitudinal multicentric assessment of clinical practice in urology during the COVID-19 pandemic. *PLoS One.* 2020;15(9):e0239027. DOI: 10.1371/journal.pone.0239027.
  18. Karolczak K., Konieczna L., Kostka T., Witas P.J., Soltysik B., Baczek T., Watala C. Testosterone and dihydrotestosterone reduce platelet activation and reactivity in older men and women. *Aging (Albany NY).* 2018;10(5):902–929. DOI: 10.18632/aging.101438.
  19. Nourian A., Uppaluri C., Chen M. et al. Comparison of management and outcomes of symptomatic urolithiasis during the COVID-19 pandemic to a comparative cohort. *Urology.* 2022;165:178–183. DOI: 10.1016/j.urology.2022.01.019.
  20. Dehghani A., Shahisavandi M. et al. Pharmacotherapeutic approach toward urological medications and vaccination during COVID-19: a narrative review. *Ther Adv Urol.* 2021;13:17562872211046794. DOI: 10.1177/17562872211046794.
  21. Valencia I., Lumpuy-Castillo J., Magalhaes G., Sánchez-Ferrer C.F., Lorenzo Ó., Peiró C. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):75. DOI: 10.1186/s12933-023-02097-8.
  22. Winkler U.H. Effects of androgens on haemostasis. *Maturitas.* 1996;24(3):147–155. DOI: 10.1016/s0378-5122(96)82004-4.
  23. Wong V.K.F., Bhojani N., Bird V. et al. Quality of life of urolithiasis patients during the COVID-19 pandemic: a multi-institutional cross-sectional study. *J Endourol.* 2022;36(6):798–806. DOI: 10.1089/end.2021.0298.
  24. Zitzmann M., Junker R., Kamischke A., Nieschlag E. Contraceptive steroids influence the hemostatic activation state in healthy men. *J Androl.* 2002;23(4):503–511.

DOI: 10.56871/RBR.2024.96.65.005

УДК 577.151+612.015.1+612.4+618.2+612.313.3-07

## ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ И ТРАНСАМИНАЗ В СЛЮНЕ И КОПРОФИЛЬТРАТЕ У ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ БЕРЕМЕННОСТИ

© Елена Витальевна Колодкина<sup>1, 2</sup>, Сергей Александрович Лытаев<sup>1</sup>, Михаил Михайлович Галагудза<sup>3, 4</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2<sup>3</sup> Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контактная информация:** Елена Витальевна Колодкина — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии СПбГПМУ; доцент кафедры патологической физиологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова.  
E-mail: 922-666-2045@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6304-8680> SPIN: 9082-3341

**Для цитирования:** Колодкина Е.В., Лытаев С.А., Галагудза М.М. Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в слюне и копрофильtrate у женщин в процессе беременности // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 35–41.  
DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.96.65.005>

Поступила: 19.06.2024

Одобрена: 02.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме. Введение.** Изучались особенности ферментов и трансаминаз в слюне и копрофильtrate в системе «Мать–плацента–плод» у женщин по триместрам беременности и в послеродовой период. **Цель исследования** — изучить ферментный профиль биологических жидкостей при беременности, установить связь между содержанием ферментов в крови, выделением их в составе экскретов и рекретов с активностью трансаминаз в соответствующих субстратах. **Материалы и методы.** Материал для исследования брался у небеременных и беременных женщин. Изучалась динамика изменения активности гидролаз в биологических жидкостях. **Результаты.** Показано участие рекреторного и экскреторного путей выделения ферментов из крови и организма при беременности, обособлено участие слюнных желез в рекреции гидролаз в ферментном гомеостазе. **Выводы.** В гомеостазировании гидролаз не исключено участие трансаминаз и щелочной фосфатазы, что доказывается ферментным профилем биожидкостей при беременности.

**Ключевые слова:** ферменты, инкреция, рекреция, экскреция, беременность, саливадиагностика

## INDICATORS OF THE ACTIVITY OF DIGESTIVE ENZYMES AND TRANSAMINASES IN SALIVA AND COPROFILTRATE IN WOMEN DURING PREGNANCY

© Elena V. Kolodkina<sup>1, 2</sup>, Sergey A. Lytaev<sup>1</sup>, Michael M. Galagudza<sup>3, 4</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation<sup>4</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russia

**Contact information:** Elena V. Kolodkina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Physiology SPbSPMU, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology IMO Almazov National Medical Research Centre.  
E-mail: 922-666-2045@mail.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6304-8680> SPIN: 9082-3341

**For citation:** Kolodkina EV, Lytaev SA, Galagudza MM. Indicators of the activity of digestive enzymes and transaminases in saliva and coprofiltrate in women during pregnancy. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):35–41. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.96.65.005>

Received: 19.06.2024

Revised: 02.08.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract. Introduction.** The characteristics of enzymes and transaminases in saliva and coprofiltrate in the “Mother–placenta–fetus” system in women were studied by trimester of pregnancy and in the postpartum period. **The purpose of the work** — to study the enzyme profile of biological fluids during pregnancy, to establish a relationship between the content of enzymes in the blood, their excretion in the composition of excreted and recreted with the activity of transaminases in the corresponding substrates. **Materials and methods.** The material for the study was taken from non-pregnant and pregnant women. The dynamics of changes in the activity of hydrolases in biological fluids was studied. **Results.** The participation of secretory and excretory pathways of enzyme excretion from the blood and body during pregnancy has been shown, the participation of salivary glands in the recreation of hydrolases in enzyme homeostasis has been isolated. **Conclusions.** The participation of transaminases and alkaline phosphatase in the homeostasis of hydrolases is not excluded, which is proved by the enzyme profile of biofluids during pregnancy.

**Keywords:** enzymes, incretion; recreation, excretion, pregnancy, salivadiagnostics

## ВВЕДЕНИЕ

Инкреотируемые пищеварительными железами ферменты безвозвратно экскретируются из организма в составе мочи, пота и фекалий, а также выделяются из крови посредством рекреции с последующим их участием в полиферментном обеспечении секретов, поступающих в полость желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2–4, 8, 9, 11]. Особая роль отводится инкреотируемым ферментам, гомеостаз которых динамично поддерживается при различных функциональных состояниях организма, одним из которых является беременность [19]. При беременности устанавливаются метаболические связи материнского организма и растущего плода, активно поглощающего аминокислоты для синтеза белка. Плод поглощает с околоплодными водами нутриенты, гидролизующиеся до мономеров в ЖКТ развивающегося организма ферментами, рекретируемыми в аквафетальную среду (аутолитическое пищеварение) [1, 15, 16].

Ранее были изучены процессы экскреции и рекреции таких ферментов, как пепсиноген, амилаза, липаза и щелочная фосфатаза посредством измерения их концентрации/активности в моче и фекалиях (копрофильtrate), а также выделение их слюнными железами [5, 6, 10].

Параллельно с гидролазами проводилось исследование трансаминаз в тех же биологических жидкостях.

Выделение гидролаз (пепсиногена, амилазы, липазы) с экскретами или в составе рекретов сопрягается с трансаминазной и щелочно-фосфатазной активностями, поставляющими энергию для транслокационных процессов и пиноцитоза (транскитоза) [14].

Холестаз, деструктивные процессы в гепатоцитах или напряженность желчеобразовательной функции специфически изменяют активность трансаминаз и щелочной фосфатазы [14].

Коэффициент де Ритиса (аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза (АСТ/АЛТ)) отражает центральный или периферический типы сдвигов метаболизма, а щелочная фосфатаза служит показателем метаболических процессов, в частности изменения уровня глюкозы [12].

Энзимологические изменения в крови отражают и диагностический, и особенно метаболический смысл, а в целом

характеризуют биохимический статус организма. Щелочная фосфатаза ответственна за выход глюкозы из клеток и за формирование пула фосфатов. Она является маркером онтогенетической зрелости и регулятором трансмембранных потоков [14, 20].

АСТ и АЛТ являются устойчивыми индикаторами и находятся в жесткой метаболической зависимости, формируя коэффициент де Ритиса, который интегративно связывает обмен белков и характеризует общий белок крови [12–14].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — изучить ферментный профиль биологических жидкостей при беременности, установить связь между содержанием ферментов в крови, выделением их в составе экскретов и рекретов с активностью трансаминаз в соответствующих субстратах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал для исследования брался у небеременных (n=45) — контроль и беременных (n=86) женщин — рожениц с родами в срок.

Изучалось содержание и активность пепсиногена, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы и трансаминаз (АСТ, АЛТ) в биожидкостях (кровь, слюна, моча и копрофильтрат) у небеременных и беременных женщин по триместрам беременности и в послеродовой период. Вычислялся коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ).

Определение общей протеолитической активности проводилось при низких значениях pH 1,5–2,0 спектрофотометрическим (тирозиновым) методом Кунитца–Нортропа в модификации, амилитической — амилотластическим методом по Каравею, щелочно-фосфатазной — стандартным методом константного времени с использованием биотестов фирмы LaHEMA diagnosticum (Чехия), липолитической — унифицированным методом с использованием в качестве субстрата оливкового масла [13]. Трансаминазная активность (АСТ, АЛТ) определялась колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом по Райтману, Френкелю [21].



Статистическая обработка результатов производилась с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2003, программ SPSS 11.0 и Primer of biostatistics 4.03.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У небеременных женщин амилазная активность сыворотки крови составляла  $13,5 \pm 0,8$  ед/мл, которая у беременных женщин в I триместре оставалась почти такой же, тогда как во II, и особенно в III триместре она существенно повышалась — в 2 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой и I триместром беременности. В послеродовой период активность фермента снижалась, не достигая показателей небеременных (табл. 1).

Выделение амилазы в составе мочи у контрольной группы было выше ( $64,1 \pm 1,6$  ед/мл), чем у беременных в I три-

местре. После родов отмечалось снижение активности амилазы в моче (в 1,5 раза;  $p < 0,001$ ).

Синтез амилазы слюнными железами имел тенденцию к повышению от контрольных показателей и от начала до конца беременности (табл. 2).

В послеродовой период активность амилазы снижалась, не доходя до величин у небеременных женщин.

Копрофильтрат (разведение фекалий 1:4) обладал несколько большей активностью, чем амилаза сыворотки крови, который при беременности приобретал большую амилазную активность, составляя в конце беременности величины, в 2 раза превосходящие контроль, а после родов показатели сравнивались с таковыми у небеременных женщин (табл. 2).

Что касается липолизической активности сыворотки крови, то кроме I триместра беременности, наблюдается ее рост

Таблица 1

**Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в крови и моче у лиц контрольной группы и беременных женщин, родивших в срок, по триместрам беременности и после родов**

Table 1

**Indicators of the activity of digestive enzymes and transaminases in blood and urine in the control group and pregnant women who gave birth on time, during trimesters of pregnancy and after childbirth**

| Показатели / Indicators                                      | Контрольная группа / Control group (n=45) | Беременные со срочными родами / Pregnant women with an urgent delivery (n=86) |                            |                              |                                  |
|--|---|---|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
|  |   | I триместр / I trimester  | II триместр / II trimester | III триместр / III trimester | После родов / After giving birth |
| Кровь / Blood  |   |   |                            |                              |                                  |
| Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)                         | $13,5 \pm 0,8$                            | $11,3 \pm 1,1$  | $18,2 \pm 1,7^{**}$        | $25,0 \pm 1,3^*$             | $17,8 \pm 0,8^{**}$              |
| Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)         | $58,1 \pm 1,1$                            | $44,2 \pm 3,3^{**}$   | $53,8 \pm 4,1^{**}$        | $48,2 \pm 2,6^{**}$          | $44,4 \pm 1,8^{**}$              |
| Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)                           | $18,1 \pm 0,7$                            | $15,8 \pm 1,5^{**}$   | $21,4 \pm 1,6^{**}$        | $32,1 \pm 1,8^*$             | $21,3 \pm 1,7^{**}$              |
| Щелочная фосфатаза (ед/мл) / Alkaline phosphatase (units/ml) | $722,1 \pm 50,6$                          | $1015,6 \pm 102,2^{**}$   | $1200,1 \pm 114,2^*$       | $1287,8 \pm 102,3^{**}$      | $855,6 \pm 67,4$                 |
| АСТ (ед/мл) / AST (units/ml)                                 | $11,1 \pm 1,2$                            | $12,1 \pm 1,2$  | $14,3 \pm 1,2^{**}$        | $18,5 \pm 1,3^*$             | $14,0 \pm 1,2$                   |
| АЛТ (ед/мл) / ALT (units/ml)                                 | $8,8 \pm 0,7$                             | $13,7 \pm 1,1^{**}$   | $15,9 \pm 1,3^{**}$        | $20,5 \pm 1,7^*$             | $14,5 \pm 1,2^{**}$              |
| АСТ/АЛТ / AST/ALT  | $1,26 \pm 0,04$                           | $0,88 \pm 0,01^{**}$  | $0,89 \pm 0,01^{**}$       | $0,90 \pm 0,01^{**}$         | $0,96 \pm 0,02^{**}$             |
| Моча / Urine   |   |   |                            |                              |                                  |
| Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)                         | $64,1 \pm 1,6$                            | $42,2 \pm 0,8^*$  | $50,6 \pm 1,4^*$           | $67,2 \pm 2,1$               | $41,2 \pm 0,9^*$                 |
| Пепсиноген (тир. ед/мл) / Pepsinogen (tyr. units/ml)         | $4520,3 \pm 212,0$                        | $5200,8 \pm 186,1^{**}$   | $7800,1 \pm 204,1^*$       | $9650,1 \pm 211,5^*$         | $3698,5 \pm 146,7^{**}$          |
| Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)                           | $20,6 \pm 0,8$                            | $24,4 \pm 0,4^{**}$   | $35,2 \pm 1,6^*$           | $41,2 \pm 1,9^*$             | $27,5 \pm 0,5$                   |
| Щелочная фосфатаза (ед/мл) / Alkaline phosphatase (units/ml) | $428,6 \pm 18,1$                          | $320,1 \pm 16,7^{**}$   | $480,7 \pm 20,6$           | $410,9 \pm 19,1$             | $240,4 \pm 16,2^{**}$            |
| АСТ (ед/мл) / AST (units/ml)                                 | $5,7 \pm 0,7$                             | $4,3 \pm 0,3^*$   | $4,5 \pm 0,3^*$            | $5,1 \pm 0,4$                | $4,7 \pm 0,3^{**}$               |
| АЛТ (ед/мл) / ALT (units/ml)                                 | $5,1 \pm 0,6$                             | $4,8 \pm 0,3^{**}$  | $5,2 \pm 0,4$              | $5,3 \pm 0,4$                | $4,8 \pm 0,3^{**}$               |
| АСТ/АЛТ / AST/ALT  | $1,1 \pm 0,03$                            | $0,89 \pm 0,01^{**}$  | $0,86 \pm 0,01^{**}$       | $0,96 \pm 0,02$              | $0,98 \pm 0,02$                  |

**Примечание:** достоверность различий с показателями контрольной группы: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,05$ .

**Note:** significance of differences with the indicators of the control group: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,05$ .

Таблица 2

Показатели активности пищеварительных ферментов и трансаминаз в слюне и копрофильtrate у лиц контрольной группы и беременных женщин, родивших в срок, по триместрам беременности и после родов

Table 2

Indicators of the activity of digestive enzymes and transaminases in saliva and coprofiltrate in the control group and pregnant women who gave birth on time, during trimesters of pregnancy and after childbirth

| Показатели /<br>Indicators                                      | Контрольная группа /<br>Control group (n=45) | Беременные со срочными родами /<br>Pregnant women with an urgent delivery (n=86) |                               |                                 |                                     |
|---|--|--|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
|   |  | I триместр /<br>I trimester  | II триместр /<br>II trimester | III триместр /<br>III trimester | После родов /<br>After giving birth |
| Слюна / Saliva  |  |  |                               |                                 |                                     |
| Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)                            | 2385,3±264,7                                 | 2506,2±285,1   | 3515,1±440,8**                | 4781,6±423,8*                   | 3109,0±294,2**                      |
| Пепсиноген (тир. ед/мл) /<br>Pepsinogen (tyr. units/ml)         | 1520,9±247,6                                 | 1208,6±296,2**   | 1807,0±215,6                  | 2612,9±218,1*                   | 1463,3±221,6                        |
| Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)                              | 64,8±7,0                                     | 78,1±15,2**  | 90,3±8,4*                     | 121,1±11,6*                     | 70,9±5,4                            |
| Щелочная фосфатаза (ед/мл) /<br>Alkaline phosphatase (units/ml) | 215,6±22,3                                   | 722,0±38,3*  | 518,2±45,4*                   | 361,8±30,2                      | 475,3±31,6**                        |
| АСТ (ед/мл) / AST (units/ml)                                    | 8,1±1,1                                      | 7,2±0,6**  | 8,6±0,6                       | 14,0±1,2*                       | 12,5±1,0*                           |
| АЛТ (ед/мл) / (ALT) (units/ml)                                  | 6,4±0,8                                      | 6,6±0,5  | 10,4±0,8*                     | 13,1±1,1*                       | 11,2 ± 0,9*                         |
| АСТ/АЛТ / AST/ALT   | 1,26±0,04                                    | 1,09±0,03  | 0,83±0,01**                   | 1,07±0,03**                     | 1,12±0,03                           |
| Копрофильtrate / Coprofiltrate                                  |  |  |                               |                                 |                                     |
| Амилаза (ед/мл) / Amylase (units/ml)                            | 19,5±0,8                                     | 21,6±1,5   | 30,2±2,2**                    | 44,4±3,9*                       | 18,3±0,9                            |
| Пепсиноген (тир. ед/мл) /<br>Pepsinogen (tyr. units/ml)         | 442,2±20,5                                   | 410,2±16,1   | 270,8±20,4**                  | 153,8±10,9*                     | 315,3±16,8**                        |
| Липаза (ед/мл) / Lipase (units/ml)                              | 320,8±12,6                                   | 420,3±16,0**   | 390,4±15,5                    | 344,4±17,2                      | 324,3±13,6                          |
| Щелочная фосфатаза (ед/мл) /<br>Alkaline phosphatase (units/ml) | 6220,4±248,0                                 | 5740,2±218,7   | 3483,1±113,2**                | 2236,6±158,6*                   | 3229,2±122,1**                      |
| АСТ (ед/мл) / AST (units/ml)                                    | 4,2±0,3                                      | 9,6±0,8*   | 9,8±0,8*                      | 10,7±0,8*                       | 8,6±0,6**                           |
| АЛТ (ед/мл) / (ALT) (units/ml)                                  | 4,2±0,3                                      | 9,4±0,7*   | 9,4±0,6*                      | 10,7±0,8*                       | 8,5±0,6**                           |
| АСТ/АЛТ / AST/ALT   | 1,0±0,02                                     | 1,02±0,02  | 1,04±0,02                     | 1,0±0,02                        | 1,01±0,02                           |

**Примечание:** достоверность различий с показателями контрольной группы: \* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,05$ .

**Note:** significance of differences with the indicators of the control group: \* —  $p < 0.001$ ; \*\* —  $p < 0.05$ .

во II и в III триместре, а после родов она уменьшается почти до показателей контрольной группы. От триместра к триместру выделение липазы с мочой и слюной увеличивается, оставаясь выше контроля и после родов. В копрофильtrate липолитическая активность растет в I триместре и остается повышенной в последующие сроки беременности.

В отношении щелочной фосфатазы наблюдается высокий уровень фермента в крови во II, III триместре беременности и в послеродовой период. Отмечено увеличение выделения фермента в составе мочи в I и во II триместрах, а в последующем его концентрация снижается, оставаясь после родов ниже контрольных показателей. Повысившись в I триместре, щелочно-фосфатазная активность слюны сохраняется высокой по сравнению с данными у небеременных женщин. Будучи высокой в контрольной группе, активность фермента в копрофильtrate снижается на протяжении беременности

почти в 3 раза ( $p < 0,001$ ), удерживая энергетический резерв для развития беременности.

В сыворотке крови в процессе беременности наблюдается увеличение как АСТ, так и АЛТ по сравнению с контрольной группой. Однако коэффициент де Ритиса (показатель адаптации метаболических потоков), равный в контроле  $1,26 \pm 0,04$ , становится меньше единицы за счет большего увеличения АЛТ, который включается в глюкозо-аланиновый шунт и катаболизм, тогда как АСТ выступает в качестве интегратора метаболизма, индикатора перекисного окисления липидов в механизме цитолиза.

В моче трансаминазная активность не столь велика и уменьшается при беременности по АСТ во всех триместрах, а АЛТ — в I триместре. Коэффициент де Ритиса изменяется соответственно показателю в крови.

В слюне контрольной группы содержание АСТ и АЛТ почти равно таковому в крови, т.е. трансаминазная активность

в этих жидкостях наибольшая. При беременности в I триместр в слюне она снижается, во II и III триместрах активность АСТ повышается, а АЛТ остается сниженной во II и увеличивается в III триместре. Соответственно, меняется соотношение АСТ/АЛТ, которое больше единицы.

Если в копрофильtrate у небеременных активность трансаминаз минимальная ( $4,2 \pm 0,3$  ед/мл), то при беременности она увеличивается более чем в 2 раза по АСТ ( $p < 0,001$ ) и в 1,8–1,9 раза по АЛТ ( $p < 0,05$ ). Коэффициент де Ритиса по копрофильtrate при беременности выше единицы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о повышении амилолитической активности сыворотки крови, слюны и копрофильtrата на протяжении беременности. Более того, амилолитическая активность исследованных биологических сред оставалась выше показателей контрольной группы в послеродовом периоде. По выделению амилазы со слюной можно судить о динамике развития беременности, что применяется в настоящее время при саливадиагностике [7, 9, 10, 13, 17–19, 21].

Иная динамика отмечалась по отношению к амилазе в составе мочи: у контрольной группы показатель был выше, чем у беременных в I триместре. При этом после родов активность амилазы в моче снижалась.

В процессе беременности протеолитическая активность сыворотки крови и копрофильtrата снижалась и оставалась на низком уровне в послеродовом периоде. Пепсиноген плазмы крови отражает обмен аминокислот и их анаболизм [5]. В контрольной группе его величина соответствовала среднестатистическим показателям литературных данных [8].

Судьба плазмопепсиногена зависит от выделения пепсиногена с мочой, которое повышается от триместра к триместру и резко снижается после родов. Кроме того, слюна во II и III триместре беременности обладала большей протеолитической активностью, чем у контрольной группы. Ее показатели понижаются в послеродовый период, что соответствует динамике белокпродуцирующей функции в системе «мать–плод» [8, 10].

Разнонаправленные изменения на протяжении беременности у исследуемых женщин имели данные по показателям щелочной фосфатазы. В сыворотке крови и моче наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы к концу беременности по сравнению с показателями у небеременных женщин. В то же время в слюне наибольшие значения фермента выявлены в I триместре беременности с последующим его снижением в послеродовый период. Щелочно-фосфатазная активность копрофильtrата на протяжении всей беременности оставалась ниже показателей небеременных женщин.

Щелочная фосфатаза занимает промежуточное значение в классификации ферментов между гидролазами и трансаминазами [13]. Ее гидролитическая активность в крови имеет множественные источники (кишечник, поджелу-

дочная железа, печень, костная ткань, фаллопиевы трубы). Этим же продиктована ее полифункциональность, а именно участие в транспортной, регуляторной, интегрирующей системах [5]. Щелочная фосфатаза отражает включение ее в процесс беременности, особенно в I триместр, в связи с транспортом веществ-метаболитов при становлении системы «мать–плод».

Во всех исследуемых биологических жидкостях нами констатируется наличие трансаминаз у женщин во всех триместрах беременности с наибольшими изменениями в сыворотке крови и копрофильtrate. В качестве иллюстрации этого феномена приведены данные о соотношениях содержания ферментов в крови, слюне, моче и копрофильtrate при беременности.

## ВЫВОДЫ

1. При беременности наблюдается повышение активности амилазы сыворотки крови, слюны и копрофильtrата с сохранением уровня показателей выше контрольной группы в послеродовый период.

2. Иная динамика отмечается в отношении протеолитической активности сыворотки крови и копрофильtrата с наименьшими значениями в конце беременности.

3. Щелочно-фосфатазная активность имеет разнонаправленные изменения от I к III триместру беременности с наибольшими изменениями показателей фермента в слюне.

4. У беременных женщин выявлена трансаминазная активность сыворотки крови, слюны, мочи и копрофильtrата с преобладанием уровня ферментов в сыворотке крови и копрофильtrate.

5. Полученные результаты свидетельствуют о наличии путей гомеостазирования гидролаз за счет рекреторного и экскреторного выделения их из крови слюнными железами, кишечником и почками.

6. Данные о выделении ферментов в составе слюны могут стать основанием для применения саливадиагностики как неинвазивного метода исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский И.А., Немец М.П. О смене типов питания и пищеварения в онтогенезе. *Успехи физиологических наук.* 2006;1:109–129.
2. Вохмянина Т.Г. Особенности гомеостазирования ферментов пищеварительных желез у людей пожилого возраста с алкогольной зависимостью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киров; 2006.
3. Вохмянина Т.Г., Мамедова Е.А., Камакин Н.Ф. Роль печени в ферментном гомеостазировании у пожилых людей с алкогольной зависимостью и без нее. *Экология человека.* 2007;1:44–49.
4. Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И. Руководство по перинатологии. Т. 1. 6-е изд. СПб.: Информ-Навигатор; 2019.
5. Камакин Н.Ф. Пути гомеостатирования в крови инкретируемых пищеварительными железами гидролаз, их анаболическая и регуляторная роль: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 1985.
6. Колодкина Е.В. Гомеостаз пищеварительных ферментов и активность трансаминаз, их содержание в ликворе у детей (клинико-физиологическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск; 2000.
7. Комаров Л.Г., Алексеева О.П. Саливалогия. Нижний Новгород: НГМА; 2016.
8. Коротко Г.Ф. Рекреция ферментов и гормонов экзокринными железами. *Успехи физиологических наук.* 2018;34;(2):21–32.
9. Коротко Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М.: Академия Естествознания; 2015.
10. Коротко Г.Ф., Готовцева Л.П., Еричев И.В. Рекреторная деятельность слюнных желез в неинвазивной гормон- и ферментодиагностике. *Вестник интенсивной терапии.* 2015;5:225–229.
11. Коротко Г.Ф., Кадиров Ш.К. Роль слюнных желез в обеспечении относительного постоянства гидролитической активности крови. *Физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2014;80(8):108–117.
12. Лытаев С.А., Чудаков А.Ю., Скребцова Н.В., Гайворонская В.В. Медицинская субъектология в педиатрии: учебно-методическое

пособие. СПб.: Медицинский институт Академии социальных технологий; 2019.

13. Меньшиков В.В., Лукичева Т.И. Проблемы неинвазивной диагностики в клинической лаборатории: материалы исследования и методы. М.; 2016.
14. Рослый И.М., Абрамов С.В., Акуленко Л.В. Принципы анализа ферментемии: учебное пособие по курсу клинической биохимии. М.: МГМСУ; 2017.
15. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. СПб.: Наука; 1991.
16. Godfrey K.M., Barker D.J.P. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2010;71(5):1344–1352.
17. Hofman L.F. Human Saliva as a Diagnostic Specimen. *Am Soc Nutr Sciences.* 2017;131(2):1621–1625.
18. Kaufman E., Lamster I.B. The diagnostic applications of saliva — a review. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2016;13(2):197–212.
19. King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2018;71(5):1218–1225.
20. Lytaev S.A. Modern neurophysiological research of the human brain in clinic and psychophysiology. *Lecture Notes in Computer Science.* 2021;12940:231–241.
21. Streckfus C.F., Bigler L.R. Saliva as a diagnostic fluid. *Salivary Glands and Saliva. Oral Diseases.* 2012;8(1):69–76.

## REFERENCES

1. Arshavskiy I.A., Nemets M.P. About changing types of nutrition and digestion in ontogenesis. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2006;1:109–129. (In Russian).
2. Vokhmyanina T.G. Features of homeostasis of digestive gland enzymes in elderly people with alcohol addiction. PhD thesis. Kirov; 2006. (In Russian).
3. Vokhmyanina T.G., Mamedova E.A., Kamakin N.F. The role of the liver in enzyme homeostasis in elderly people with and without alcohol addiction. *Ekologiya cheloveka.* 2007;1:44–49. (In Russian).
4. Ivanov D.O., Avrel'kina E.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleshina E.I. *Perinatology Manual. Vol. 1. 6th ed. SPb.: Inform-Navigator; 2019. (In Russian).*
5. Kamakin N.F. Ways of homeostatization of hydrolases secreted by digestive glands in the blood, their anabolic and regulatory role. MD thesis. Tomsk; 1985. (In Russian).
6. Kolodkina E.V. Homeostasis of digestive enzymes and transaminase activity, their content in the children's cerebrospinal fluid (clinical and physiological study). PhD thesis. Arkhangel'sk; 2000. (In Russian).
7. Komarov L.G., Alekseeva O.P. *Salivalogy. Nizhniy Novgorod: NGMA; 2016. (In Russian).*
8. Korot'ko G.F. Recreation of enzymes and hormones by exocrine glands. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2018;34;(2):21–32. (In Russian).
9. Korot'ko G.F. *Salivary gland secretion and salivadiagnostics elements. M.: Akademiya Estestvoznaniya; 2015. (In Russian).*
10. Korot'ko G.F., Gotovtseva L.P., Eriчев I.V. Recreational activity of salivary glands in noninvasive hormone and enzyme



- diagnostics. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2015;5:225–229. (In Russian).
11. Koroŭko G.F., Kadirov Sh.K. The role of the salivary glands in ensuring the relative constancy of the hydrolytic activity of the blood. *Fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2014;80(8):108–117. (In Russian).
  12. Lytaev S.A., Chudakov A.Yu., Skrebtsova N.V., Gayvoronskaya V.V. *Medical subjectology in pediatrics: an educational and methodological guide*. SPb.: Meditsinskiy institut Akademii sotsial'nykh tekhnologii; 2019. (In Russian).
  13. Men'shikov V.V., Lukicheva T.I. *Problems of noninvasive diagnosis in a clinical laboratory: materials and methods*. M.; 2016. (In Russian).
  14. Roslyy I.M., Abramov S.V., Akulenko L.V. *Principles of enzyme analysis: training manual on the course of clinical biochemistry*. M.: MGMSU; 2017. (In Russian).
  15. Ugolev A.M. *The theory of adequate nutrition and trophology*. SPb.: Nauka; 1991. (In Russian).
  16. Godfrey K.M., Barker D.J.P. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;71(5):1344–1352.
  17. Hofman L.F. Human Saliva as a Diagnostic Specimen. *Am Soc Nutr Sciences*. 2017;131(2):1621–1625.
  18. Kaufman E., Lamster I.B. The diagnostic applications of saliva — a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2016;13(2):197–212.
  19. King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2018;71(5):1218–1225.
  20. Lytaev S.A. Modern neurophysiological research of the human brain in clinic and psychophysiology. *Lecture Notes in Computer Science*. 2021;12940:231–241.
  21. Streckfus C.F., Bigler L.R. Saliva as a diagnostic fluid. *Salivary Glands and Saliva. Oral Diseases*. 2012;8(1):69–76.

DOI: 10.56871/RBR.2024.77.24.006

УДК 616.839-036.1+616.72-002.77+616.832-004.2+796.012.62

## К ВОПРОСУ О РОЛИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У ПАЦИЕНТОВ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С НАРУШЕНИЯМИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ

© Асия Ахметова<sup>1</sup>, Алена Алексеевна Басина<sup>1</sup>, Шахер Салах<sup>1</sup>, Яна Андреевна Лейнеман<sup>2</sup>,  
Наталья Юрьевна Гаврилова<sup>1,4</sup>, Владимир Иосифович Утехин<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>4</sup> Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета.

190020, г. Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, 154

**Контактная информация:** Асия Ахметова — студент 6 курса медицинского факультета. E-mail: assiya001@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6576-9072>

**Для цитирования:** Ахметова А., Басина А.А., Салах Ш., Лейнеман Я.А., Гаврилова Н.Ю., Утехин В.И. К вопросу о роли физических нагрузок у пациентов ревматологического профиля с нарушениями вегетативной регуляции // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 42–52. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.77.24.006>

Поступила: 30.05.2024

Одобрена: 26.07.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме.** Вегетативная нервная система регулирует все внутренние процессы организма, обеспечивая тем самым гомеостаз. Нарушение баланса в работе вегетативной нервной системы способно привести к клиническим проявлениям вегетативной дисфункции, нередко описываемой у больных ревматологического профиля. Клинические проявления вегетативной дисфункции варьируют в широких пределах у пациентов с ревматоидным артритом (33–86% случаев) и системной красной волчанкой (9–90% случаев). Явления дизавтономии у пациентов ревматологического профиля могут проявиться до манифестации специфических симптомов заболевания. Признаки вегетативной дисфункции снижают качество жизни пациентов и представляют собой проблему для диагностики из-за вариабельности клинической картины. Важным аспектом в лечении дизавтономии является раннее обнаружение и применение междисциплинарного подхода. В обзоре представлены данные, свидетельствующие о наличии положительного влияния регулярных тренировок на пациентов ревматологического профиля. Важно помнить, что не все пациенты могут быть физически активными из-за хронического болевого синдрома, отека и деформации суставов, ограниченной подвижности позвоночника, нарушений терморегуляции и других клинических проявлений. Регулярные физические упражнения могут способствовать восстановлению баланса между симпатической и периферической нервными системами. Программа тренировок как часть реабилитации разрабатывается индивидуально на основе жалоб пациента и его физических показателей (силы, выносливости, равновесия и координации).

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция, дизавтономия, ревматологические заболевания, рассеянный склероз, физические упражнения

## THE ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY IN RHEUMATOLOGIC PATIENTS WITH DISTURBANCES OF VEGETATIVE REGULATION

© Asiya Akhmetova<sup>1</sup>, Alena A. Basina<sup>1</sup>, Shaher Salah<sup>1</sup>, Yana A. Leineman<sup>2</sup>,  
Natalia Yu. Gavrilo<sup>1,4</sup>, Vladimir I. Utekhin<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

<sup>4</sup> Saint Petersburg University's (SPU) N.I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies. 154 Emb. Fontanka River, Saint Petersburg 190020 Russian Federation,

**Contact information:** Asiya Akhmetova —6th year student of the Faculty of Medicine. E-mail: assiya001@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6576-9072>

**For citation:** Akhmetova A, Basina AA, Salah Sh., Leineman YaA, Gavrilova NYu, Utekhin VI. The role of physical activity in rheumatologic patients with disturbances of vegetative regulation. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):42–52. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.77.24.006>

Received: 30.05.2024

Revised: 26.07.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract.** The autonomic nervous system regulates all internal processes of the body, thus ensuring homeostasis. A disturbance in the balance of the autonomic nervous system can lead to clinical manifestations of autonomic dysfunction, often described in rheumatologic patients. Clinical manifestations of autonomic dysfunction vary widely in patients with rheumatoid arthritis (33–86% of cases) and systemic lupus erythematosus (9–90% of cases). The phenomena of dysautonomia in rheumatologic patients may manifest before the manifestation of specific symptoms of the disease. Signs of autonomic dysfunction reduce the quality of life of patients and pose a diagnostic challenge because of the variability of the clinical picture. An important aspect in the treatment of dysautonomia is early detection and a multidisciplinary approach. This review presents evidence that there is a positive effect of regular exercise in rheumatologic patients. It is important to remember that not all patients can be physically active due to chronic pain syndrome, joint swelling and deformity, limited spinal mobility, impaired thermoregulation and other clinical manifestations. Regular exercise can help restore the balance between the sympathetic and peripheral nervous systems. An exercise program as part of rehabilitation is developed individually based on the patient's complaints and physical parameters (strength, endurance, balance and coordination).

**Keywords:** autonomic dysfunction, dysautonomia, rheumatologic diseases, multiple sclerosis, physical exercises

## ВВЕДЕНИЕ

Группа патологий ревматологического профиля включает в себя ревматоидный артрит, системную красную волчанку, анкилозирующий спондилит, подагрический артрит, рассеянный склероз и др. Патологии ревматологического профиля характеризуются множеством системных проявлений и высокой степенью инвалидизации пациентов.

В последние годы все чаще обсуждается роль вегетативной нервной системы в патогенезе данных заболеваний [5, 45] и возможности ее тренировки для улучшения качества жизни пациентов [19]. А потому особое внимание уделяют возможности регуляции вегетативного тонуса через физическую реабилитацию.

## ЦЕЛЬ

Цель обзора — предоставить современный взгляд на взаимосвязь между вегетативной нервной системой и физической активностью у пациентов ревматологического профиля.

## ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Вегетативная нервная система (ВНС) играет важную роль в регуляции различных функций организма, включая работу

сердечно-сосудистой системы (ССС). Такие показатели, как частота сердечных сокращений (ЧСС), проводимость, сила сокращения и расслабления миокарда, находятся под влиянием баланса парасимпатической и симпатической нервной системы. При переходе человека от состояния покоя к физическим упражнениям обе структуры ВНС должны функционировать на протяжении всего времени выполнения упражнений, а потому реакция ВНС в ходе перехода от состояния покоя к физическим упражнениям считается достаточно сложной [62].

Успешное функционирование вегетативной нервной системы основано на быстром анализе структурами головного мозга поступающей информации от различных рецепторов (в кровеносных сосудах, скелетных мышцах, сердце, легких) и выработке адекватного ответа. Ответ осуществляет периферический отдел нервной системы, выделяя из нервных окончаний нейромедиаторы ацетилхолин и норадреналин [54]. Такие сигналы получают сердце, надпочечники и гладкомышечная мускулатура сосудов. Изменения в симпатовагальном балансе зависят от типа физических упражнений (изометрические, изотонические или изокинетические), их интенсивности и продолжительности [18]. В начале выполнения физических упражнений происходит немедленное снижение тонуса блуждающего нерва сердца, что приводит к увеличению ЧСС, сократительной способности желудочков, ударного объема и как следствие — сердечного выброса [38].

Считается, что вклад периферического отдела нервной системы в ЧСС наиболее высок во время физических нагрузок низкой интенсивности и пропорционально уменьшается по мере увеличения интенсивности физических упражнений, особенно когда ЧСС достигает 100 ударов в минуту и более [28]. Напротив, вклад симпатической нервной системы линейно возрастает по мере увеличения интенсивности физических упражнений. Активация симпатической нервной системы с последующим выбросом адреналина из мозгового вещества надпочечников способствуют увеличению ЧСС и сократительной способности желудочков и обуславливают сужение сосудов в нетренируемых мышцах и внутренних органах, перераспределяя, таким образом, сердечный выброс в сторону активно работающих мышц.

Физические упражнения активизируют высвобождение мышечных метаболитов, стимулирующих  $\alpha$ -адренорецепторы, что приводит к снижению эффективности симпатических вазоконстрикторных влияний (функциональный симпатолит) [61]. При прекращении физических упражнений происходит быстрое восстановление ЧСС, за которым следует ее постепенное снижение, занимающее несколько минут [39, 43]. У спортсменов с хорошей физической подготовкой наблюдается более высокая активность периферического отдела нервной системы. Спортсмены демонстрируют быстрое восстановление ЧСС после прекращения тренировки [43] и значительное снижение ЧСС в состоянии покоя [4, 12]. Таким образом, сбалансированность вегетативной нервной системы важна для надлежащей сердечно-сосудистой реакции во время выполнения физических упражнений и для самочувствия человека [28].

Изменение баланса в работе как симпатической нервной системы, так и периферической нервной системы может привести к появлению клинических проявлений вегетативной дисфункции. Они могут характеризоваться широким спектром симптомов, включая неврологические (головная боль, нарушения сна), сердечно-сосудистые (тахикардия или брадикардия, гипер- или гипотензия, ортостатические нарушения), легочные (одышка), желудочно-кишечные (тошнота, вздутие живота, диарея или запор, боль в животе), мочеполовые (нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дисфункция), секретомоторные (проблемы с потоотделением, сухость во рту, сухость глаз), вазомоторные (похолодание конечностей, феномен Рейно) и зрительные (нарушение реакции зрачка на свет, туннельное зрение, двоение в глазах, затуманенное зрение, повышенная светочувствительность) [46].

#### **ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Большая вариабельность поражения вегетативной нервной системы у больных ревматоидического профиля связана, скорее всего, с неспецифическими симптомами дисавтономии, небольшими статистическими выборками в исследованиях и отсутствием единого подхода при обследовании

пациентов с подозрением на вегетативную дисфункцию [71]. Так, у пациентов с ревматоидным артритом поражение ВНС варьирует от 33 до 86% [8], а при системной красной волчанке — от 9 до 90% [40, 71].

Наиболее изученным проявлением аутоиммунной дисавтономии является развитие дисфункции ССС [71]. Повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с ревматологическими заболеваниями, особенно ревматоидным артритом (РА) (смертность более 50%) [2, 38] и системной красной волчанкой (СКВ) (смертность от 17 до 76%) [35, 51], не полностью объясняется наличием традиционных факторов риска (курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет). Результаты большинства исследований указывают на то, что сниженная парасимпатическая активность, повышенная симпатическая активность, измененная вариабельность сердечного ритма и рефлекторная активность сердца являются предикторами более высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них у данных пациентов [8].

#### **ДИЗАВТОНОМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Признаки дисавтономии у ревматологических больных могут развиваться первыми, до начала клинических симптомов основного заболевания. У пациентов с ревматоидным артритом проявляются следующие симптомы вегетативного дисбаланса: цианоз, спазм периферических сосудов, ортостатическая гипотензия или синдром постуральной тахикардии [8]. Предполагается, что снижение парасимпатической активности может быть частью патогенеза ревматоидного артрита [49]. Необходим поиск значимых корреляций между дисавтономией и такими характеристиками, как длительность исходного заболевания, его активность, индекс структурных повреждений у пациентов с ревматоидным артритом [71].

#### **ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ**

Дисфункция вегетативной нервной системы широко распространена у пациентов с системной красной волчанкой. Для ее оценки применяются различные сердечно-сосудистые кардиоваскулярные рефлекторные тесты Ewing (проба Вальсальвы, проба с глубоким дыханием, ортостатическая проба, проба с использованием изометрической нагрузки). У пациентов с СКВ было значительно больше положительных результатов тестов на дисфункцию ВНС по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, получены данные, что дисфункция вегетативной нервной системы не коррелирует с клиническими психоневрологическими проявлениями или иммуносерологическими маркерами, такими как антифосфолипидные антитела [70]. Эти данные свидетельствуют о том, что дисфункция ВНС может быть распространена у пациентов с СКВ даже при отсутствии специфических клинических

проявлений, что подчеркивает важность мониторинга вегетативной функции у лиц с СКВ [70].

### **НАРУШЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ**

Дизавтономия документирована у 45–84% пациентов с рассеянным склерозом (РС) [7, 21]. Вегетативная дисфункция у пациентов с рассеянным склерозом проявляется множеством симптомов, включая симптомы со стороны сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, а также терморегуляторную дисфункцию, нарушение потоотделения, признаки сексуальных расстройств [7]. Нарушение вегетативной регуляции ССС может возникать при отсутствии клинических проявлений основного заболевания [1, 6]. Как парасимпатический, так и симпатический компоненты ССС избирательно нарушаются на разных стадиях рассеянного склероза [29, 50, 53, 76]. Показано, что парасимпатическая дисфункция коррелирует с увеличением баллов по шкале оценки инвалидности и чаще всего встречается на поздних стадиях заболевания. Напротив, симпатическая дисфункция связана с клиническим исходом заболевания и, таким образом, может быть ассоциирована с воспалительными механизмами при рассеянном склерозе. Вегетативные нарушения способствуют увеличению усталости, которую испытывают пациенты с рассеянным склерозом [30]. По мере прогрессирования заболевания симптомы дизавтономии могут возрастать, приводя к ортостатической непереносимости, сексуальной дисфункции и снижению толерантности к физической нагрузке, что существенно влияет на качество жизни пациентов. Вегетативную дисфункцию при рассеянном склерозе объясняют различными механизмами: поражение вегетативных путей, влияние медиаторов воспаления, дисбаланс нейротрансмиттеров (ацетилхолин и норадреналин), аксональная дегенерация, включая демиелинизацию специфических структур в центральной нервной системе, способную нарушить регуляцию ВНС [36, 65, 77]; дисбаланс между чрезмерно активированной иммунной системой и вегетативными рецепторами ( $\beta$ - и  $\alpha$ -адренергические и D1-подобные и D2-подобные дофаминергические рецепторы) на лимфоцитах обуславливает увеличение выработки лимфоцитами катехоламинов [16, 29]; и другие факторы, которые могут быть вовлечены в вегетативную дисфункцию при рассеянном склерозе — инфицированность вирусом Эпштейна–Барр и дефицит витамина D [10, 52].

### **ДИЗАВТОНОМИЯ У БОЛЬНЫХ С ИНЫМИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

При системной склеродермии (СС) повышенная симпатическая активность ухудшает микроциркуляцию, а нарушение парасимпатической регуляции может приводить к нарушению двигательной функции пищевода еще до манифестации системной склеродермии [24]. Вегетативная дисфункция

ССС, связанная с дисфункцией правого желудочка [74], нарушением регуляции кровотока в миокарде [34] и аритмией, предшествующая развитию фиброза [17], приводит к росту заболеваемости и смертности пациентов с системной склеродермией [24]. Ранние стадии синдрома Шегрена также характеризуются дисфункцией ВНС, которая вызывает снижение функции экзокринных желез из-за нарушения иннервации и потери железистой ткани в результате апоптоза [20]. Такие симптомы, как дисфункция желудочно-кишечного тракта, нарушение потоотделения и мочеиспускания, в сочетании с другими признаками повреждения периферической нервной системы (сенсорная полинейропатия) могут проявляться до начала синдрома сухости глаз и полости рта и позже — в клинической стадии [44, 57].

Общая группа симптомов, которые включают хроническую усталость, распространенную боль, миалгию, артралгию, когнитивную дисфункцию, а также нарушения со стороны ССС, желудочно-кишечного тракта и мочевого выделения, может быть описана не только у пациентов с ревматологическими заболеваниями, но и у пациентов с такими состояниями, как миалгический энцефаломиелит / синдром хронической усталости (МЭ/СХУ), фибромиалгия (ФМ), болезнь грудных имплантов (БГИ) и постковидный синдром [67]. Нельзя исключить, что вегетативная дисфункция при этих видах патологии и ревматологических заболеваниях может иметь общие патофизиологические аутоиммунные механизмы [31, 67].

### **РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

Регулярные физические упражнения могут быть использованы для восстановления баланса симпатической и периферической нервной системы.

На пациентах и животных моделях с хроническими заболеваниями сердца продемонстрировано, что тренировки могут усиливать модуляцию блуждающего нерва и снижать симпатический тонус [32]. Достижение вегетативного баланса приводит к улучшению сердечно-сосудистой и эндотелиальной функции, нормализации артериального давления, вариабельности сердечного ритма и кардиореспираторной функции с увеличением поглощения кислорода и более эффективному перераспределению кровотока. Принято считать, что эти изменения являются основным результатом адаптации к регулярным физическим упражнениям [19]. Еще одним важным эффектом физических упражнений является индукция нейрональной пластичности в вегетативных центрах ЦНС, таких как ядра блуждающего нерва, ростральные вентролатеральные ядра продолговатого мозга. Показано также, что тренировки в период физической реабилитации вызывают перестройку нейробиохимических связей в головном мозге, провоцируют нейрогенез и образование новых синапсов, особенно в зубчатой извилине гиппокампа, что улучшает когнитивные способности [55].

Физические упражнения у пациентов с аутоиммунными заболеваниями оказывают иммуномодулирующее действие, обусловленное воздействием на экспрессию генов маркеров воспаления, изменением уровня гормонов, таких как кортизол и адреналин, которые подавляют секрецию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ ), снижением экспрессии толл-подобных рецепторов (TLR) на моноцитах [27]. Физические упражнения также механически стимулируют продвижение иммунных клеток и иммуноглобулинов через лимфатические и периферические ткани, оказывая прямое противовоспалительное действие за счет усиления выработки противовоспалительных цитокинов. Мышечный миокин IL-6, вырабатываемый во время физической тренировки, оказывает прямое противовоспалительное действие, улучшая метаболизм глюкозы и липидов [58, 69].

Таким образом, физические упражнения могут служить дополнительной терапией к стандартным иммуномодулирующим и иммуносупрессивным препаратам.

Тренировки особенно показаны при системных заболеваниях, сопровождающихся возможным нарушением самообслуживания, как в случае с рассеянным склерозом. Однако пациенты с рассеянным склерозом имеют двигательные нарушения как следствие мышечной слабости, у них нарушена механика ходьбы, существуют проблемы с равновесием; спастичность и утомляемость дополняют картину, которая снижает их приверженность регулярным физическим упражнениям [36]. Дополнительные ограничения связаны с ухудшением симптомов вегетативной дисфункции. У больных рассеянным склерозом может страдать терморегуляция, что обусловлено ослабленным потоотделением [42], и это делает физические упражнения в условиях высокой температуры потенциально опасными. Такие симптомы, как спастичность или парез при прогрессировании заболевания, часто необратимы, что не позволяет пациентам заниматься физическими упражнениями. Более того, эти симптомы усугубляются при снижении физической активности. В то же время хорошо известно, что именно физические упражнения облегчают состояния, связанные с гиподинамией [26]. Имеются данные о положительном влиянии тренировок на мышечную силу у людей с рассеянным склерозом. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что мышечная сила увеличивается после силовых тренировок [15, 18, 22, 23, 25, 63, 75, 78], комбинированных аэробных тренировок [48], водных тренировок [33]. Роботизированная механотерапия с использованием экзоскелета у пациентов с нарушением походки при рассеянном склерозе позволяет увеличивать скорость и дистанцию ходьбы [13]. Есть информация о том, что прогрессивные тренировки с перегрузкой мышц, подразумевающие постепенное увеличение веса спортивных снарядов или увеличение количества повторений, повышают силу мышц нижних конечностей у людей с рассеянным склерозом, и эти улучшения ограничиваются группами мышц, на которые направлены тренировки [47]. Физические упражнения при РС способствуют восстановлению координации движений, стабилизируют равновесие, укрепляют мышечную ткань, устраи-

вают повышенную спастичность и нормализуют тонус мышц, несмотря на поражение нервной системы [3].

Индивидуальную программу упражнений, которую рекомендуется включать как часть реабилитации, следует разрабатывать с учетом основных жалоб пациента, силы, выносливости, равновесия, координации и утомляемости [37]. Перспективным представляется дальнейшее изучение влияния физических упражнений на пациентов с рассеянным склерозом, включая влияние физической реабилитации на клеточные процессы, такие как синтез мышечного белка, митохондриальный биогенез и изменения в составе мышечных волокон, что позволит понять, как физическая активность может способствовать улучшению качества жизни людей с данным заболеванием [14].

Ряд исследований показал эффективность тренировок как на выносливость, так и с отягощениями для улучшения качества жизни у людей с ревматологическими болезнями [60, 66]. Пациенты с данными патологическими состояниями более склонны к развитию сердечно-сосудистых заболеваний в результате системного действия медиаторов воспаления и предрасположены к метаболическим изменениям вследствие повышенного уровня глюкокортикоидов. К сожалению, у пациентов с ревматологическими заболеваниями есть много причин быть физически неактивными. Хронический болевой синдром, отек и деформация суставов, ограниченная подвижность позвоночника, мышечная слабость, утомляемость и кожные высыпания — все это способствует низкой приверженности пациентов к активному образу жизни.

Регулярные физические нагрузки безопасны и хорошо переносятся большинством пациентов с ревматологическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия и синдром Шегрена [59, 66, 72]. Однако существуют группы пациентов, преимущественно с поражением сердца и легких, у которых физические упражнения могут не приводить к явным положительным эффектам [66]. Antonioli и соавт. [9], изучавшие группу пациентов с системной склеродермией, продемонстрировали, что физические упражнения полезны для повышения переносимости физической нагрузки за счет снижения ЧСС и показателей одышки. Упражнения на выносливость, упражнения с отягощениями значительно улучшают показатели работоспособности (например, время ходьбы в тесте Купера) и снижают утомляемость у пациентов с ревматическими заболеваниями [41].

Интересно, что недавний метаанализ программ физических упражнений на дому как часть плана лечения пациентов с ревматологическими заболеваниями показал, что физическая активность значительно улучшает качество жизни ( $p < 0,01$ ), повышает функциональные возможности ( $p = 0,04$ ), снижает активность заболевания ( $p = 0,03$ ) и уменьшает субъективные ощущения боли ( $p = 0,01$ ) по сравнению с пациентами, которые не выполняют никакой физической активности. Что еще более важно, был сделан вывод о том, что использование домашних программ упражнений столь же эффективно, как и

программы упражнений в лечебном учреждении [68]. Известно, что для пациентов с СКВ и синдромом Шегрена усталость, по сути, является инвалидизирующим симптомом, однако программа физических упражнений низкой интенсивности способна обусловить субъективное снижение ощущения усталости при синдроме Шегрена [73] и у пациентов с СКВ [11].

Оценка физической активности и степени усталости у пациентов с ревматоидным артритом показала, что пациенты с высоким уровнем ежедневной физической активности имеют меньшую утомляемость. Авторы отмечают, что в начале тренировок пациенты жалуются на усиление боли и утомляемости, что уменьшается при продолжении физической активности [64].

Гиподинамия у пациентов с ревматическими заболеваниями очень вредна как в физическом (снижение мышечной силы, повышение ригидности мышц, ухудшение состояния), так и в психологическом плане (страх перед движением, депрессия, потеря уверенности в себе). Необходимо предлагать пациентам адаптированные аэробные упражнения с умеренной интенсивностью, которую можно постепенно увеличивать по мере улучшения состояния [56].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические упражнения в период реабилитации у пациентов ревматологического профиля с нарушениями вегетативной регуляции способствуют перестройке нейрохимических связей в головном мозге, нейрогенезу и формированию новых синапсов, что улучшает когнитивные способности.

Программы физических упражнений у пациентов ревматологического профиля с нарушениями вегетативной регуляции оказывают иммуномодулирующее действие, снижая уровень воспалительных цитокинов и стимулируя иммунную систему, способствуя улучшению качества жизни, функциональных возможностей и снижению активности заболевания. Физическая реабилитация через упражнения способствует улучшению клеточных процессов, таких как синтез мышечного белка и митохондриальный биогенез, что может привести к улучшению качества жизни.

Индивидуальный подход к разработке программ тренировок, учитывающий физические показатели и жалобы пациента, является важным аспектом успешной реабилитации. Дальнейшее изучение влияния регулярных физических тренировок на пациентов ревматологического профиля необходимо для полного понимания механизмов действия физических упражнений и разработки оптимальных программ тренировок для таких пациентов. Регулярные физические тренировки могут быть использованы для баланса активности симпатической и парасимпатической нервных систем.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подго-

товку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors' contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Басина А.А., Ахметова А., Гаврилова Н.Ю., Сопрун Л.А., Волоникова В.А., Утехин В.И., Чурилов Л.П. Нейропатия малых волокон в патогенезе постковидного синдрома. Российские биомедицинские исследования. 2024;9(1):78–87. DOI: 10.56871/RBR.2024.47.88.009.
2. Гончар Н.В., Слизовский Н. В. Патогенетическое значение коморбидности ювенильного ревматоидного артрита и компонентов метаболического синдрома (обзор литературы). Детская медицина Северо-Запада) 2021;9(4):23–32.
3. Ерешко Н.Е., Бетева М.М. Лечебная физическая культура при рассеянном склерозе. Научные и образовательные основы в физической культуре и спорте. 2022;(4):46–51. DOI: 10.57006/2782-3245-2022-8-4-46-51.
4. Земцовский Э.В., Тихоненко В.М., Реева С.В., Демидова М.М. Функциональная диагностика состояния вегетативной нервной системы. Санкт-Петербург: Институт кардиологической техники; 2004. EDN: WTQHJQJ.
5. Реева С.В. Оценка вегетативной регуляции у лиц молодого возраста Педиатр. 2016;7(3):70–75. DOI: 10.17816/PED7370-75.
6. Acevedo A.R., Nava C., Arriada N. et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2000;101(2):85–88. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.101002085.x.
7. Adamec I., Krbot Skorić M., Habek M. Understanding and managing autonomic dysfunction in persons with multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2021;21(12):1409–1417. DOI: 10.1080/14737175.2021.1994856.
8. Adlan A.M., Lip G.Y., Paton J.F. et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2014;44(3):283–304. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.003.
9. Antonioli C.M., Bua G., Frigè A. et al. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of

- life and hand mobility. *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):159–165. DOI: 10.1007/s10067-008-1006-x.
10. Ascherio A. Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(3):331–333. DOI: 10.1586/14737175.8.3.331.
  11. Ayán C., de Pedro-Múñez A., Martínez-Lemos I. Efectos del ejercicio físico en personas con lupus eritematoso sistémico: revisión sistemática [Effects of physical exercise in a population with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semergen.* 2018;44(3):192–206. DOI: 10.1016/j.semerg.2017.12.002.
  12. Barney J.A., Ebert T.J., Groban L. et al. Carotid baroreflex responsiveness in high-fit and sedentary young men. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(5):2190–2194. DOI: 10.1152/jappl.1988.65.5.2190.
  13. Beer S., Aschbacher B., Manoglou D. et al. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Mult Scler.* 2008;14(2):231–236. DOI: 10.1177/1352458507082358.
  14. Benito-León J. Physical activity in multiple sclerosis: the missing prescription. *Neuroepidemiology.* 2011;36(3):192–193. DOI: 10.1159/000328276.
  15. Broekmans T., Roelants M., Alders G. et al. Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Med.* 2010;42(9):866–872. DOI: 10.2340/16501977-0609.
  16. Cosentino M., Marino F. Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: teaching old drugs new tricks? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8(1):163–179. DOI: 10.1007/s11481-012-9410-z.
  17. Cozzolino D., Naclerio C., Iengo R. et al. Cardiac autonomic dysfunction precedes the development of fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(5):586–588. DOI: 10.1093/rheumatology/41.5.586.
  18. Dalgas U., Stenager E., Jakobsen J. et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73(18):1478–1484. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4.
  19. Daniela M., Catalina L., Ilie O. et al. Effects of exercise training on the autonomic nervous system with a focus on anti-inflammatory and antioxidants effects. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(2):350. DOI: 10.3390/antiox11020350.
  20. Dawson L.J., Fox P.C., Smith P.M.. Sjogrens syndrome — the non-apoptotic model of glandular hypofunction. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):792–798. DOI: 10.1093/rheumatology/ kel067.
  21. de Seze J., Stojkovic T., Gauvrit J.Y. et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. 2001;248(4):297–303. DOI: 10.1007/s004150170204. Erratum in *J Neurol* 2001;248(12):1111.
  22. de Souza-Teixeira F., Costilla S., Ayán C. et al. Effects of resistance training in multiple sclerosis. *Int J Sports Med.* 2009;30(4):245–250. DOI: 10.1055/s-0028-1105944.
  23. DeBolt L.S., McCubbin J.A. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(2):290–297. DOI: 10.1016/j.apmr.2003.06.003.
  24. Di Franco M., Paradiso M., Riccieri V. et al. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1278–1283. DOI: 10.1007/s10067-006-0492-y.
  25. Dodd K.J., Taylor N.F., Shields N. et al. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2011;17(11):1362–1374. DOI: 10.1177/1352458511409084.
  26. Döring A., Pfueller C.F., Paul F. et al. Exercise in multiple sclerosis — an integral component of disease management. *EPMA J.* 2011;3(1):2. DOI: 10.1007/s13167-011-0136-4.
  27. Einstein O., Katz A., Ben-Hur T. Physical exercise therapy for autoimmune neuroinflammation: Application of knowledge from animal models to patient care. *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103033. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103033.
  28. Fisher J.P., Young C.N., Fadel P.J. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol.* 2015;5(2):475–512. DOI: 10.1002/cphy.c140022.
  29. Flachenecker P., Reiners K., Krauser M. et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler.* 2001;7(5):327–334. DOI: 10.1177/135245850100700509.
  30. Flachenecker P., Rufer A., Bihler I. et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology.* 2003;61(6):851–853. DOI: 10.1212/01.wnl.0000080365.95436.b8.
  31. Freitag H., Szklarski M., Lorenz S. et al. Autoantibodies to vasoregulative G-protein-coupled receptors correlate with symptom severity, autonomic dysfunction and disability in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(16):3675. DOI: 10.3390/jcm10163675.
  32. Fu Q., Levine B.D. Exercise and the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:147–160. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00013-4.
  33. Gehlsen G.M., Grigsby S.A., Winant D.M. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther.* 1984;64(5):653–657. DOI: 10.1093/ptj/64.5.653.
  34. Gigante A., Galea N., Borrazzo C. et al. Role of autonomic dysfunction in the regulation of myocardial blood flow in systemic sclerosis evaluated by cardiac magnetic resonance. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(6):1029–1035. DOI: 10.1111/1756-185X.13569.
  35. Gustafsson J.T., Simard J.F., Gunnarsson I. et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R46. DOI: 10.1186/ar3759.
  36. Haensch C.A., Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2006;253(Suppl 1):I3–I9. DOI: 10.1007/s00415-006-1102-2.
  37. Halabchi F., Alizadeh Z., Sahraian M.A. et al. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol.* 2017;17(1):185. DOI: 10.1186/s12883-017-0960-9.
  38. Harms C.A., Wetter T.J., McClaran S.R. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal



- exercise. *J Appl Physiol* (1985). 1998;85(2):609–618. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.2.609.
39. Hautala A., Tulppo M.P., Mäkikallio T.H. et al. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol*. 2001;21(2):238–245. DOI: 10.1046/j.1365-2281.2001.00309.x.
40. Hogarth M.B., Judd L., Mathias C.J. et al. Cardiovascular autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(5):308–312. DOI: 10.1191/0961203302lu194oa.
41. Hu H., Xu A., Gao C. et al. The effect of physical exercise on rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021;77(2):506–522. DOI: 10.1111/jan.14574.
42. Huang M., Jay O., Davis S.L. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: implications for exercise. *Auton Neurosci*. 2015;188:82–85. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.10.017.
43. Imai K., Sato H., Hori M. et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1529–1535. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90150-3.
44. Imrich R., Alevizos I., Bebris L. et al. Predominant glandular cholinergic dysautonomia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1345–1352. DOI: 10.1002/art.39044.
45. Ingegnoli F., Buoli M., Antonucci F. et al. The link between autonomic nervous system and rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:589079. DOI: 10.3389/fmed.2020.589079.
46. Kaur D., Tiwana H., Stino A. et al. Autonomic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):10–21. DOI: 10.1002/mus.27048.
47. Kjølshede T., Vissing K., Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. 2012;18(9):1215–1228. DOI: 10.1177/1352458512437418.
48. Konečný L., Pospíšil P., Vank P. et al. Combination of aerobic and resistance training in multiple sclerosis. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae*. 2010;83:98–106.
49. Koopman F.A., Tang M.W., Vermeij J. et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2016;6:231–237. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.029.
50. Mahovic D., Lakusic N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2007;38(3):322–325. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.11.009.
51. Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2010;90(2):513–557. DOI: 10.1152/physrev.00007.2009.
52. Mann M.C., Exner D.V., Hemmelgarn B.R. et al. Vitamin D supplementation is associated with improved modulation of cardiac autonomic tone in healthy humans. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):506–508. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.01.058.
53. McDougall A.J., McLeod J.G. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003;215(1-2):79–85. DOI: 10.1016/s0022-510x(03)00205-3.
54. Michael S., Graham K.S., Davis G.M. Oam. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals — a review. *Front Physiol*. 2017;8:301. DOI: 10.3389/fphys.2017.00301.
55. Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003;302(5651):1760–1765. DOI: 10.1126/science.1088417.
56. Musumeci G. Effects of exercise on physical limitations and fatigue in rheumatic diseases. *World J Orthop*. 2015;6(10):762–769. DOI: 10.5312/wjo.v6.i10.762.
57. Newton J.L., Frith J., Powell D. et al. Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1973–1979. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201009.
58. Nieman D.C., Wentz L.M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*. 2019;8(3):201–217. DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009.
59. Oliveira N.C., dos Santos Sabbag L.M., de Sá Pinto A.L. et al. Aerobic exercise is safe and effective in systemic sclerosis. *Int J Sports Med*. 2009;30(10):728–732. DOI: 10.1055/s-0029-1224180.
60. Rausch Osthoff A.K., Niedermann K., Braun J. et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251–1260. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213585.
61. Remensnyder J.P., Mitchell J.H., Sarnoff S.J. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res*. 1962;11:370–380. DOI: 10.1161/01.res.11.3.370.
62. Robinson B.F., Epstein S.E., Beiser G.D. et al. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res*. 1966;19(2):400–411. DOI: 10.1161/01.res.19.2.400.
63. Romberg A., Virtanen A., Ruutiainen J. et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology*. 2004;63(11):2034–2038. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145761.38400.65.
64. Rongen-van Dartel S.A., Repping-Wuts H., van Hoogmoed D. et al. Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):852–860. DOI: 10.1002/acr.22251.
65. Saari A., Tolonen U., Pääkkö E. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(6):1473–1478. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.01.012.
66. Sharif K., Watad A., Bragazzi N.L. et al. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):53–72. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.010.
67. Shoenfeld Y., Ryabkova V.A., Scheibenbogen C. et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol*. 2020;214:108384. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108384.
68. Sieczkowska S.M., Smaira F.I., Mazzolani B.C. et al. Efficacy of home-based physical activity interventions in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(3):576–587. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.004.

69. Simpson R.J., Campbell J.P., Gleeson M. et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:8–22.
70. Stojanovich L., Milovanovich B., de Luka S.R. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjögren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus.* 2007;16(3):181–185. DOI: 10.1177/0961203306076223.
71. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):569–572. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.018.
72. Strömbeck B., Jacobsson L.T. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):197–203. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32801494e3. Erratum in *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):403.
73. Strömbeck B.E., Theander E., Jacobsson L.T. Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):868–871. DOI: 10.1093/rheumatology/kem004.
74. Tadic M., Zlatanovic M., Cuspidi C. et al. Systemic sclerosis impacts right heart and cardiac autonomic nervous system. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(3):188–194. DOI: 10.1002/jcu.22552.
75. Taylor N.F., Dodd K.J., Prasad D. et al. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2006;28(18):1119–1126. DOI: 10.1080/09638280500531834.
76. Tombul T., Anlar O., Tuncer M. et al. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2011;111(2):116–120.
77. Vita G., Fazio M.C., Milone S. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci.* 1993;120(1):82–86. DOI: 10.1016/0022-510x(93)90029-x.
78. White L.J., McCoy S.C., Castellano V. et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10(6):668–674. DOI: 10.1191/1352458504ms1088oa.
- tem. Saint Petersburg: Institut kardiologicheskoy tekhniki, 2004. EDN: WTQHJQJ. (In Russian).
5. Reeva S.V. Assessment of autonomic regulation in young people. *Pediatr.* 2016;7(3):70–75. DOI: 10.17816/PED7370-75. (In Russian).
6. Acevedo A.R., Nava C., Arriada N. et al. Cardiovascular dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2000;101(2):85–88. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.101002085.x.
7. Adamec I., Krbot Skorić M., Habek M. Understanding and managing autonomic dysfunction in persons with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(12):1409–1417. DOI: 10.1080/14737175.2021.1994856.
8. Adlan A.M., Lip G.Y., Paton J.F. et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):283–304. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.06.003.
9. Antonioli C.M., Bua G., Frigè A. et al. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):159–165. DOI: 10.1007/s10067-008-1006-x.
10. Ascherio A. Epstein–Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(3):331–333. DOI: 10.1586/14737175.8.3.331.
11. Ayán C., de Pedro-Múñez A., Martínez-Lemos I. Efectos del ejercicio físico en personas con lupus eritematoso sistémico: revisión sistemática [Effects of physical exercise in a population with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semergen.* 2018;44(3):192–206. DOI: 10.1016/j.semerg.2017.12.002.
12. Barney J.A., Ebert T.J., Groban L. et al. Carotid baroreflex responsiveness in high-fit and sedentary young men. *J Appl Physiol (1985).* 1988;65(5):2190–2194. DOI: 10.1152/jappl.1988.65.5.2190.
13. Beer S., Aschbacher B., Manoglou D. et al. Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. *Mult Scler.* 2008;14(2):231–236. DOI: 10.1177/1352458507082358.
14. Benito-León J. Physical activity in multiple sclerosis: the missing prescription. *Neuroepidemiology.* 2011;36(3):192–193. DOI: 10.1159/000328276.
15. Broekmans T., Roelants M., Alders G. et al. Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. *J Rehabil Med.* 2010;42(9):866–872. DOI: 10.2340/16501977-0609.
16. Cosentino M., Marino F. Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: teaching old drugs new tricks? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2013;8(1):163–179. DOI: 10.1007/s11481-012-9410-z.
17. Cozzolino D., Naclerio C., Iengo R. et al. Cardiac autonomic dysfunction precedes the development of fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(5):586–588. DOI: 10.1093/rheumatology/41.5.586.
18. Dalgas U., Stenager E., Jakobsen J. et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73(18):1478–1484. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98b4.
19. Daniela M., Catalina L., Ilie O. et al. Effects of exercise training on the autonomic nervous system with a focus on anti-inflammatory

## REFERENCES

1. Basina A.A., Ahmetova A., GavriloVA N.Yu., Soprun L.A., Volovnikova V.A., Utekhin V.I., Churilov L.P. Neuropathy of small fibers in the pathogenesis of postcovid syndrome. *Russian Biomedical Research.* 2024;9(1):78–87. DOI: 10.56871/RBR.2024.47.88.009. (In Russian).
2. Gonchar N.V., Slizovskij N.V. Pathogenetic significance of comorbidity of juvenile rheumatoid arthritis and components of metabolic syndrome (literature review). *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(4):23–32. (In Russian).
3. Ereshko N.E., Beteva M.M. Lechebnaya fizicheskaya kul'tura pri rasseyannom skleroze. Therapeutic physical culture in multiple sclerosis. *Scientific and educational basics in physical culture and sports.* 2022;4(4):46–51. DOI: 10.57006/2782-3245-2022-8-4-46-51. (In Russian).
4. Zemcovskij E.V., Tihonenko V.M., Reeva S.V., Demidova M.M. Functional diagnostics of the state of the autonomic nervous sys-



- and antioxidants effects. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):350. DOI: 10.3390/antiox11020350.
20. Dawson L.J., Fox P.C., Smith P.M.. Sjogrens syndrome — the non-apoptotic model of glandular hypofunction. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):792–798. DOI: 10.1093/rheumatology/kei067.
21. de Seze J., Stojkovic T., Gauvrit J.Y. et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: cervical spinal cord atrophy correlates. 2001;248(4):297–303. DOI: 10.1007/s004150170204. Erratum in *J Neurol* 2001;248(12):1111.
22. de Souza-Teixeira F., Costilla S., Ayán C. et al. Effects of resistance training in multiple sclerosis. *Int J Sports Med*. 2009;30(4):245–250. DOI: 10.1055/s-0028-1105944.
23. DeBolt L.S., McCubbin J.A. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(2):290–297. DOI: 10.1016/j.apmr.2003.06.003.
24. Di Franco M., Paradiso M., Ricciari V. et al. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1278–1283. DOI: 10.1007/s10067-006-0492-y.
25. Dodd K.J., Taylor N.F., Shields N. et al. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2011;17(11):1362–1374. DOI: 10.1177/1352458511409084.
26. Döring A., Pfueller C.F., Paul F. et al. Exercise in multiple sclerosis — an integral component of disease management. *EPMA J*. 2011;3(1):2. DOI: 10.1007/s13167-011-0136-4.
27. Einstein O., Katz A., Ben-Hur T. Physical exercise therapy for autoimmune neuroinflammation: Application of knowledge from animal models to patient care. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103033. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103033.
28. Fisher J.P., Young C.N., Fadel P.J. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol*. 2015;5(2):475–512. DOI: 10.1002/cphy.c140022.
29. Flachenecker P., Reiners K., Krauser M. et al. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis is related to disease activity and progression of disability. *Mult Scler*. 2001;7(5):327–334. DOI: 10.1177/135245850100700509.
30. Flachenecker P., Rufer A., Bihler I. et al. Fatigue in MS is related to sympathetic vasomotor dysfunction. *Neurology*. 2003;61(6):851–853. DOI: 10.1212/01.wnl.0000080365.95436.b8.
31. Freitag H., Szklarski M., Lorenz S. et al. Autoantibodies to vasoregulative G-protein-coupled receptors correlate with symptom severity, autonomic dysfunction and disability in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(16):3675. DOI: 10.3390/jcm10163675.
32. Fu Q., Levine B.D. Exercise and the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:147–160. DOI: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00013-4.
33. Gehlsen G.M., Grigsby S.A., Winant D.M. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther*. 1984;64(5):653–657. DOI: 10.1093/ptj/64.5.653.
34. Gigante A., Galea N., Borrazzo C. et al. Role of autonomic dysfunction in the regulation of myocardial blood flow in systemic sclerosis evaluated by cardiac magnetic resonance. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(6):1029–1035. DOI: 10.1111/1756-185X.13569.
35. Gustafsson J.T., Simard J.F., Gunnarsson I. et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R46. DOI: 10.1186/ar3759.
36. Haensch C.A., Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253(Suppl 1):I3–I9. DOI: 10.1007/s00415-006-1102-2.
37. Halabchi F., Alizadeh Z., Sahraian M.A. et al. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*. 2017;17(1):185. DOI: 10.1186/s12883-017-0960-9.
38. Harms C.A., Wetter T.J., McClaran S.R. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol (1985)*. 1998;85(2):609–618. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.2.609.
39. Hautala A., Tulppo M.P., Mäkikallio T.H. et al. Changes in cardiac autonomic regulation after prolonged maximal exercise. *Clin Physiol*. 2001;21(2):238–245. DOI: 10.1046/j.1365-2281.2001.00309.x.
40. Hogarth M.B., Judd L., Mathias C.J. et al. Cardiovascular autonomic function in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(5):308–312. DOI: 10.1191/0961203302lu194oa.
41. Hu H., Xu A., Gao C. et al. The effect of physical exercise on rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2021;77(2):506–522. DOI: 10.1111/jan.14574.
42. Huang M., Jay O., Davis S.L. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: implications for exercise. *Auton Neurosci*. 2015;188:82–85. DOI: 10.1016/j.autneu.2014.10.017.
43. Imai K., Sato H., Hori M. et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(6):1529–1535. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90150-3.
44. Imrich R., Alevizos I., Bebris L. et al. Predominant glandular cholinergic dysautonomia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(5):1345–1352. DOI: 10.1002/art.39044.
45. Ingegnoli F., Buoli M., Antonucci F. et al. The link between autonomic nervous system and rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:589079. DOI: 10.3389/fmed.2020.589079.
46. Kaur D., Tiwana H., Stino A. et al. Autonomic neuropathies. *Muscle Nerve*. 2021;63(1):10–21. DOI: 10.1002/mus.27048.
47. Kjølhede T., Vissing K., Dalgas U. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult Scler*. 2012;18(9):1215–1228. DOI: 10.1177/1352458512437418.
48. Konečný L., Pospíšil P., Vank P. et al. Combination of aerobic and resistance training in multiple sclerosis. *Scripta Medica Facultatis Medicae Universitatis Brunensis Masarykianae*. 2010;83:98–106.
49. Koopman F.A., Tang M.W., Vermeij J. et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *EBioMedicine*. 2016;6:231–237. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.029.
50. Mahovic D., Lakusic N. Progressive impairment of autonomic control of heart rate in patients with multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2007;38(3):322–325. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.11.009.

51. Malpas S.C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2010;90(2):513–557. DOI: 10.1152/physrev.00007.2009.
52. Mann M.C., Exner D.V., Hemmelgarn B.R. et al. Vitamin D supplementation is associated with improved modulation of cardiac autonomic tone in healthy humans. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):506–508. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.01.058.
53. McDougall A.J., McLeod J.G. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2003;215(1-2):79–85. DOI: 10.1016/s0022-510x(03)00205-3.
54. Michael S., Graham K.S., Davis G.M. Oam. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals — a review. *Front Physiol.* 2017;8:301. DOI: 10.3389/fphys.2017.00301.
55. Monje M.L., Toda H., Palmer T.D. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science.* 2003;302(5651):1760–1765. DOI: 10.1126/science.1088417.
56. Musumeci G. Effects of exercise on physical limitations and fatigue in rheumatic diseases. *World J Orthop.* 2015;6(10):762–769. DOI: 10.5312/wjo.v6.i10.762.
57. Newton J.L., Frith J., Powell D. et al. Autonomic symptoms are common and are associated with overall symptom burden and disease activity in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(12):1973–1979. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201009.
58. Nieman D.C., Wentz L.M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201–217. DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009.
59. Oliveira N.C., dos Santos Sabbag L.M., de Sá Pinto A.L. et al. Aerobic exercise is safe and effective in systemic sclerosis. *Int J Sports Med.* 2009;30(10):728–732. DOI: 10.1055/s-0029-1224180.
60. Rausch Osthoff A.K., Niedermann K., Braun J. et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1251–1260. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213585.
61. Remensnyder J.P., Mitchell J.H., Sarnoff S.J. Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res.* 1962;11:370–380. DOI: 10.1161/01.res.11.3.370.
62. Robinson B.F., Epstein S.E., Beiser G.D. et al. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res.* 1966;19(2):400–411. DOI: 10.1161/01.res.19.2.400.
63. Romberg A., Virtanen A., Ruutinen J. et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology.* 2004;63(11):2034–2038. DOI: 10.1212/01.wnl.0000145761.38400.65.
64. Rongen-van Dartel S.A., Repping-Wuts H., van Hoogmoed D. et al. Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(6):852–860. DOI: 10.1002/acr.22251.
65. Saari A., Tolonen U., Pääkkö E. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction correlates with brain MRI lesion load in MS. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(6):1473–1478. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.01.012.
66. Sharif K., Watad A., Bragazzi N.L. et al. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):53–72. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.010.
67. Shoenfeld Y., Ryabkova V.A., Scheibenbogen C. et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol.* 2020;214:108384. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108384.
68. Siczewska S.M., Smaira F.I., Mazzolani B.C. et al. Efficacy of home-based physical activity interventions in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(3):576–587. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.004.
69. Simpson R.J., Campbell J.P., Gleeson M. et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020;26:8–22.
70. Stojanovich L., Milovanovich B., de Luka S.R. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in systemic lupus, rheumatoid arthritis, primary Sjögren syndrome and other autoimmune diseases. *Lupus.* 2007;16(3):181–185. DOI: 10.1177/0961203306076223.
71. Stojanovich L. Autonomic dysfunction in autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev.* 2009;8(7):569–572. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.018.
72. Strömbeck B., Jacobsson L.T. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):197–203. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32801494e3. Erratum in *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(4):403.
73. Strömbeck B.E., Theander E., Jacobsson L.T. Effects of exercise on aerobic capacity and fatigue in women with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):868–871. DOI: 10.1093/rheumatology/kem004.
74. Tadic M., Zlatanovic M., Cuspidi C. et al. Systemic sclerosis impacts right heart and cardiac autonomic nervous system. *J Clin Ultrasound.* 2018;46(3):188–194. DOI: 10.1002/jcu.22552.
75. Taylor N.F., Dodd K.J., Prasad D. et al. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2006;28(18):1119–1126. DOI: 10.1080/09638280500531834.
76. Tombul T., Anlar O., Tuncer M. et al. Impaired heart rate variability as a marker of cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2011;111(2):116–120.
77. Vita G., Fazio M.C., Milone S. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis is likely related to brainstem lesions. *J Neurol Sci.* 1993;120(1):82–86. DOI: 10.1016/0022-510x(93)90029-x.
78. White L.J., McCoy S.C., Castellano V. et al. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10(6):668–674. DOI: 10.1191/1352458504ms1088oa.



DOI: 10.56871/RBR.2024.95.99.007

УДК 616.13.002.2-004.6+616.831-005.4+616.72-084-005.4-008+616-07-036.22

## ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ, УГРОЖАЮЩАЯ ПОТЕРЕЙ КОНЕЧНОСТИ, — ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

© Аршед Ахмад Кучай<sup>1, 5</sup>, Александр Николаевич Липин<sup>1, 2</sup>, Шоаиб Ф. Падариа<sup>3</sup>, Никита Николаевич Груздев<sup>1</sup>, Алексей Геннадьевич Борисов<sup>1</sup>, Худайберды Азаткулиевич Мухамедов<sup>4, 5</sup>, Гельды Батырович Ходжакулиев<sup>5</sup>, Александр Алексеевич Ревякин<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 14, Центр спасения конечностей. 198099, г. Санкт-Петербург, ул. Косинова, 19/9

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

<sup>3</sup> Больница и исследовательский центр Джаслок. 15, Др. Г. Дешмух Марг, г. Мумбаи, Индия

<sup>4</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет. 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

<sup>5</sup> Многопрофильная медицинская клиника «Диона». 194354, г. Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 21/1

**Контактная информация:** Аршед Ахмад Кучай — клинический исследователь Центра спасения конечностей; врач сердечно-сосудистый хирург многопрофильной медицинской клиники «Диона». E-mail: drarshedcvs@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369> SPIN: 5455-9033

**Для цитирования:** Кучай А.А., Липин А.Н., Падариа Ш.Ф., Груздев Н.Н., Борисов А.Г., Мухамедов Х.А., Ходжакулиев Г.Б., Ревякин А.А. Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, — эпидемиология, патогенез, диагностика и стратегии лечения // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 53–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.99.007>

Поступила: 25.06.2024

Одобрена: 31.07.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме.** Хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности (ХИУПК), — это синдром хронических облитерирующих заболеваний периферических артерий, различных по этиологии и патогенезу. Заболевания, вызванные дегенеративным поражением артериального русла, могут приводить к ХИУПК, вызывая аневризмы и длительные хронические окклюзии. К таким заболеваниям относятся: Синдром Марфана, Элерса–Данло, опухоль Эрдгейма, нейрофиброматоз, фиброзная дисплазия. Множественные васкулиты встречаются при системных васкулитах и заболеваниях соединительной ткани. В подавляющем большинстве случаев (75–80%) патогенетическим механизмом, приводящим к развитию хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей и ХИУПК, являются атеросклероз и сосудистые осложнения, связанные с сахарным диабетом. Все эти заболевания приводят к значительному снижению перфузионного кровотока на уровне микроциркуляции, вызывая тяжелые метаболические нарушения. Со временем нарушаются реологические свойства крови, способствуя прогрессированию ишемии тканей. При ХИУПК многие компенсаторные возможности организма уже исчерпаны, но проведение реваскуляризации нижней конечности все еще возможно.

**Ключевые слова:** атеросклероз, хроническая ишемия, угрожающая потерей конечности, реваскуляризация, гибридный подход, эпидемиология, диагностика

## CHRONIC LIMB THREATENING ISCHEMIA — EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT STRATEGIES

© Arshed A. Kuchay<sup>1, 5</sup>, Alexander N. Lipin<sup>1, 2</sup>, Shoajib F. Padaria<sup>3</sup>, Nikita N. Gruzdev<sup>1</sup>, Aleksey G. Borisov<sup>1</sup>, Hudayberdi A. Muhamedov<sup>4, 5</sup>, Geldy B. Khojakuliev<sup>5</sup>, Alexandr A. Revyakin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> City Hospital No. 14, Limb Salvage Center. 19/9 Kosinov str., Saint Petersburg 198099 Russian Federation

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 6 Akademician Lebedev str., Saint Petersburg 194044 Russian Federation

<sup>3</sup> Jaslok Hospital & Research Center. 15, Dr. G. Deshmukh Marg, Mumbai, India

<sup>4</sup> Belgorod State National Research University. 85 Pobeda str., Belgorod 308015 Russian Federation

<sup>5</sup> Multidisciplinary medical clinic "Diona". 21/1 Lunacharsky Ave., Saint Petersburg 194354 Russian Federation

**Contact information:** Arshed A. Kuchay — Clinical researcher — Limb Salvage Center; Cardiovascular surgeon Multidisciplinary medical clinic "Diona". E-mail: drarshedcvs@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7974-9369> SPIN: 5455-9033

**For citation:** Kuchay AA, Lipin AN, Padaria ShF, Gruzdev NN, Borisov AG, Muhamedov HA, Khojakuliev GB, Revyakin AA. Chronic limb threatening ischemia — epidemiology, pathogenesis, diagnostics and treatment strategies. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):53–61. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.95.99.007>

Received: 25.06.2024

Revised: 31.07.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract.** Chronic limb threatening ischemia (CLTI) is a syndrome of chronic obliterating diseases of peripheral arteries, different in etiology and pathogenesis. Diseases caused by degenerative damage to the arterial bed can lead to CLTI, causing aneurysm and long chronic occlusions. Such diseases include: Marfan syndrome, Ehlers–Danlos, Erdheim tumor, neurofibromatosis, fibrotic dysplasia. Multiple vasculitis are found in systemic vasculitis and connective tissue diseases. The most common cause of CLTI is atherosclerosis and vascular complications associated with diabetes mellitus. In the vast majority of cases (75–80%), atherosclerosis is the pathogenetic mechanism leading to the development of chronic obliterating diseases of the lower limb arteries. All these diseases lead to a significant reduction of perfusion blood flow at the level of microcirculation, causing severe metabolic disorders. Over time, the rheological properties of the blood are impaired, contributing to the progression of tissue ischemia. With CLTI, many of the body's compensatory capabilities have been exhausted, but conducting revascularization of the lower limb is still possible.

**Keywords:** atherosclerosis, chronic limb threatening ischemia, revascularization, hybrid approach, epidemiology, diagnostics

## CONCEPT OF THE TERM “CHRONIC LIMB THREATENING ISCHEMIA”

The famous scientist P.R. Bell first introduced the concept of the word combination “critical lower limb ischemia or chronic limb threatening ischemia” into medical terminology in 1982. It was intended to designate patients with occlusive lesions of lower limb arteries, which are manifested by: pain at rest, trophic defects and the threat of lower limb gangrene [8]. In 1992, at the Second European Consensus on Chronic Critical Ischemia of the Lower Extremities, the definition of critical ischemia includes such concepts as: the presence of constant or recurrent pain in the lower extremities at rest, requiring analgesia with narcotic analgesics and existing for more than two weeks [26].

The syndrome of decompensated chronic arterial insufficiency of the limb, occurs against the background of reduced hemodynamic indices:

- ankle blood pressure indices 50–70 mm Hg;
- indexes of finger arterial pressure 30–50 mm Hg;
- transcutaneous oxygen tension values 30–50 mm Hg.

In recent decades, the term “CLTI” has become more widely used, which, in addition to focusing on hemodynamic parameters of the distal part of the lower extremity, includes other factors that negatively affect the healing of the trophic defect. Such factors include indicators as: the depth of the trophic defect, the presence and degree of its infection, the general morbid background of the patient. With the increasing incidence of diabetes mellitus and the impossibility to focus solely on hemodynamic parameters of the distal limb channel, it became necessary to develop a new classification of CLTI [4]. The new WIFI classification of lower extremity critical conditions meeting these criteria has been proposed for use in patients with and without

diabetes mellitus. This classification takes into account the degree of ischemia, wound depth, peripheral blood supply, presence and severity of the infectious process in the trophic defect. Using this classification, it is possible to analyze the condition of the limb, estimate the expected benefit from the proposed revascularization of the lower limb, and predict the risk of major amputation [42]. Lack of CLTI treatment leads to the disability of patients due to the high risk of lower limb amputation. To date, the treatment of CLTI still remains one of the main problems in modern vascular surgery, as there is still a high risk of lower limb amputation and high mortality of patients after it. CLTI is a terminal stage of chronic arterial insufficiency of the lower extremities, in which the combined state of microcirculation of the lower extremities, namely, reduced perfusion of the foot tissues, will not allow to achieve adequate repair of the trophic defect without limb revascularization.

## EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC LIMB THREATENING ISCHEMIA

The incidence of chronic limb threatening ischemia or critical lower limb ischemia varies from 50 to 100 cases per 100,000 population in European and US populations [69]. The prognosis in CLTI patients remains extremely unfavorable. According to the TASC document when comparing the results of treatment of patients with CLTI are comparable to the results of treatment of patients with severe oncologic diseases. Only in half of cases patients diagnosed with CLTI undergo limb revascularization, 25% undergo a course of conservative therapy, and the remaining 25% undergo primary amputation. In the absence of adequate treatment within 5 years, only 30% of patients with CLTI manage to preserve the limb, 52% of patients undergo amputa-

tion, and the remaining 18% of patients die from complications associated with CLTI progression. Publications in domestic and foreign literature indicate that the percentage of amputations in patients with CLTI is still quite high [1, 70, 71, 79]. With the advent of high-tech methods of endovascular reconstruction, the overall amputation rate is significantly decreasing due to the possibility of successful revascularization of the tibial segment [31]. Despite the active development of reconstructive vascular surgery, up to 500 lower limb amputations per 1 million population are performed annually. The share of all performed amputations on CLTI reaches 90%. In Russia about 300 amputations per 1 million population are performed annually due to the presence of CLTI in a patient. In Finland and the USA this figure is 120 and 280 respectively [1, 2, 25]. According to different literature data, 25% of patients die within one month after high amputation of the lower limb. In 2 years after high amputation the mortality rate varies from 25 to 60%. The mortality rate within 5 years after high lower extremity amputation ranges from 50 to 70%. After 10 years, this figure reaches 90% [7, 40, 70]. Such high figures of mortality after high amputation are associated with the presence of concomitant pathology, as well as caused by: advanced age, multifocal character of atherosclerosis lesion with involvement of coronary and carotid basins and manifestation of its complications in the form of metabolic disorders and nutritional status, due to decompensated limb ischemia and endogenous intoxication, as well as the traumatic nature of the operation. Among the main causes of death after amputation: acute cardiovascular insufficiency (50–66.4%), purulent and septic complications (11–34.1%), and acute cerebral circulatory failure (3.6%) are in the first place [32, 79].

#### **PATHOGENESIS OF CHRONIC LIMB THREATENING ISCHEMIA**

CLTI is a syndrome of chronic obliterative diseases of peripheral arteries, different in etiology and pathogenesis [72]. Diseases caused by degenerative lesions of the arterial bed can lead to CLTI, being the cause of aneurysms and dissections. Such diseases include Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome, Erdheim's tumor, neurofibromatosis, fibromuscular dysplasia. Multiple vascular lesions are noted in systemic vasculitis and connective tissue diseases [73]. The most frequent cause of CLTI development is atherosclerosis and vascular complications associated with the presence of diabetes mellitus. In the vast majority of cases (75–80%), atherosclerosis is the pathogenetic mechanism leading to the development of chronic obliterative diseases of lower limb arteries [73]. All these diseases lead to a significant decrease in perfusion blood flow at the level of microcirculation, causing severe metabolic disorders. Over time, the rheological properties of blood are disturbed, contributing to the progression of tissue ischemia [73]. In CLTI, many compensatory capabilities of the organism are exhausted, but revascularization of the lower limb is still possible [74].

#### **DIAGNOSTIC METHODS OF CHRONIC LIMB THREATENING ISCHEMIA**

##### **Ankle-brachial index**

Ankle brachial index (ABI) is a non-invasive and simple method for the diagnosis of peripheral arterial disease. The sensitivity of the ABI in the presence of CLTI ranges from 80% to 95% in patients without DM. In patients with DM this indicator varies between 50–71%. The specificity of ABI in detecting CLTI in patients without diabetes ranges from 95 to 100%. In the presence of DM, the specificity of ABI is 30–96% [34]. The value of ABI up to 0.7 indicates circulatory compensation, the range of ABI from 0.7 to 0.4 indicates circulatory sub compensation. In the presence of ABI less than 0.4 blood circulation of the lower leg in the decompensation stage (CLTI). The correlation of the degree of severity of chronic limb ischemia depending on the index of ABI according to the national recommendations for the management of patients with vascular arterial pathology was used. CLTI I — ankle brachial index  $\geq 0.9$ ; IIa — resting ABI 0.7–0.9; II b — resting ABI less than 0.7–0.9; III — resting ankle pressure  $< 50$  mm Hg; IV — resting ankle pressure  $< 50$  mm Hg. False-positive result of ABI is observed in patients suffering from long-term diabetes mellitus, terminal stage of renal failure due to pronounced development of media calcinosis of arterial wall [13, 62]. In case of elevated ABI (more than 1.4) and ABI is considered uninformative, other non-invasive methods of measuring peripheral hemodynamics are used. Finger-brachial index (FBI) is an informative method of diagnosing CLTI in patients with the presence of DM or terminal renal failure. Normally, the FBI is greater than 0.75. FBI less than 0.25 corresponds to severe CLTI [15, 62].

##### **Duplex or Triplex scanning of vessels**

Duplex or Triplex scanning is one of the highly accurate, non-invasive methods of diagnostics of vascular pathology, both in venous and arterial basins. Triplex vascular scanning includes 3 main ultrasound modes [63]:

- Normal mode is carried out to assess the structure of vessels, vascular walls and the degree of their tortuosity, which is especially important to consider for making the correct diagnosis and in preparation for various operations.
- Dopplerography — the study of the speed and direction of blood flow in the vessels, as well as its basic digital characteristics.
- Color Doppler mapping — helps to assess the patency of vessels, to detect the presence of thrombosis and atherosclerotic plaques, narrowing the vessel lumen, due to the sensitivity to slow flows improves differentiation between severe stenosis and occlusion, and also allows visualizing small vessels not distinguishable in B-mode [75].

The limitation in the use of duplex scanning is the difficulty of visualization and assessment of the lumen of calcified arteries. Difficulty in visualization of iliac arteries, provided there is gas in the intestine. Difficulty in visualization of collateral blood flow and reduced visualization of the affected arteries of the lower leg, especially the peroneal artery [21, 76].

### Laser Doppler flowmetry

The leading link in the pathogenesis of CLTI is microcirculatory disorders. Laser Doppler flowmetry (LDF) allows to evaluate the state of microcirculatory channel [9]. The LDF method is based on optical noninvasive probing of tissues with laser radiation and analysis of scattered and reflected radiation from erythrocytes moving in tissues. The use of LDF provides a deeper understanding of the pathogenesis of microcirculation disorders and allows, along with early diagnosis, to conduct objective control over therapeutic measures by analyzing the results in dynamics [24]. The absence of absolute contraindications to LDF and a wide range of indications for its use to assess both systemic and local state of microcirculation allows using this noninvasive diagnostic method in patients with severe somatic diseases [9].

### Spiral computed tomography

Good visualization of the localization level and extent of the pathological process in the arteries of the lower limbs is necessary to determine the nature and scope of surgical treatment. Modern CT scanners in diagnostics of the aorto-iliac segment have high sensitivity — 96% and specificity — 98%. When assessing the femoral-popliteal, femoral-tibial segments, these indicators are 97 and 94%, respectively. In assessing the state of the more distal channel, the sensitivity of the method is 95%, specificity 91% [67]. The sensitivity and specificity of this method are comparable to the invasive diagnostic method — selective angiography of lower limb arteries [3].

Application of multidetector CT angiography technique, has a number of advantages over traditional contrast angiography. One of the significant advantages of this method is the possibility to perform it at the outpatient stage. Spiral CT angiography allows visualization of arteries in several planes, creating volumetric images [49]. SCT angiography can be performed in patients who have had a pacemaker installed. CT angiography clearly visualizes calcium and implanted stents within the artery. With CT angiography, it is possible to visualize the tissues around the vessel, which allows the detection of arterial compression from the outside by a tumor, lymph nodes, cyst, or aneurysm [52]. Allergic reaction to iodine-containing contrast agents and renal insufficiency of the patient are the limitations of CT angiography.

### Magnetic resonance imaging

Magnetic resonance angiography (MRA), being a noninvasive study with absence of nephrotoxic effects of magnetic resonance contrast agents and radiation exposure, provides an opportunity for objective assessment of peripheral vessels [48]. However, in case of multilevel atherosclerotic lesions of lower limb arteries, adequate visualization of the affected segment is performed using special contrast agents - paramagnetic [48, 55]. The advantage of this method is simultaneous visualization of soft tissues, which is necessary in assessing the prevalence of necrotic lesion in the presence of trophic defect [75]. Despite the fact that MRA has high specificity and sensitivity (93–100%), being a promising technique, it also has a number of disadvantages. In the presence of

hemodynamic disturbances and turbulent blood flows, the degree of stenosis may be overestimated. Limitation of MRA use in the presence of stented arteries of the lower limbs, as stents may be accompanied by artifacts, simulating vessel occlusion. It is impossible to perform MRA in patients with pacemakers, as well as in patients with clipped cerebral aneurysms, presence of metal structures. In patients with elevated creatinine, magnetic resonance angiography with gadolinium contrast in rare cases may cause toxic effects on the kidneys. MRA poorly visualizes arterial calcinosis, which may significantly limit its use in planning for vascular anastomosis [48, 57, 64].

### Peripheral arteriography of the lower limbs

Peripheral angiography of lower limb arteries belongs to the invasive method of investigation and is a necessary method of investigation in case a patient is planned to undergo revascularization of lower limb arteries [5, 18]. Due to the intensive development and increasing informativity of noninvasive methods of investigation, peripheral arteriography is no longer the “gold standard” in the diagnosis of lower limb peripheral arterial diseases and is performed as a diagnostic procedure less and less frequently [5, 19]. Angiography allows to determine the localization and extent of the pathological process, assess the state of the arterial or venous channel, visualize and evaluate the state of collateral circulation. Angiography of lower limb arteries is often used to visualize congenital vascular anomalies. Angiography allows visualization of stented arteries of the lower extremities without artifacts or image distortion.

There are no absolute contraindications to angiography of the lower limb arteries; relative contraindications include: acute renal or hepatic insufficiency, allergy to iodine preparations, acute stages of specific diseases (tuberculosis, viral hepatitis B and C) [20, 73].

### Transcutaneous oximetry

Transcutaneous oximetry (TcPO<sub>2</sub>) is a simple and non-invasive way to assess the microcirculation. Transcutaneous oximetry is monitored using a Clark electrode placed on the skin and heated. It determines the level of tissue oxygen saturation, thereby reflecting the state of microcirculation [77]. Although there are some known drawbacks, this method is the “gold standard” in assessing tissue perfusion in the presence of CLTI [70]. TcPO<sub>2</sub> is used for amputation risk stratification, and assessment of distal perfusion with TcPO<sub>2</sub> is recommended for use in patients with CLTI and DM. Some conditions limit the use of TcPO<sub>2</sub>. Indications are distorted in the presence of: elevated body temperature, peripheral edema, widespread inflammation, cutaneous hyperkeratosis, and obesity [3].

## TREATMENT METHODS FOR CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

Treatment of chronic critical lower limb ischemia is currently one of the unsolved problems in vascular surgery. Quite often the



use of surgical method of treatment in the presence of severe concomitant pathology is not possible. Despite the achievements of modern pharmacotherapy, many existing drugs in the treatment of critical ischemia of the lower limbs are ineffective. In this regard, the search for new approaches to the solution of this problem is underway. The latest pharmacological breakthrough was the introduction of methods of angiogenesis stimulation in the affected limbs based on the possibilities of genetically engineered technology. The mechanism of action of the drug is aimed at stimulation of capillary growth and development of microcirculatory channel in ischemic tissues [29, 30, 46]. When determining the possibility of using genetically engineered method of angiogenesis stimulation in clinical practice, it turned out that the most effective use of this technology was noted in patients with CLTI of IIb–III stages according to Fonteyn-Pokrovsky classification. Taking into account the low efficacy of conservative therapy, when determining the therapeutic tactics in patients with CLTI, it is necessary, first of all, to decide on the possibility of reconstructive surgery on vessels. Surgical treatment aimed at revascularization of the lower limb is the optimal method of treatment of ischemic syndrome caused by severe morpho-functional changes in the arterial bed. Surgical treatment can be performed in all patients with CLTI in the presence of appropriate indications and absence of contraindications to intervention. Maximum restoration of blood circulation in the lower extremities is possible only by using direct revascularization: endovascular revascularization, open surgery, hybrid reconstruction [45, 47, 74].

Endovascular surgery — remains a young direction in modern vascular surgery and is increasingly used in the treatment of obliterative diseases of the arteries of the lower extremities. Balloon angioplasty and stenting of lower limb arteries are the most common endovascular interventions for pathology of lower limb arteries, allowing to restore blood flow through vessels without open surgery. Over the last decade, endovascular methods of revascularization of lower limb arteries have been rapidly improved, so in a significant number of patients they are used as a less invasive treatment for lower limb arterial disease [39, 51, 74].

For many years, open surgery was considered the “gold standard” treatment for patients with clinical presentation of CLTI. With the advent of endovascular surgery, these two methods were constantly opposed to each other [59].

Recently, however, there have been more and more reports about the desire to find the best treatment options for patients with CLTI, which has led to the merging of these areas [74].

In case of multilevel lesions of lower limb arteries, combined operations consisting in the simultaneous use of open arterial reconstructive surgeries with endovascular procedures (stenting, balloon angioplasty, etc.) have been performed more often [33, 78–80].

The first data on the use of open and endovascular surgery in a patient with critical lower limb ischemia were published in 1973 by J. Porter, who reported on balloon angioplasty of the iliac artery with simultaneous femoral-femoral cross-over bypass [54].

At present, hybrid surgery is a rather promising direction in the treatment of CLTI and accounts for 5 to 21% of lower extremity arterial vessel surgeries in foreign clinics [16, 22, 23].

Some authors mean hybrid surgery as a combined one-stage intervention combining open and endovascular stages within one operating room, while others suggest that these interventions can be separated in time by minutes, hours, or even days [6, 12, 50, 66, 74, 78–80].

There is an opinion that when endovascular and “open” techniques are combined in a single patient, the risk of restenosis and reconstruction occlusions in the distant postoperative period, is much higher than after performing standard open surgery [74, 80].

Hybrid surgery should be used for patients with high surgical risk, with severe concomitant pathology in multilevel atherosclerotic lesions, but it should be taken into account that in the presence of stage IV limb ischemia, diabetes mellitus, and chronic renal failure, it can negatively affect the remote patency of the reconstruction zones [37, 68, 78].

Considering the fact that the development of critical ischemia in one third of cases is associated with multilevel atherosclerotic lesions of the arterial channel of the lower extremities and the lack of randomized clinical trials in this area is of scientific interest [17, 74, 78, 80]. The accumulated experience of open bypass surgeries, hybrid reconstructions, and endovascular techniques for the treatment of patients with critical ischemia over many years demonstrate positive results. The existing studies comparing the advantages and disadvantages of open, endovascular and hybrid operations in critical ischemia do not consider separately patients with previously performed stenting of lower limb arteries in the clinical picture of critical lower limb ischemia due to disease progression.

#### **CURRENT RANDOMIZED TRIALS INVESTIGATING THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CLTI**

BASIL is the only randomized controlled trial to date comparing the results of surgical lower extremity arterial reconstruction with those of endovascular revascularization of the lower extremity arteries, in patients with critical lower extremity ischemia. In their original 2005 publication, the BASIL investigators reported that the main clinical outcomes (overall survival and amputation-free survival) at 2 years did not differ between groups. However, after 2 years, open bypass surgery appeared to be advantageous, prompting the continuation of the study [10]. The final analysis of the BASIL results now suggests that patients who initially underwent endovascular interventions have a much worse outcome in the late postoperative period than patients initially treated surgically. Quality of life scores and costs were not significantly different overall. There are many controversies surrounding the BASIL trial and its interpretation. These include the choice of study population, the endpoints considered, and the nature of the procedures performed. The BASIL trial confirms the primacy of open surgical bypass with autovenous for the majority of patients with critical lower extremity ischemia and raises questions about the conse-



quences of failed endovascular interventions. Complications during hybrid operations range from 2–6.5% and are typical complications for endovascular and open interventions [44]. Further multicenter studies are needed to address the large evidence gap for treatment selection in this patient population [14].

BASIL-2 is a multicenter prospective randomized study including patients with critical lower extremity ischemia. The aim of the study was to evaluate the economic and clinical efficacy of treatment of endovascular and femoral-popliteal bypass below the knee joint target with autovenous in patients with critical lower limb ischemia with localization of the lesion at the level and below the popliteal artery. Official recruitment of centers included in the study has been started since July 2014. In total, 600 patients are planned to be included in the study, with a follow-up time of 3 years. As of November 01, 2017, a total of 40 clinical centers are open for participation in the Basil-2 study; 29 in England, 5 in Scotland, 2 in Wales, 3 in Denmark and 1 in Sweden. Thirty-nine of the 40 clinical centers have cumulatively recruited 249 participants [11, 53].

BASIL-3 is a multicenter randomized controlled trial. Comparing the clinical and cost-effectiveness of simple balloon angioplasty with or without metallic stenting, drug-coated balloon angioplasty with or without bare metal stenting, and primary stenting with drug-coated stents secondary to the femoral-popliteal segment. Patients with multilevel atherosclerotic lesions of the lower extremity arteries may receive aorto-iliac and/or popliteal-tibial revascularization at the same time as their randomized femoral-popliteal intervention. The primary clinical outcome is amputation-free survival. The primary outcome in the economic analysis is cost per year. Secondary outcome measures include overall survival, major adverse limb events, major adverse cardiac events, ischemic pain relief, trophic defect healing, and quality of life. The required sample size was calculated for 861 participants (287 at each shoulder). These patients will be recruited over 3 years and followed up for 2 to 5 years [11, 35].

BEST-CLI is a prospective, multicenter, randomized, open comparative study. The primary objective of the study is to compare the efficacy, functional outcomes, and cost of treatment in patients with infrainguinal lesions of lower extremity arteries and the presence of critical lower extremity ischemia who underwent open surgical treatment or endovascular revascularization [27]. The study includes 2100 patients at 140 medical sites in the United States and Canada who are candidates for both revascularization options. This is a 4-year study, ongoing from 2014–2017, with each patient being followed for a minimum of 2 years after treatment [56, 58].

Critical lower extremity ischemia continues to represent a huge public health problem in the developed world. The BEST-CLI study is a timely and necessary study to help identify best practices and provide a framework for thoughtful application of current and future treatment options for critical lower extremity ischemia [28, 41, 43].

Currently, there is no consensus on the prioritized method of surgical treatment for patients with critical lower extremity ische-

mia. For a long time, open arterial operations remained the “gold standard” in the treatment of CLTI. Since the advent of endovascular surgery, many positions in the treatment of CLTI began to be reconsidered. Despite the variety of existing methods of surgical treatment, none of them is without disadvantages.

Recently, there has been a rapid increase in the use of minimally invasive technology in revascularization of lower limb arteries in patients with CLTI [38, 74, 78, 80–87]. Repeated surgical interventions on arterial segments are usually technically much more difficult and traumatic [36, 60, 61, 65].

It follows that the problem of choosing the optimal and hybrid surgical tactics for treatment of patients with critical lower limb ischemia or chronic limb threatening ischemia in the presence of extended occlusion of the SFA and lesions of the lower leg arteries is relevant and of scientific and practical interest.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSERF). Scientific and Organizational Committee of the ESSERF project. *Preventive Medicine*. 2013;16(6):25–34.
2. Abou-Zamzam A., Gomez N., Molkara A. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann. Vasc. Surg.* 2007;21(4):458–463.
3. Aiello A. Treatment of peripheral arterial disease in diabetes: a consensus of the Italian Societies of Diabetes (SID, AMD), Radiology (SIRM) and Vascular Endovascular Surgery (SICVE). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. 2014;24(4):355–369.
4. Alexandrescu V.A., Hubermont G., Phillips Y., Guillaumie B., Ngongang C., Vandenbossche P., Azdad K., Ledent G., Horion J. Selective primary angioplasty following an angiosome model of reper-



- fusion in the treatment of Wagner 1–4 diabetic foot lesions: Practice in a multidisciplinary diabetic limb service. *J Endovasc Ther.* 2008;15:580–593.
5. Anderson J. Management of patients with peripheral artery disease. *Circulation.* 2013;127(13):1425–1443.
  6. Antoniou G.A., El Sakka K, Hamady M., Wolfe J.H.N. Hybrid treatment of complex aortic arch disease with supra-aortic debranching and endovascular stent graft repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(6):683–690.
  7. Baars E., Emmelot C., Geertzen J. Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2007;151(49):2751–2752.
  8. Bell P., Charleworth D., De Palma R.G., Eastcott H.H. The definition of critical ischaemia of a limb: Working party of the intern. vascul. simp. *British Journal of Surgery.* 1982;69(2):28–35.
  9. Benitez E. Contemporary assessment of foot perfusion in patients with critical limb ischemia. *Seminars in vascular surgery.* 2014;27(1):3–15.
  10. Bradbury A.W., Adam D.J., Bell J., Forbes J.F. et al. BASIL trial participants Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg.* 2010;51(Suppl 5):18–31.
  11. Bradbury A.W. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) Trial: What Are Its Implications? *Seminars in Vasc Surg.* 2009;22(4):267–274.
  12. Branchereau A., Jacobs M. *EVC 2004: hybrid vascular procedures.* Willey-Blackwell; 2004.
  13. Burns P., Gough S., Bradbury A.W. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ.* 2003;326:584–588.
  14. Conte M.S. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010; 51 (Suppl. S): 69–75.
  15. Conte M.S., Geraghty P.J., Bradbury A.W. et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2009;50(6):1462–1473.
  16. Cotroneo A.R., Iezzi R., Marano G., Fonio P., Nessi F., Gandini G.. Hybrid therapy in patients with complex peripheral multifocal steno-obstructive vascular disease: two-year results. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(3):355–361.
  17. Cull D.L., Langan E.M., Gray B.H. et al. Open versus endovascular intervention for critical limb ischemia: a population-based study. *J Am Coll Surg.* 2010;210:555–563.
  18. Davies M.G., Saad W.E., Peden E.K. et al. Impact of runoff on superficial femoral artery endoluminal interventions of rest pain and tissue loss. *J Vasc Surg.* 2008;48:619–626.
  19. Dearing D.D., Patel K.R. Primary stenting of the superficial femoral and popliteal artery. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):542–547.
  20. Derksen W.J., Gisbertz S.S., Pasterkamp G., De Vries J.P., Moll F.L. Remote superficial femoral artery endarterectomy. *J Cardiovasc Surg. (Torino).* 2008;49(2):193–198.
  21. Dhanoo D. Position statement on noninvasive imaging of peripheral arterial disease by the society of interventional radiology and the Canadian interventional radiology association. *Vasc Interv Radiol.* 2016(27):947–951.
  22. Dosluoglu H.H., Lall P., Cherr G.S., Harris L.M., Dryjski M.L. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1425–1435.
  23. Ebaugh J.L., Gagnon D., Owens C.D., Conte M.S., Raffetto J. Comparison of costs of staged versus simultaneous lower extremity arterial hybrid procedures. *Am J Surg.* 2008;196(5):634–640.
  24. Enzler M., Zund G., Schimmer R. et al. Indications for technique and interpretation of arterial Doppler sonography from the vascular surgeons viewpoint. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1992;81:1074–1077.
  25. Eskelinen E. Major amputation incidence decreases both in non-diabetic and in diabetic patients in Helsinki. *Scandinavian Journal of Surgery.* 2006;95:185–189.
  26. European Working Group on critical limb ischemia second european consensus document on chronic critical leg ischemia. *Eur J Vasc Surg.* 1992;5(Suppl A):1–32.
  27. Farber A., Rosenfield K., Menard M. The BEST-CLI Trial: a multidisciplinary effort to assess which therapy is best for patients with critical limb ischemia. *Techniques in Vascular & Interventional Radiology.* 2014;17(3):221–224.
  28. Fernandez N.B., Marone L.B., Rhee R.B., Leers S.B., Makaroun M.S.B., Chaer R.B. Multilevel versus isolated tibial interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2009;50(4):969–970.
  29. Ghoneim B., Elwan H., Eldaly W., Khairy H., Taha A. Gad A. Management of critical lower limb ischemia in endovascular era: experience from 511 patients. *Int J Angiol.* 2014;23(3):197–206.
  30. Gruberg L. Optimally deployed stents in the treatment of restenotic versus de novo lesions. *Am J Cardiol.* 2000;85(3):333–337.
  31. Hallett J.W. Jr., Byrne J., Gayari M.M., Ilstrup D.M., Jacobsen S.J. et al. Impact of arterial surgery and balloon angioplasty in amputation: a population based study of 1155 procedures between 1973 and 1992. *J Vasc Surg.* 1997;25:29–38.
  32. Heikkinen M. et al. Lower limb amputations: differences between the genders and long-term survival. *Prosthet Orthop Int.* 2007;31(3):277–286.
  33. Hinchliffe R.J. A randomized trial of endovascular and open surgery for abdominal aortic aneurysm — results of pilot study and lessons for further studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:506–513.
  34. Hummel B.W., Hummel B.A., Mowbray A. et al. Reactive hyperemia vs treadmill exercise testing in arterial disease. *Arch Surg.* 1978;113(1):95–98.
  35. Hunt B.D., Popplewell M.A., Davies H, Meecham L., Jarrett H., Bate G., Grant M., Patel S, Hewitt C., Andronis L., Deeks J.J., Bradbury A; BASIL-3 Collaborative Group. BALloon versus Stenting in severe Ischemia of the Leg-3 (BASIL-3): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):224. DOI: 10.1186/s13063-017-1968-6.
  36. Lumsden A.B., Davies M.G., Peden E.K. Medical and Endovascular Management of Critical Limb Ischemia. *J Endovasc. Ther. International Society of Endovascular Specialists.* 2009;16 (Suppl. II):II31–II62.

37. Manzi M., Palena L.M., Cester G. Endovascular techniques for limb salvage in diabetics with crural and pedal disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52(4):485–492.
38. Marx S.O. Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis. *Circulation*. 2001;10:852–825.
39. Meier G.H. Current literature for evidence-based infrainguinal endovascular treatment. *Semin Vasc Surg*. 2008;21(4):210–216.
40. Melillo E., Nuti M., Bongiorno L. et al. Major and minor amputation rates and lower critical limb ischemia: the epidemiological data of western Tuscany. *Ital Heart J Suppl*. 2004;10:794–805.
41. Menard M.T., Farber A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess whether surgical or endovascular therapy is better for patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg*. Elsevier BV. 2014;27(1):82–84.
42. Mills J. The Society of Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratifications based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59(1):220–234.
43. Mitra A.K., Agrawal D.K. In stent restenosis: bant of the stent era. *J Clin Pathol*. 2006;59: 232–239.
44. Mousa A., Abdel Hamid M., Ewida A. et al. Combined percutaneous endovascular iliac angioplasty and infrainguinal surgical revascularization for chronic lower extremity ischemia: preliminary result. *Vascular*. 2010;18(2):71–76.
45. Muradin G.S., Bosch J.L., Stijnen T., Hunink M.G. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. *Radiology*. 2001;221(1):137–145.
46. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris K.A., Fowkes F.G., TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASCII). *J Vasc Surg*. 2007;45 (Suppl S):S5–S67.
47. Ogren M., Hedblad B., Janzon L. Biased risk factor assessment in prospective studies of peripheral arterial disease due to change in exposure and selective mortality of high-risk individuals. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3(6):523–528.
48. Ouwendijk R. Imaging peripheral arterial disease: a randomized controlled trial comparing enhanced MR angiography and multi-detector row CT angiography. *Radiology*. 2005;236:1094–1103.
49. Pan A., Gan Y., Luo C., Chen T. Diagnostic atherosclerosis and occlusive disease of abdominal aortic and lower extremity arteries with using CT angiography. *J Med Imag Technol*. 2014;20(6):898–900.
50. Pearce W.H. What's New in Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2003;196(2):253–266.
51. Pennywell D.J., Tan T.W., Zhang W.W.. Optimal management of infrainguinal arterial occlusive disease. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10:599–608.
52. Piccoli G., Gasparini D., Smania S., Sponza Multislice M. CT angiography in the assessment of peripheral aneurysms. *Radiol Med*. 2008;6(5):504–511.
53. Popplewell M.A., Davies H., Jarrett H., Bate G., Grant M., Patel S., Mehta S., Andronis L., Roberts T., Deeks J., Bradbury A., and on Behalf of the BASIL-2 Trial Investigators. Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg-2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:11. DOI: 10.1186/s13063-015-1114-2.
54. Porter J.M., Eidemiller L.R., Dotter C.T., Rösch J., Vetto R.M. Combined arterial dilatation and femorofemoral bypass for limb salvage. *Surg. Gynecol Obstet*. 1973;137:409–412.
55. Rofsky N.M., Adelman M.A. MR angiography in the evaluation of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Radiology*. 2000;214:325–338.
56. Ryer E.J., Trocciola S.M., DeRubertis B. et al. Analysis of outcomes following failed endovascular treatment of chronic limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2006;20:440–446.
57. Runge V.M. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imaging*. 2010;12(2):205–213.
58. Ryer E.J., Trocciola S.M., De Rubertis R. et al. Analysis of outcomes following failed endovascular treatment of chronic limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2006;20(4):440–446.
59. Scott E.C. Surgical versus endovascular revascularization in the critical limb ischemia patient. *Endovasc Today*. 2015, May:42–46.
60. Siablis D., Karnabatidis D., Katsanos K., Kagadis G.C., Kraniotis P., Diamantopoulos A., Tsolakis J. Sirolimus-eluting versus bare stents after suboptimal infrapopliteal angioplasty for critical limb ischemia: enduring 1-year angiographic and clinical benefit. *J Endovasc Ther*. 2007; 14:241–250.
61. Sitkin I.I., Galstyan G.R., Solomatina R.Yu., Bondarenko O.N., Mitish V.A., Doronina L.P., Dedov I.I. Critical limb ischemia and diabetic foot treatment in a multidisciplinary team setting. *Cardiac & Vascular Update*. 2012;2:24–29.
62. Söderström M., Albäck A., Biancari F., Lappalainen K., Lepäntalo M., Venermo M. Angiosome-targeted infrapopliteal endovascular revascularization for treatment of diabetic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2013;57(2):427–435.
63. Sousa J.E., Costa M.A., Abizaid A. et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005;111:2326–2329.
64. Sueyoshi E., Sakamoto I., Matsuoka Y. et al. Aortoiliac and lower extremity arteries: comparison of threedimensional dynamic contrast-enhanced subtraction MR angiography and conventional angiography. *Radiology*. 2000;210:683–688.
65. TASC Working group. Management of peripheral arterial disease (PAD): TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management Eur. *J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19(Suppl 1).
66. Ten Cate G., Fosse E., Hol P.K. et al. Integrating surgery and radiology in one suite: a multicenter study. *J Vasc Surg*. 2004;40(3):494–499.
67. Tendera M. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851–2906.
68. Zhou M., Huang D., Liu C., Liu Z., Zhang M., Qiao T., Liu C.J. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1595–1603.
69. Clinical recommendations. Diseases of the arteries of the lower extremities. Moscow;2016.
70. Aslanov A.D., Logvina O.E., Kugotov A.G. Experience of treatment of critical ischemia of the lower extremities against the background of diffuse arterial lesions. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;18(4):125–127.

71. Zudin A.M., Zasorina M.A., Orlova M.A. Epidemiologic aspects of the chronic critical ischemia of the lower limbs. *Surgery*. 2014;10:78–82.
72. Lebedev S.V., Karasev A.V., Kurguntsev V.V. Cell therapy of critical ischemia of the lower limbs (problems and prospects). *Bulletin of RAMS*. 2013;3:33–40.
73. Pokrovskiy A.V. *Manual. Clinical angiology*. 2004;2:213–215.
74. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kuryanov P.S. et al. The hybrid surgery concepts for atherosclerotic lesions of lower limb arteries. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2023;3(52):37–43.
75. Kokov L.S. *Radiation diagnostics of heart and vascular diseases: national guide*. Moscow: GEOTAR-Media;2011.
76. Kulikov V.P. *Fundamentals of ultrasound investigation of vessels*. Moscow;2015.
77. Stupin V.A., Anikin S.I., Aliev S.R. *Transcutaneous oximetry in clinical practice (methodical recommendations)*. Moscow;2010.
78. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Treatment of multilevel lesions of arteries in lower extremities in cases of CLTI. *Medical Alliance*. 2022;10(S3):187–189.
79. Kuchay A.A., Lipin A.N. et al. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management and future trends (a scientific statement). *Russian Biomedical Research*. 2023;8(4):54–64.
80. Kuchay A.A., Lipin A.N. A comparative retrospective analysis of the results of hybrid interventions and femoral-tibial bypass in extended multilevel infrainguinal arterial segment lesions in patients with chronic critical limb ischemia. *Pediatrician*. 2023;14(6):25–35. DOI: 10.17816/PED626430.
81. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S. Critical limb threatening ischemia and its management. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(1):33–46. DOI: 10.56871/RBR.2024.68.81.005.
82. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R., Artyukh L.Yu. Revascularization of lower limb based on the angiosome concept with early local flap reconstruction (a case report). *Forcipe*. 2022;5(4):29–35.
83. Kuchay A.A., Lipin A.N., Karelina N.R. et al. Revascularization in extended occlusions of the superficial part of the femoral artery and multi-storey lesions of the arteries of the lower extremity. *Forcipe*. 2022;5(3):4–14.
84. Kurianov P., Lipin A., Antropov A. et al. Popliteal artery angioplasty for chronic total occlusions with versus without the distal landing zone. *Annals of vascular surgery*. 2020;62(68): 417–425.
85. Kuchay A.A., Lipin A.N., Gruzdev N.N., Borisov A.G., Kashapov I.S., Atmadzas K.A., Orlov A.G., Muhammedov H.A. Comparison of clinical outcome of bypass surgery versus below-the-knee angioplasty and stenting in infrapopliteal lesions that results in ulcer or toe gangrene. *Russian Biomedical Research*. 2024;9(2):50–56. DOI: 10.56871/RBR.2024.50.12.006.
86. Kuchay A.A., Lipin A.N., Kurianov P.S. Advantages of the hybrid revascularization technique in the treatment of extended occlusions of the superficial femoral artery and multilevel lesions of the lower extremity arteries. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2024;23(2):60–66. DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-60-66.
87. Kuchay A.A., Lipin A.N. Hybrid interventions on distal sections of the main arteries in extended chronic occlusions of the superficial femoral artery in patients with critical limb ischemia. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2021;2(55):33–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0004.

DOI: 10.56871/RBR.2024.68.51.008  
УДК 616.31-001.17

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕХАНО-ОЖОГОВОГО ШОКА, ВЫЗВАННОГО ОБШИРНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМОЙ И СИНДРОМОМ ДЛИТЕЛЬНОГО СДАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Николай Константинович Соколов<sup>2</sup>, Евгений Владимирович Зиновьев<sup>1,4</sup>,  
Эдуард Константинович Дерий<sup>1</sup>, Денис Валерьевич Костяков<sup>1</sup>, Станислав Николаевич Пятаков<sup>3</sup>,  
Владимир Олегович Сидельников фон Эссен<sup>1</sup>, Анна Витальевна Костякова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. 192242, г. Санкт-Петербург, Будапештская ул., 3, лит. А

<sup>2</sup> Городская больница скорой медицинской помощи. 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, 88/35

<sup>3</sup> Городская больница № 4. 354057, г. Сочи, ул. Туапсинская, 1

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Денис Валерьевич Костяков — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела термических поражений.  
E-mail: kosdv@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-7168> SPIN: 9966-5821

**Для цитирования:** Соколов Н.К., Зиновьев Е.В., Дерий Э.К., Костяков Д.В., Пятаков С.Н., Сидельников фон Эссен В.О., Костякова А.В. Патогенетическое лечение механо-ожогового шока, вызванного обширной ожоговой травмой и синдромом длительного сдавления (обзор литературы) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 62–68. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.51.008>

Поступила: 27.05.2024

Одобрена: 21.06.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме.** Механо-ожоговый шок, обусловленный обширной ожоговой травмой и синдромом длительного сдавления, является сложной и многогранной проблемой. Ряд патологических процессов, таких как выраженный болевой синдром, плазмопотеря, гиповолемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, системная гипоксия, расстройство электролитного баланса, реперфузионное повреждение тканей, эндотоксикоз, обменные нарушения, обуславливают тяжесть течения патологии у пациентов с комбинированной травмой. Несмотря на разнообразие способов патогенетического лечения механо-ожогового шока, летальность среди этой группы больных по-прежнему остается на высоком уровне. В соответствии с этим актуальным остается вопрос о более детальном изучении патогенеза и усовершенствовании методов патогенетического лечения механо-ожогового шока.

**Ключевые слова:** механо-ожоговый шок, ожоги кожи, синдром длительного сдавления, патогенез шока

## PATHOGENETIC TREATMENT OF MECHANICAL BURN SHOCK CAUSED BY EXTENSIVE BURN INJURY AND LONG-TERM COMPRESSION SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

© Nikolay K. Sokolov<sup>2</sup>, Evgeniy V. Zinoviev<sup>1,4</sup>, Eduard K. Derii<sup>1</sup>, Denis V. Kostyakov<sup>1</sup>, Stanislav N. Pyatakov<sup>3</sup>,  
Vladimir O. Sidelnikov von Essen<sup>1</sup>, Anna V. Kostyakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute of emergency medicine. 3 lit. A Budapestskaya str., Saint Petersburg 192242 Russian Federation

<sup>2</sup> City Emergency Hospital. 88/35 Bodraya str., Rostov-on-Don 344068 Russian Federation

<sup>3</sup> City Hospital № 4. 1 Tuapsinskaya str., Sochi 354057 Russian Federation

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

**Contact information:** Denis V. Kostyakov — Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher in the Department of thermal injuries.  
E-mail: kosdv@list.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-7168> SPIN: 9966-5821

**For citation:** Sokolov NK, Zinoviev EV, Derii EK, Kostyakov DV, Pyatakov SN, Sidelnikov von Essen VO, Kostyakova AV. Pathogenetic treatment of mechanical burn shock caused by extensive burn injury and long-term compression syndrome (literature review). Russian Biomedical Research. 2024;9(3):62–68. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.51.008>

Received: 27.05.2024

Revised: 21.06.2024

Accepted: 16.09.2024



**Abstract.** Mechanical burn shock caused by extensive burn injury and prolonged compartment syndrome is a complex and multifaceted problem. A number of pathological processes, such as severe pain, plasma loss, hypovolemia, disseminated intravascular coagulation syndrome, systemic hypoxia, electrolyte imbalance, reperfusion tissue damage, endotoxemia, and metabolic disorders determine the severity of the pathology in patients with combined trauma. Despite the variety of methods of pathogenetic treatment of mechanical burn shock, mortality among this group of patients still remains at a high level. In accordance with this, the question of a more detailed study of the pathogenesis and improvement of methods of pathogenetic treatment of mechanical burn shock remains relevant.

**Keywords:** mechanical burn shock, skin burns, prolonged compression syndrome, pathogenesis of shock

## ВВЕДЕНИЕ

Ожоги кожи занимают третье место среди всего травматизма в Российской Федерации [21]. Несмотря на высокий уровень развития здравоохранения, даже в ряде стран Евросоюза частота ожоговых поражений достигает 295 случаев на 100 тыс. населения [39]. Ежегодные отчеты Министерства здравоохранения Российской Федерации констатируют, что за период 2021–2022 гг. ожоговые поражения были выявлены у 220–240 пострадавших, среди которых показатель летальности составил 6,9–7,3% [33]. За последние два десятилетия (с 2003 по 2020 гг.) основными причинами ожогов выступает именно бытовой травматизм — 92%, в свою очередь на долю производственного приходится лишь 8% [13]. Такие показатели, прежде всего, связаны с активной индустриализацией общества и повышением уровня жизни.

Основными причинами массового ожогового травматизма выступают природные и техногенные катастрофы, боевые действия, чрезвычайные происшествия на производствах [5]. При всех вышеописанных событиях повышается риск не только воздействия температурного фактора, но и механического, который, в свою очередь, может быть причиной развития синдрома длительного сдавления (СДС) [46]. Синдром длительного сдавления — это жизнеугрожающее состояние, возникающее в связи с длительным сдавливанием части тела и последующим ее высвобождением, вызывающее шоковое состояние [37]. Впервые синдром длительного сдавления был описан Е. Вуатерс в 1941 г. во время Второй мировой войны. Автор проводил анализ опыта лечения пациентов, пострадавших вследствие массированных бомбардировок [43]. В последующие десятилетия ни одно чрезвычайное происшествие в крупных городах не проходило без синдрома длительного сдавления.

В основе патогенеза синдрома длительного сдавления лежит ишемический токсикоз, развивающийся при декомпрессии от поступления в организм из длительно сдавленных (ишемизированных) тканей токсинов и продуктов цитолиза в режиме нормо- или гипоперфузии [42]. Токсины, в свою очередь, повышают проницаемость стенок сосудов микроциркуляторного русла, вызывая выпотевание плазмы в межклеточное пространство, усиливая отек поврежденной конечности и ухудшая реологию крови. Помимо этого, важным звеном

патогенеза является боль, в особенности при повреждении конечностей, богатых большим количеством нервных окончаний в коже, скелетной мускулатуре и надкостнице. В результате комплексного воздействия болевого синдрома, токсического поражения и психоэмоционального состояния может развиваться травматический шок [34].

В силу неуклонно растущего процесса урбанизации и индустриализации общества ожоговые травмы и синдром длительного сдавления всегда присутствуют при любых природных и техногенных катастрофах, и они тесно переплетены между собой. Поиск методик улучшения оказания медицинской помощи при данных состояниях является актуальным вопросом современного здравоохранения.

Для оптимизации процессов лечения больных с синдромом длительного сдавления при обширных ожогах важно рассмотреть патофизиологические аспекты данной проблемы. Основной причиной тяжелого течения и/или летального исхода при развитии синдрома длительного сдавления на фоне ожога выступает шок — это состояние организма, характеризующееся комплексом патологических сдвигов, приводящих к гипоперфузии органов с развитием последующей клеточной дисфункции [1]. К основным патогенетическим факторам шока при данных состояниях можно отнести интоксикацию, нарушение метаболизма, гиповолемию, плазмопотерю, выраженную боль, нарушение функций сердца и центральной нервной системы [1, 2].

Особенностям течения и причинам возникновения механо-ожогового шока на фоне синдрома длительного сдавления посвящены целые разделы в специализированной литературе [19]. Основной причиной неблагоприятных исходов при комбинированном поражении является быстрое истощение механизмов гомеостаза [14]. Патогенез синдрома длительного сдавления характеризуется эндотоксикозом продуктами ишемии, распада тканей и реперфузии, следствием которой является развитие токсического повреждения почек, сердца и печени.

При одновременном наличии у больного синдрома длительного сдавления и обширного ожога формируется общая реакция организма, которая сопровождается своеобразной клинической картиной механо-ожогового шока [31]. Механизм развития такого шока в первую очередь связан с потерей плазмы, в том числе белков и электролитов. У таких больных

после получения травмы уже в первые часы наблюдаются системные расстройства вследствие гиповолемии, гемоконцентрации, увеличения периферического сопротивления и реологических нарушений [45]. Эти патологические процессы сопровождаются характерной клинической картиной в виде повышения частоты сердечных сокращений, снижения ударного объема, нарушений коронарного кровотока [8, 45]. Помимо токсического повреждения почек миоглобином вследствие развития синдрома длительного сдавления, под воздействием продуктов гемолиза и некроза тканей развивается гиподциркуляция, гиперкоагуляция с последующей олиго- или анурией [40].

Генерализованная гипоксия является одной из ведущих причин необратимости механотравматического шока [11]. Под термином «гипоксия» понимают кислородное голодание, возникающее при недостаточном снабжении тканей организма кислородом или нарушении его использования в процессах биологического окисления. Гипоксия как явление, возникающее вторично при синдроме длительного сдавления, нередко оказывает существенное влияние на исход ожога, так как усиливает уже существующую кислородную недостаточность [30].

При механо-травматическом шоке, обусловленном синдромом длительного сдавления и обширным глубоким ожогом, концентрация катехоломинов в крови повышается в 5–7 раз, что приводит к централизации кровообращения и перераспределению крови к внутренним органам [17]. Вследствие этого происходит еще большая ишемизация области ожога, что, в свою очередь, ведет к формированию зон вторичного некроза, даже в участках, где исходно ожог носил характер пограничного [24].

Таким образом, в развитии механо-ожогового шока на фоне ожоговой травмы и синдрома длительного сдавления реализуется целый ряд тяжело протекающих патологических процессов, таких как выраженный болевой синдром, плазмотеря, гиповолемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, системная гипоксия, расстройство электролитного баланса, реперфузионное повреждение тканей, эндотоксикоз, обменные нарушения. Все эти патологические процессы неминуемо ведут к полиорганной недостаточности и септическому течению травматической болезни у данной категории больных.

Основной причиной летальных исходов при данном виде шока выступает развитие полиорганной недостаточности. В соответствии с тяжестью течения такого состояния актуальным является вопрос о совершенствовании методик инфузионной терапии обширных ожогов в сочетании с синдромом длительного сдавления. В современной литературе существует множество научных работ, в которых описаны особенности инфузионной терапии при шоках, направленной на разные звенья патологического процесса.

Исходя из общеизвестных литературных данных, условной границей обратимости механо-ожогового шока выступает распространенный стаз крови в обменных капиллярах.

Именно его предотвращение является основной целью противошоковой терапии [9]. Задача инфузионной терапии при механо-ожоговом шоке — это поддержание объема циркулирующей плазмы и крови [44]. При восполнении объема циркулирующей крови при шоках различной этиологии используется инфузионно-трансфузионная терапия с применением кристаллоидных растворов. К основным препаратам этих групп можно отнести: физиологический раствор 0,9%, раствор Рингера, рингер-лактат, лактосоль, стерофундин и т.д. [18]. Важным параметром является и скорость инфузии. Она бывает: быстро и медленно восполняющая дефицит объема циркулирующей крови [28]. При выборе скорости инфузии в остром периоде механо-ожогового шока в качестве ориентира выступают три основных параметра: величина артериального давления, величина центрального венозного давления и почасовой диурез [28].

Одним из важнейших гемодинамических параметров является онкотическое давление крови. В фазе децентрализации кровообращения особое внимание стоит уделить именно этому параметру, так как увеличение онкотического давления крови будет способствовать переходу жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, восстанавливая этим сниженный объем циркулирующей крови [16]. Именно с этой целью используют нативные или синтетические коллоидные препараты, объем которых может составлять до 75% общего объема инфузии [10].

Применение инфузионной терапии кристаллоидными растворами без использования препаратов крови и синтетических коллоидов может привести к не менее серьезному осложнению в виде гипергидратации с последующим интерстициальным отеком легких [26]. В научной литературе ведутся дискуссии, однако в большинстве источников приводятся мнения, что состояние гипергидратации при комбинированной ожоговой травме менее предпочтительно, чем слабая гипогидратация [20].

Сравнительная оценка эффективности схем противошоковой терапии с использованием синтетических и нативных коллоидов в различных соотношениях установила, что величина сердечного выброса у пациентов, которым выполнялась инфузия, где коллоиды составляли более 50%, достоверно больше в первые сутки после травмы [28].

Весьма эффективным оказалось и применение растворов гидроксиэтилкрахмала с молярной массой 130 кДа. Группой авторов было установлено, что использование данного раствора при комбинированных ожоговых поражениях обеспечивает быстрое восстановление объема циркулирующей крови, сердечного выброса, параметров доставки и потребления кислорода [12].

Не менее важным в лечении механо-ожогового шока является применение лактата натрия, так как при тяжелой гипоксии процессы поглощения молочной кислоты в цикле Кребса нарушаются [38]. Помимо лактата натрия у больных с данной патологией целесообразно применять и такие препараты, как лактасоль и квинтасоль, где лактат заменен на ацетат [38].

Как было описано нами выше, при развитии механо-ожогового шока важное значение имеет как системная, так и местная гипоксия, вследствие чего на клеточном уровне развивается энергодефицит, приводящий к нарушению ряда важных энергозависимых процессов в клетке [36]. В соответствии с этим целесообразно добавлять антигипоксические средства [35]. Эффект этих препаратов достигается преимущественно за счет снижения потребности тканей в кислороде и энергетического потенциала, блокированием кальциевых каналов, ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты и перекисного окисления липидов. К такой группе препаратов относятся: амтизол, гутимин, цитохом С, пиридоксин, натрия оксibuтират [41]. Доказано, что включение антигипоксантов в кристаллоидные растворы при лечении механо-ожогового шока существенно повышает лечебную эффективность протившоковой инфузионной терапии [23].

Следующей группой препаратов, улучшающих эффективность инфузионной терапии при механо-ожоговом шоке, являются антиоксиданты. Их необходимость обусловлена патофизиологическими процессами, связанными с неизбежным развитием окислительного стресса при ожоговом шоке и реперфузии при восстановлении кровотока в зоне сдавления тканей [29]. Проблема возникновения цепного окисления липидов клеточных мембран известна давно и была продемонстрирована еще в 50–60-е годы прошлого века группой ученых под руководством Н.Н. Семенова. С тех пор накоплен огромный опыт фундаментальных и экспериментальных данных, подтверждающих ключевую роль свободных радикалов в физиологических и патологических процессах, протекающих в организме человека [27]. Все антиоксиданты можно разделить на естественные и искусственные. К первой группе относятся витамин Е, который является классическим фенольным антиоксидантом, витамин А, каротиноиды, аскорбиновая кислота, витамины группы К, убихинон (коэнзим Q10), флавоноиды, мелатонин, эстрогены. Во вторую группу можно выделить препараты селена (эбселен), ионол, фенозан, пробукол (фенбутол), эмоксипин, мексидол, идебенон, нейрострол, тиотриазолин, олифен, амтизол, димексид и пр. [27].

Из всего широкого перечня антиоксидантов у пострадавших с развитием механо-ожогового шока возможно применение аскорбиновой кислоты и токоферола ацетата [32]. Их совместное введение позволяет стабилизировать мембраны клеток и предотвратить избыточную сосудистую проницаемость, плазмопотерю, гемолиз [15]. Существуют и единичные работы по применению супероксиддисмутазы и каталазы при обширных ожогах, которые позволяли уменьшить сосудистую реакцию, выраженность тканевых отеков и предотвратить гипопроотеинемия [22].

Еще одним патологическим процессом, сопровождающим механо-ожоговый шок, является болевая синдром, проблема купирования которого на данный момент полностью не решена [17]. Болевая импульсация, развивающаяся при механо-ожоговом шоке, имеет двойное значение. Во-первых, это включение избыточных механизмов защиты, зачастую

энергетически невыгодное усиление функций важнейших систем жизнеобеспечения; во-вторых, болевая импульсация является одним из механизмов регуляции возникновения воспалительной реакции, которая всегда сопровождает травматическое повреждение и сама по себе может явиться источником патологической импульсации, утяжеляя состояние пациента [4].

Для уменьшения болевого синдрома применяют анестетики, наркотические и ненаркотические анальгетики, гипнотики, транквилизаторы и седативные препараты как в виде самостоятельной терапии, так и в комбинации [3]. Однако стоит отметить, что методы общей анестезии вызывают дополнительную нагрузку на организм и угнетают многие жизненно важные системы [6]. В соответствии с этим они не могут рассматриваться в качестве специфического метода лечения механо-ожогового шока. Схожие проблемы описаны и при использовании наркотических анальгетиков, которые угнетают дыхательный центр, вызывают гипотензию и уменьшают сердечный выброс [25]. В настоящее время предпочтение отдают современным наркотическим анальгетикам с меньшим числом вышеописанных побочных явлений — бупренорфин и просидол [7].

Таким образом, механо-ожоговый шок, вызванный обширными ожогами в комбинации с синдромом длительного сдавления, является сложной и многогранной проблемой. Развитие ряда патологических процессов, таких как выраженный болевой синдром, плазмопотеря, гиповолемия, ДВС-синдром, системная гипоксия, расстройство электролитного баланса, реперфузионное повреждение тканей, эндотоксикоз, обменные нарушения, обуславливают тяжесть течения патологии у данной категории пострадавших. В настоящее время существует множество вариантов растворов, препаратов и схем лечения для инфузионной терапии механо-ожогового шока, однако летальность при данном виде патологии сохраняется на высоком уровне. В соответствии с этим актуальным является вопрос углубленного изучения возможностей повышения эффективности инфузионной терапии при механо-ожоговом шоке, вызванном обширными ожогами в комбинации с синдромом длительного сдавления.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА

- Авазов А.И., Мустафакулов И.Б., Карабаев Х.К., Саидов Ш.А. Ожоговый шок: патогенез, клиника, принципы лечения. Проблемы биологии и медицины. 2018;4(104):227–231.
- Авазов А.И., Сатторов А.Х., Жуманов Х.А., Жобборов К.Х., Садуллаева М.А. Патогенез, клиника, принципы лечения ожогового шока. Вестник науки и образования. 2021;3-2(106):99–102.
- Алешкевич Ю.Б., Шимко Н.М., Позняк Д.А. Роль болевого синдрома при травматическом шоке. Современные технологии в хирургической практике. 2017;4:3–5.
- Алешкевич Ю.Б. Роль болевого синдрома при травматическом шоке. Современные технологии в хирургической практике: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции. Гродно;2017:3–5.
- Андреева О.С., Антонов С.И. Ожоги как проблема медицины катастроф. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. Екатеринбург;2022:68–70.
- Болонина А.А. Фармакологические аспекты общей анестезии. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2022;2(56):357–361.
- Венгерович Н.Г. Влияние агонистов опиоидных рецепторов в составе комбинированной анальгетической рецептуры на тяжесть дыхательной недостаточности при моделировании экспериментальной взрывной травмы. 3-й Азиатско-тихоокеанский конгресс по военной медицине. Санкт-Петербург;2016:165–166.
- Далгатова А.А., Саидов М.З. Иммунопатогенез синдрома длительного сдавления. Проблемы экологической медицины. 2016;3:238–248.
- Дементьева И.И., Морозов Ю.А. Современные лабораторные биомаркеры диагностики дисфункций органов-мишеней при синдроме полиорганной недостаточности. Клиническая физиология кровообращения. 2015;1:5–13.
- Жуманов Х.А. Оптимизация современной интенсивной терапии при ожоговом шоке. Formation of psychology and pedagogy as interdisciplinary sciences. 2023;2(18):226–240.
- Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011;9(3):31–48.
- Йовенко И.А., Царев А.В., Кузьмова Е.А., Мынка В.Ю., Селезнева У.В. Клиническая физиология и клиническая фармакология современной инфузионной терапии циркуляторного шока (обзор литературы). Медицина неотложных состояний. 2018;5(92):52–65.
- Колонтай Н.Н., Арапов Д.А. Проблема детского травматизма. Национальные проекты: вызовы и решения. 2020;6(2):423–426.
- Литвицкий П.Ф. Экстремальные состояния: шок. Вопросы современной педиатрии. 2010;9(4):85–93.
- Литовченко А.Н., Олейник Г.А., Литовченко Е.Ю. Научное обоснование применения аскорбиновой кислоты у больных с термической травмой. Медицина неотложных состояний. 2019;4(99):145–152.
- Марусанов В.Е., Семкичев В.А. Травматический шок (догоспитальный этап). Скорая медицинская помощь. 2009;10(1):39–45.
- Мирошниченко А.Г., Рахманов Р.М., Большакова М.А., Попова А.А. Исследование эффективности различных методов обезболивания у пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях с торакоабдоминальной травмой в догоспитальном и госпитальном периодах. Скорая медицинская помощь. 2021;22(1):46–52.
- Мустафакулов И.Б., Карабаев Х.К., Эргашев А.Ф. Optimization of intensive therapy for burn shock. Узбекский медицинский журнал. 2021;Special 1:57–63.
- Насонкин О.С., Пашкевский Э.В. Нейрофизиология шока. Л.: Медицина; 1984.
- Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Глущенко А.В., Нейфельд М.С., Горст И.А. Гиперинфузия как один из предикторов неблагоприятного исхода у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;4:51–56.
- Петровская О.Н., Римжа М.И., Золотухина Л.В. Социально-гигиенические факторы ожогового травматизма у взрослых. Медицинский журнал. 2016;3:99–103.
- Пушкина Т.А., Токаев Э.С., Попова Т.С., Бородин Е.Н. Супероксиддисмутаза в составе антиоксидантной терапии: состояние вопроса и перспективы. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2016;4:42–47.
- Ремизова М.И. Реперфузионный синдром: патогенез и способы лечения при инфузионной терапии шока. Трансфузиология. 2020;21(3):277–289.
- Савченко С.В. Экспертная оценка морфологических изменений при ожоговом шоке. Journal of Siberian Medical Sciences. 2018;2:10–18.
- Соснов А.В. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016;1:196–206.
- Спиридонова Т.Г., Жиркова Е.А., Борисов И.Г. Гипергидратация у обожженных: современное состояние вопроса. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2018;7(4):341–348.
- Трегубова И.А., Косолапов А.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы. Успехи физиологических наук. 2012;43(1):75–94.
- Хайдаров А.К., Шамсутдинов С.Б., Сироджеддинова Н.К., Мустафакулов И.Б. Оптимизация современных методов интенсивной терапии при ожоговом шоке. Journal the Coryphaeus of Science. 2024;6(1):27–39.

29. Ходос М.Я., Казаков Я.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017;14(4):381–398.
30. Шанин В.Ю., Гуманенко Е.К. Клиническая патофизиология тяжелых ранений и травм. СПб.: Специальная литература; 1995.
31. Шаповалов С.Г., Кочетков А.В., Дмитриев Г.В., Сухопарова Е.П., Юнусова Ю.Р. Характеристика и особенности ожоговой травмы у пострадавших в чрезвычайных ситуациях. Медицина катастроф. 2019;4:20–23.
32. Шахмарданова С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016;3:4–15.
33. Шелудько С.М., Шелудько А.Р. Эпидемиология термической травмы у детей. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора Маслакова Дмитрия Андреевича. Гродно;2022:760–761.
34. Шугаева К.Я. Современные аспекты патогенеза синдрома длительного сдавления в клинике и эксперименте. Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2012;2:96–100.
35. Auger C., Samadi O., Jeschke M. G. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Biochimica et biophysica acta (bba)-molecular basis of disease*. 2017;1863(10):2633–2644.
36. Bohanon F.J., Lopez O.N., Herndon D.N., Wang X. Burn trauma acutely increases the respiratory capacity and function of liver mitochondria. *Shock*. 2018;49(4):466–473.
37. Broadhurst P.K., Robinson I.R. Compartment syndrome: neuromuscular complications and electrodiagnosis. *Muscle & Nerve*. 2020;62(3):300–308.
38. Cartotto R., Burmeister D.M., Kubasiak J.C. Burn shock and resuscitation: review and state of the science. *Journal of burn care & research*. 2022;43(3):567–585.
39. Kaddoura I., Abu-Sittah G., Ibrahim A., Karamanoukian R., Papazian N. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Annals of burns and fire disasters*. 2017;30(2):95.
40. Kravets O.V. Kidney damage in burn disease. Part 2. Biochemical markers (literature review). *Kidneys*. 2024;13(1):80–88.
41. Novikov V.E. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2019;17(4):30–41.
42. Rae I., Fidler P., Gibran N. The physiologic basis of burn shock and the need for aggressive fluid resuscitation. *Critical care clinics*. 2016;32(4):491–505.
43. Rekha A. Compartment syndrome. *Clin rev opin*. 2010;2(2):28–30.
44. Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A.R. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Deutsches ärzteblatt international*. 2018;115(45):757.
45. Tejiram S., Tranchina S.P., Travis T.E. The first 24 hours: burn shock resuscitation and early complications. *Surgical clinics*. 2023;103(3):403–413.
46. Von Keudell A.G., Weaver M.J., Appleton P.T., Bae D.S. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *The Lancet*. 2015;386(10000):1299–1310.

## REFERENCES

- Avazov A.I., Mustafakulov I.B., Karabaev H.K., Saidov Sh.A. Burn shock: pathogenesis, clinical picture, principles of treatment. *Zhurnal problemy biologii i mediciny*. 2018;(104):227–231. (In Russian).
- Avazov A.I., Mustafakulov I.B., Karabaev H.K., Saidov Sh.A. Pathogenesis, clinical picture, principles of treatment of burn shock. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2021;3-2(106):99–102. (In Russian).
- Aleshkevich Yu.B., SHimko N.M., Poznyak D.A. Pathogenesis, clinical picture, principles of treatment of burn shock. *Sovremennye tekhnologii v hirurgicheskoy praktike*. 2017;4:3–5. (In Russian).
- Aleshkevich Yu.B. The role of pain in traumatic shock] *Sovremennye tekhnologii v hirurgicheskoy praktike: sbornik materialov Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Grodno;2017:3–5. (In Russian).
- Andreeva O.S., Antonov S.I. Burns as a problem in disaster medicine. Current issues of modern medical science and healthcare: materialy VII mezhdunarodnoï nauchno-prakticheskoi konferencii molodyh uchënyh i studentov. Ekaterinburg;2022:68–70. (In Russian).
- Bolonina A.A. Pharmacological aspects of general anesthesia. *Vestnik medicinskogo instituta "Reaviz": reabilitaciya, vrach i zdorov'e*. 2022;2(56):357–361. (In Russian).
- Vengerovich N.G. The influence of opioid receptor agonists as part of a combined analgesic formulation on the severity of respiratory failure in modeling experimental blast injury. 3-j Aziatsko-tihookeanskij kongress po voennoj medicine. Saint Petersburg;2016:165–166. (In Russian).
- Dalgatova A.A., Saidov M.Z. Immunopathogenesis of long-term compartment syndrome. *Problemy ekologicheskoy mediciny*. 2016;3:238–248. (In Russian).
- Dement'eva I.I., Morozov Yu.A. Modern laboratory biomarkers for diagnosing target organ dysfunctions in multiple organ failure syndrome. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2015;1:5–13. (In Russian).
- Zhumanov H.A. Optimization of modern intensive care for burn shock. Formation of psychology and pedagogy as interdisciplinary sciences. 2023;2(18):226–240. (In Russian).
- Zarubina I.V. Modern ideas about the pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2011;9(3):31–48. (In Russian).
- Jovenko I.A., Carev A.V., Kuz'mova E.A., Mynka V.Yu., Selezneva U.V. Clinical physiology and clinical pharmacology of modern infusion therapy for circulatory shock (literature review). *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2018;5(92):52–65. (In Russian).
- Kolontaj N.N., Arapov D.A. The problem of childhood injuries. *Nacional'nye proekty: vyzovy i resheniya*. 2020;6(2):423–426. (In Russian).
- Litvickij P.F. Extreme states: shock. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2010;9(4):85–93. (In Russian).

15. Litovchenko A.N., Olejnik G.A., Litovchenko E.Yu. Scientific rationale for the use of ascorbic acid in patients with thermal injury. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2019;4(99):145–152. (In Russian).
16. Marusanov V.E., Semkichev V.A. Traumatic shock (prehospital stage). *Skoraya medicinskaya pomoshch'*. 2009;10(1):39–45. (In Russian).
17. Miroshnichenko A.G., Rahmanov R.M., Bol'shakova M.A., Popova A.A. Study of the effectiveness of various methods of pain relief in victims of road traffic accidents with thoracoabdominal trauma in the prehospital and hospital periods. *Skoraya medicinskaya pomoshch'*. 2021;22(1):46–52. (In Russian).
18. Mustafakulov I.B., Karabaev H.K., Ergashev A.F. Optimization of intensive therapy for burn shock. *Uzbekskij medicinskij zhurnal*. 2021;Special 1:57–63.
19. Nasonkin O.S., Pashkevskij E.V. Neurophysiology of shock. L.: *Medicina*; 1984. (In Russian).
20. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Glushchenko A.V., Neifel'd M.S., Gorst I.A. Hyperinfusion as one of the predictors of poor outcome in patients in the intensive care unit. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova*. 2018;4:51–56. (In Russian).
21. Petrovskaya O.N., Rimzha M.I., Zolotuhina L.V. Social and hygienic factors of burn injuries in adults. *Medicinskij zhurnal*. 2016;3:99–103. (In Russian).
22. Pushkina T.A., Tokaev E.S., Popova T.S., Borodina E.N. Superoxide dismutase as part of antioxidant therapy: state of the issue and prospects. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'"*. 2016;4:42–47. (In Russian).
23. Remizova M.I. Reperfusion syndrome: pathogenesis and treatment methods for infusion therapy of shock. *Transfuziologiya*. 2020;21(3):277–289. (In Russian).
24. Savchenko S.V. Expert assessment of morphological changes in burn shock. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018;2:10–18. (In Russian).
25. Sosnov A.V. Potent non-narcotic analgesics as a direction for pharmaceutical development. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2016;1:196–206. (In Russian).
26. Spiridonova T.G., Zhirkova E.A., Borisov I.G. Overhydration in burned patients: current state of the issue. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'"*. 2018;7(4):341–348. (In Russian).
27. Tregubova I.A., Kosolapov A.A., Spasov A.A. Antioxidants: current status and prospects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2012;43(1):75–94. (In Russian).
28. Hajdarov A.K., Shamsutdinov S.B., Sirodzheddinova N.K., Mustafakulov I.B. Optimization of modern methods of intensive care for burn shock. *Journal the Coryphaeus of Science*. 2024;6(1):27–39. (In Russian).
29. Hodos M.Ya. et al. Oxidative stress and its role in pathogenesis. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2017;14(4):381–398. (In Russian).
30. Shanin V.Yu., Gumanenko E.K. Clinical pathophysiology of severe wounds and trauma. SPb: *Special'naya literatura*; 1995. (In Russian).
31. Shapovalov S.G., Kochetkov A.V., Dmitriev G.V., Suhoparova E.P., Yunusova Yu.R. Characteristics and features of burn injury in victims of emergency situation. *Medicina katastrof*. 2019;4:20–23. (In Russian).
32. Shahmardanova S.A. Antioxidants: classification, pharmacotherapeutic properties, use in practical medicine. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2016;3:4–15. (In Russian).
33. Shelud'ko S.M., SHELud'ko A.R. Epidemiology of thermal injury in children. *Sbornik materialov respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvyashchennoj 95-letiyu so dnya rozhdeniya professora Maslakova Dmitriya Andreevicha*. Grodno;2022:760–761. (In Russian).
34. Shugaeva K. Ya. Modern aspects of the pathogenesis of long-term compartment syndrome in the clinic and experiment. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki*. 2012;2:96–100. (In Russian).
35. Auger C., Samadi O., Jeschke M. G. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism. *Biochimica et biophysica acta (bba)-molecular basis of disease*. 2017;1863(10):2633–2644.
36. Bohanon F.J., Lopez O.N., Herndon D.N., Wang X. Burn trauma acutely increases the respiratory capacity and function of liver mitochondria. *Shock*. 2018;49(4):466–473.
37. Broadhurst P.K., Robinson I.R. Compartment syndrome: neuromuscular complications and electrodiagnosis. *Muscle & Nerve*. 2020;62(3):300–308.
38. Cartotto R., Burmeister D.M., Kubasiak J.C. Burn shock and resuscitation: review and state of the science. *Journal of burn care & research*. 2022;43(3):567–585.
39. Kaddoura I., Abu-Sittah G., Ibrahim A., Karamanoukian R., Papazian N. Burn injury: review of pathophysiology and therapeutic modalities in major burns. *Annals of burns and fire disasters*. 2017;30(2):95.
40. Kravets O.V. Kidney damage in burn disease. Part 2. Biochemical markers (literature review). *Kidneys*. 2024;13(1):80–88.
41. Novikov V.E. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2019;17(4):30–41.
42. Rae I., Fidler P., Gibran N. The physiologic basis of burn shock and the need for aggressive fluid resuscitation. *Critical care clinics*. 2016;32(4):491–505.
43. Rekha A. Compartment syndrome. *Clin rev opin*. 2010;2(2):28–30.
44. Standl T., Annecke T., Cascorbi I., Heller A.R. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Deutsches ärzteblatt international*. 2018;115(45):757.
45. Tejiram S., Tranchina S.P., Travis T.E. The first 24 hours: burn shock resuscitation and early complications. *Surgical clinics*. 2023;103(3):403–413.
46. Von Keudell A.G., Weaver M.J., Appleton P.T., Bae D.S. Diagnosis and treatment of acute extremity compartment syndrome. *The Lancet*. 2015;386(10000):1299–1310.

DOI: 10.56871/RBR.2024.69.10.009

УДК 616.151.5-072.7+612.115+616.13/.14-005.6-092-084-085+578.834.1

## КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА

© Искандер Альбертович Латыпов<sup>1</sup>, Сарнг Саналович Пюрвеев<sup>1, 2</sup>,  
Кирилл Владимирович Челнынцев<sup>3</sup>, Лев Дмитриевич Балашов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

**Контактная информация:** Сарнг Саналович Пюрвеев — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии.  
E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

**Для цитирования:** Латыпов И.А., Пюрвеев С.С., Челнынцев К.В., Балашов Л.Д. Клинико-биохимические маркеры для ранней диагностики системного амилоидоза // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 69–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.69.10.009>

Поступила: 27.06.2024

Одобрена: 06.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме.** Амилоидоз — группа системных заболеваний, вызванных внеклеточным депонированием патологических нерастворимых фибриллярных белков в тканях и органах, которые могут привести к полиорганной недостаточности. Несмотря на гетерогенность этиологии системного амилоидоза, клинические проявления различных форм этой нозологической группы во многом пересекаются и зависят от пораженных органов. Знаки и симптомы, позволяющие заподозрить амилоидоз, чаще всего неспецифичны, поэтому у специалистов возникают трудности в ранней диагностике, что требует усиленного клинического наблюдения. В данной статье мы хотим определить наиболее значимые клинико-гематологические маркеры распространенных форм системного амилоидоза и оценить возможности использования стандартных диагностических манипуляций для подтверждения или исключения амилоидоза у пациентов из групп риска. В связи с активным старением населения и ростом заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями внедрение унифицированных и относительно дешевых методов ранней диагностики позволит клиницистам на начальных этапах оценить течение заболевания, подход к лечению и прогноз для пациента, а также позволит минимизировать ущерб для системы здравоохранения.

**Ключевые слова:** амилоидоз, моделирование амилоидоза

## CLINICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS

© Iskander A. Latypov<sup>1</sup>, Sarng S. Purveev<sup>1, 2</sup>, Kirill V. Chelnyntsev<sup>3</sup>, Lev D. Balashov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine. 12 Academician Pavlov str., Saint Petersburg 19702 Russian Federation

<sup>3</sup> Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

**Contact information:** Sarng S. Purveev — Senior Assistant Department of pathological physiology with immunopathology course.  
E-mail: dr.purveev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-2269> SPIN: 5915-9767

**For citation:** Latypov IA, Purveev SS, Chelnyntsev KV, Balashov LD. Clinical and biochemical markers for early diagnosis of systemic amyloidosis. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):69–75. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.69.10.009>

Received: 27.06.2024

Revised: 06.08.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract.** Amyloidosis is a group of systemic diseases characterized by the extracellular deposition of pathologic, insoluble fibrillar proteins in tissues and organs, potentially leading to multiple organ failure. In spite of the heterogeneity

of systemic amyloidosis etiology, clinical signs and symptoms of various forms of amyloidosis considerably overlap and depend on the affected organs. Signs and symptoms suggestive of amyloidosis are often nonspecific, which makes it difficult for clinicians to diagnose amyloidosis early and prompts them to exercise increased clinical vigilance. In the article, we aimed to determine the most significant clinical and hematologic markers of the most common forms of systemic amyloidosis and to assess the potential of using standard diagnostic manipulations to confirm or rule out amyloidosis in high-risk patients. Amid the backdrop of population aging and an increase in the incidence of neurodegenerative diseases, the adoption of standardized and relatively low-cost methods of early diagnostics will enable clinicians to evaluate disease progression, select treatment strategies, and determine patient prognosis earlier on, thereby minimizing damage to the healthcare system.

**Keywords:** amyloidosis, modeling of amyloidosis

## ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В XIX веке патолог Р. Вирхов, исследуя так называемую сальную болезнь, обнаружил, что субстанция, находящаяся в пораженных органах, при окраске йодом приобретает фиолетовый, как и крахмал, цвет и назвал ее амилоидом (лат. *amylum* — крахмал). В XX веке немецкий врач Н.Н. Бенхольд создал один из самых первых методов прижизненной диагностики амилоидоза методом внутривенного введения специфичного для амилоида красителя конго-рот и оценкой скорости уменьшения его концентрации в крови. С развитием электронной микроскопии А.С. Козн установил, что амилоид представляет собой фибриллярный белок с  $\beta$ -складчатой конфигурацией, выявляемой при рентгеновской дифракции и отвечающей, по-видимому, за типичную окраску данного белка. Открытием стало также то, что при первичном амилоидозе фибриллы являются фрагментами легких цепей иммуноглобулинов, а впоследствии выяснилось, что фибриллы состоят из разных видов белковых цепей, что стало началом пути к разработке этиотропной терапии амилоидоза.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АМИЛОИДОЗА

До настоящего времени распространенность амилоидоза недостаточно изучена вследствие редко выраженной и специфичной клинической симптоматики, трудностей в диагностике, низкой настороженности специалистов. Различные источники оценивают распространенность амилоидоза от 0,1 до 6% среди населения по аутопсийным данным [6, 22].

Оценка распространенности амилоидоза ввиду недостаточной документированности широко варьирует в зависимости от периода исследований, государства и методов оценки заболеваемости исследователями. Так, в Соединенных Штатах Америки, по данным S.Y. Tap, частота заболеваемости амилоидозом составляет от 5,1 до 12,8 случаев на 100 тысяч населения в год [23]. В европейских странах частота заболеваемости амилоидозом при хронических заболеваниях составляет от 1,4 до 5%, а в Японии — 0,1% [7, 23]. С течением времени и развитием генетического скрининга в Российской

Федерации частота встречаемости отдельных форм амилоидоза стала повышаться, при этом изменилась структура выявленных форм амилоидоза: так, АА-амилоидоз был выявлен у 46 больных из 152 до 2006 г. и у 90 среди 153 пациентов после 2006 г., но при этом значительно увеличилась частота встречаемости AL-амилоидоза (у 53 из 153 больных до 2006 г. и у 80 из 152 после 2006 г.), что связывается с повышением чувствительности диагностических методов [6, 12, 13].

## МОРФОЛОГИЯ АМИЛОИДОЗА

Амилоидные фибриллы являются белковыми полимерами диаметром до 10 нм и длиной до 800 нм, имеющими кросс- $\beta$ -конформацию, которая детерминирует особую поляризационную способность амилоида к двойному лучепреломлению. Гистохимические исследования установили, что полисахариды составляют не более 4% массы всего амилоида. Тем не менее историческое название «амилоид» сохранилось и используется в Международной классификации болезней [4, 12].

Помимо фибриллярного белка в составе амилоида обнаружен так называемый Р-компонент, составляющий 10–15% общей массы амилоида. Данный белок схож по структуре с амилоидным Р-компонентом сыворотки (serum amyloid P-component, SAP), повышение количества которого в крови играет свою роль в патогенезе накопления амилоида [11, 12]. К тому же Р-компонент защищает амилоидные фибриллы от их лизиса макрофагами-амилоидокластами, что не позволяет иммунной системе больного эффективно разрушать депо патологического белка и, в свою очередь, также занимает немаловажную роль в патогенезе амилоидоза [4, 12].

Некоторые виды амилоида имеют взаимосвязь с нейродегенеративными процессами, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, гемобластомами (болезнь Рустицкого–Калера), гемодиализом ( $\beta_2$ -микроглобулиновый амилоидоз), хроническими воспалительными заболеваниями (туберкулез, ревматоидный артрит, подагра, бронхоэктатическая болезнь и др.), а также некоторыми генетическими дефектами (А $\beta$ -амилоидоз, семейный нефропатический амилоидоз, амилоидоз финского типа, американский амилоидоз и др.).



## КЛАССИФИКАЦИЯ АМИЛОИДОЗА

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), амилоидоз бывает следующих видов:

**E85.0: Наследственный семейный амилоидоз без невропатии**

Семейная средиземноморская лихорадка

Наследственная амилоидная нефропатия

**E85.1: Невропатический наследственный семейный амилоидоз**

Амилоидная полиневропатия (португальская)

**E85.2: Наследственный семейный амилоидоз неуточненный**

**E85.3: Вторичный системный амилоидоз**

Амилоидоз, связанный с гемодиализом

**E85.4: Ограниченный амилоидоз**

Локализованный амилоидоз

**E85.8: Другие формы амилоидоза**

**E85.9: Амилоидоз неуточненный**

В настоящее время широкое распространение получили клиническая и биохимическая классификации форм амилоидоза (рис. 1).

Таблица 1

### Клиническая и биохимическая классификации форм амилоидоза

Table 1

#### Clinical and biochemical classification of amyloidosis forms

| Название амилоидного белка / Name of amyloid protein | Белок-предшественник / Precursor protein                         | Клиническая форма / Clinical form  |
|--|--|--|
| AA   | Сывороточный амилоид А (SAA) / Serum amyloid A (SAA)             | Вторичный амилоидоз при хронических инфекционных и воспалительных заболеваниях (реактивный), амилоидоз при периодической болезни и синдроме Макла–Уэллса / Secondary amyloidosis in chronic infectious and inflammatory diseases (reactive), amyloidosis in periodic disease and Muckle-Wells syndrome |
| AL   | Λ, κ легкие цепи Ig  | Амилоидоз, ассоциированный с плазмоклеточными дискразиями: идиопатический, при миеломной болезни и макроглобулинемии Вальденстрёма / Amyloidosis associated with plasma cell dyscrasias: idiopathic, in multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia   |
| ATTR   | Транстиретин / Transthyretin                                     | Семейные варианты полинейропатического, кардиомиопатического амилоидоза, системный старческий амилоидоз / Familial variants of polyneuropathic, cardiomyopathic amyloidosis, systemic senile amyloidosis   |
| Aβ <sub>2</sub> M                                    | β <sub>2</sub> -микроглобулин / β <sub>2</sub> -microglobulin    | Диализный амилоидоз / Dialysis amyloidosis   |
| AGel   | Гелсолин / Gelsolin  | Финская семейная амилоидная нейропатия / Finnish familial amyloid neuropathy   |
| AApoAI   | Аполипопротеин / Apolipoprotein                                  | Амилоидная нейропатия (III тип по van Allen, 1956) / Amyloid neuropathy (type III according to van Allen, 1956)  |
| AFib   | Фибриноген / Fibrinogen  | Амилоидная нефропатия / Amyloid nephropathy  |
| Aβ   | β-протеин / β-protein  | Болезнь Альцгеймера, синдром Дауна, церебральная амилоидная ангиопатия / Alzheimer's disease, Down syndrome, cerebral amyloid angiopathy   |
| APrP <sup>Sc</sup>                                   | Прионный белок / Prion protein                                   | Болезнь Крейтцфельда–Якоба, болезнь Гертсмманна–Штраусслера–Шейнкера / Creutzfeldt–Jakob disease, Gertsman–Straussler–Scheinker disease  |
| AANF   | Предсердный натрийуретический фактор / Atrial natriuretic factor | Изолированный амилоидоз предсердий / Isolated atrial amyloidosis   |
| AIAP   | Амилин / Amylin  | Изолированный амилоидоз островков Лангерганса при сахарном диабете 2-го типа, инсулиноме / Isolated amyloidosis of the islets of Langerhans in type 2 diabetes mellitus, insulinoma  |
| ACal   | Прокальцитонин / Procalcitonin                                   | При медуллярном раке щитовидной железы / For medullary thyroid cancer  |
| ACys   | Цистатин С / Cystatin C  | Церебральная амилоидная ангиопатия / Cerebral amyloid angiopathy   |

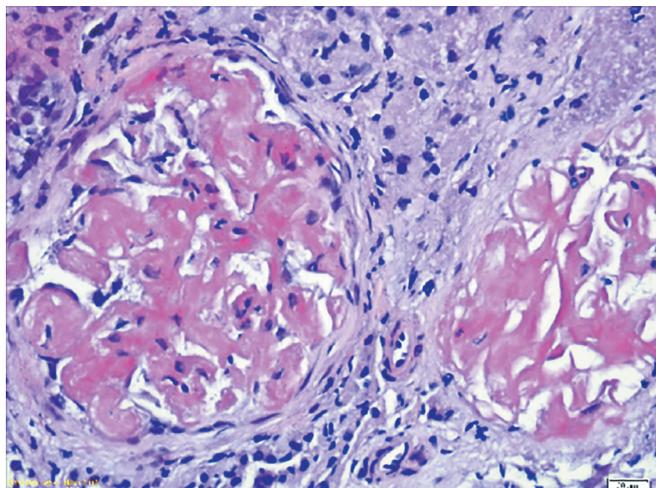


Рис. 1. Гломерулярные депозиты амилоида при вторичном амилоидозе. Световая микроскопия с окраской конго-рот,  $\times 40$  [30]

Fig. 1. Glomerular amyloid deposits in secondary amyloidosis. Light microscopy with kongo-rot colouring,  $\times 40$  [30]

**Группа АА-амилоидозов:** болезнь характеризуется внеклеточным депонированием фибрилл сывороточного амилоида А (serum amyloid A, SAA). SAA представляет собой нормальный сывороточный острофазовый белок, синтезируемый гепатоцитами под влиянием провоспалительных белков-цитокинов [15, 18]. Таким образом, стабильно высокая концентрация SAA в крови обеспечивает развитие АА-амилоидоза путем сворачивания и укладки белковых цепей в  $\beta$ -конформацию, а также связывания с гликозаминогликанами (ГАГ) и амилоидным Р-компонентом сыворотки [8, 21]. В эту группу входят реактивный амилоидоз, амилоидоз при периодической болезни, амилоидоз при синдроме Макла–Уэллса. Уровень SAA в плазме крови не имеет значимой разницы в зависимости от пола и возраста и по разным оценкам составляет от 5 до 20 мг/л при использовании методов латексной иммунотурбидиметрии, радиоиммунного анализа и быстрого количественного теста [9].

**AL-амилоидоз** развивается как результат массивного системного внеклеточного депонирования моноклональных легких цепей иммуноглобулинов, секретируемых клонами плазмочитов [2–4]. При этом известно, что из легких цепей преимущественно амилоидогенными являются  $\lambda$ -изотип и  $\kappa$ -изотип [8, 13, 21]. Диагностика данного вида амилоидоза основана на морфологическом исследовании биоптата подпочечной жировой клетчатки или слюнных желез (на начальном этапе), а при невозможности выделить его из этих органов — из пораженных органов: почек, печени, органов желудочно-кишечного тракта, миокарда [5, 16, 25]. Наличие внеклеточных масс, положительно окрашиваемых красителем конго красный и дающих зеленое свечение при микроскопии в поляризованном свете, позволяет предположить наличие депозитов амилоида. Расширенные методы диагностики AL-амилоидоза могут включать иммуногистохимическое исследование на

парафинных срезах, иммунофлюоресцентное исследование с использованием высокочувствительных и специфичных анти- $\lambda$  и анти- $\kappa$  антител [14, 17, 20, 21]. При этом необходимо проводить дифференциальную диагностику с иными видами амилоидоза: так, при отсутствии положительного окрашивания депозитов разумно будет провести анализ уровня сывороточного амилоида А в плазме крови,  $\beta_2$ -микроглобулина у пациентов на гемодиализе, а также лизоцима, аполипопротеинов, фибриногена, гелсолина, транстретина, уровень которых может повышаться при семейных формах амилоидоза [12, 14].

**ATTR-амилоидоз** (транстретиновый, старческий, сенильный). Данный вид амилоидоза является необратимо прогрессирующим и инвалидизирующим заболеванием, характеризующимся прогрессирующей полинейропатией, а также развитием сердечной недостаточности, поражением почек и других органов. К нему относятся семейная амилоидная полинейропатия и системный старческий амилоидоз [10, 14, 26, 30].

При семейной амилоидной полинейропатии белком-предшественником амилоида является транстретин — белок, обеспечивающий транспорт тироксина и ретинола и синтезирующийся в печени, сосудистом сплетении желудочков мозга и эпителии сетчатки глаза. Развитие ATTR-амилоидоза имеет два патогенетических варианта: генетические мутации, связанные с заменой или делецией аминокислот в гене *TTR*, кодирующем синтез транстретина и находящемся на длинном плече хромосомы 18 [1, 24, 25]. В настоящее время известно уже более 100 видов мутаций гена *TTR*, но многие остаются неизученными. Превалируют мутации *TTR Val30Met* и *Val122Ile*. Амилоидогенные мутации вызывают депонирование патологического белка в периферической нервной системе, сердце, желудочно-кишечном тракте и хрусталике [13, 22, 26].

ATTR-амилоидоз может быть заподозрен у пациентов с прогрессирующими нейропатией и кардиомиопатией, запорами и диареей, снижением остроты зрения. Диагностика основывается на морфологическом исследовании биоптата пораженного органа, а также генетическом исследовании на наличие мутаций гена *TTR* [10, 21, 24].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АМИЛОИДОЗА

Многие до сих пор неразрешенные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики амилоидоза привлекают внимание исследователей к экспериментальным моделям амилоидоза [27]. Моделирование амилоидоза у животных может обеспечить поиск более эффективных методов его профилактики и лечения. Существует множество способов экспериментального моделирования амилоидоза: большинство из них основаны на введении животным химических или биологических веществ. В XXI веке в Российской Федерации были разработаны собственные методики: так, впервые разработан метод получения модели системного кардиопатического амилоидоза на фоне однократного введе-

ния крысам смеси, содержащей нативный яичный альбумин, полный адьювант Фрейнда и гомогенат миокарда крыс. Был также запатентован метод моделирования амилоидоза у белых мышей, заключающийся во введении нативного яичного альбумина через день в течение 30 дней [3, 5, 7].

Однако недостатками данных методов являются: малые размеры животных, сложность гистохимического исследования органов из-за их малого размера, необходимость контроля суточного диуреза, канальцевой реабсорбции (по клиренсу эндогенного креатинина) и содержания электролитов в моче животных. Совокупность данных требований значительно усложняет экспериментальное моделирование, а также повышает его стоимость [3].

В результате проведения данных исследований авторами было выяснено, что некоторые фармакологические субстанции способны оказывать терапевтический эффект при амилоидозе: так, янтарная кислота, вводимая интрагастрально через зонд в расчете 1,5 ммоль/кг в течение 60 дней, способствовала восстановлению миокарда и сосудов стромы и гемодинамики в тканях. Морфологическое исследование органов крыс, получавших ацизол (бис-1-винилимидазол-цинкдиацетат), показало снижение конгофилии, появление отдельных амилоидокластов, очаги ревазуляризации [19].

Поскольку одним из частых звеньев патогенеза амилоидоза является хроническое воспаление, необходимо разработать систему мер, позволяющих проводить массовую диагностику хронических воспалительных заболеваний у лиц из групп риска [6].

В настоящее время нет массово внедренных протоколов терапии, способной индуцировать достаточно быстрый процесс разрушения и выведения амилоидных депозитов из тканей, а имеющиеся методы лечения направлены на регуляцию обмена и метаболизма амилоидогенных веществ [29, 30].

Внедрение уже готовых методов поиска маркеров амилоидоза, таких как С-реактивный белок,  $\beta_2$ -микроглобулин, белок сывороточного амилоида А, а также генетические исследования (например, секвенирование экзонов гена *TTR*) вполне осуществимы ввиду возможности проведения таких анализов по сравнительно невысокой стоимости. Исследование данных маркеров позволит выявить или исключить диагноз некоторых амилоидозов у пациентов с неясной клинической картиной, связанной с полинейропатиями, неврологическими синдромами, а также кардиомиопатией неясного генеза и/или у пациентов с вышеуказанными симптомами и наличием хронических воспалительных заболеваний в анамнезе.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болдуева С.А., Облавацкий Д.В., Грохотова В.В. и др. Клиническое наблюдение системного AL-амилоидоза с необычным дебютом заболевания. *Нефрология*. 2017;21(6):78–85.
2. Ветлугин Э.А., Бычков Е.Р., Абросимов М.Е. и др. Анксиолитическое и антидепрессивное действие SNAP 94847, антагониста рецептора 1-го типа меланин-концентрирующего гормона. *Педиатрия*. 2022;13(1):25–34.
3. Габуева А.А., Брин В.Б., Козырев К.М. Патент № 2410761 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у крыс: № 2009137437/14: заявл. 09.10.2009; опубл. 27.01.2011; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.
4. Диспор Э., Бриду Ф., Сирак К. и др. AL-амилоидоз. *Нефрология*. 2014;18(4):36–50.
5. Заалишвили Т.В., Козырев К.М. Патент № 2269825 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных: № 2004127649/14: заявл. 15.09.2004; опубл. 10.02.2006; заявитель «Северо-Осетинская государственная медицинская академия».
6. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(2):94–108.
7. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Карышев П.Б. Патент № 2572721 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28, A61K 35/54. Способ моделирования экспериментального амилоидоза у животных: № 2014144674/15: заявл. 05.11.2014; опубл. 20.01.2016; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».
8. Латыпов И.А., Пюрвеев С.С., Некрасов М.С. и др. Современные представления о механизмах артериального тромбоза. *Артери-*

- альный тромбоз при новой коронавирусной инфекции. Российские биомедицинские исследования. 2023;8(3):61–68.
9. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(1):13–24.
  10. Мареева В.А., Клименко А.А., Москалец Э.Р. и др. Клинический случай транстретинового амилоидоза с проявлениями серонегативного артрита. Клиницист. 2023;17(4):42–50.
  11. Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г. и др. Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023;21(4):329–338.
  12. Рамеев В.В., Козловская Л.В. Амилоидоз: современные методы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2012;44:6–15.
  13. Рамеев В.В. Системный амилоидоз на современном этапе: роль поражения почек в прогрессировании заболевания, пути оптимизации диагностики и улучшения прогноза. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2020.
  14. Рамеев В.В., Мясников Р.П., Виноградов П.П. и др. Системный ATTR-амилоидоз, редкая форма поражения внутренних органов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):349–358.
  15. Рамеев В., Козловская Л., Рамеева А. и др. Оптимизация стратегии ведения больных вторичным АА-амилоидозом. Врач. 2019;30(5):3–10.
  16. Родионова В.В., Туренко О.А., Кужевский И.В. и др. Амилоидоз как клиническая проблема (сложный случай установления диагноза амилоидоза почек). Почка. 9(3):159–168.
  17. Сафулина Э.И., Зиновьева О.Е., Щеглова Н.С. и др. Лептоменингеальный амилоидоз: особенности клинической картины (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):67–72.
  18. Сахарова К.В., Черкасова М.В., Эрдес Ш.Ф. Сывороточный амилоид А как маркер активности анкилозирующего спондилита. Современная ревматология. 2021;15(6):72–75.
  19. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. и др. Сравнительный анализ эффектов аццола для профилактики моделей амилоидоза. Вестник новых медицинских технологий. 2015;15(2):50–55.
  20. Соколовский Н.В., Брин В.Б., Козырев К.М. и др. Патологическая и гистоструктурная оценка модели системного экспериментального амилоидоза. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2012;1:78.
  21. Чехоева Е.Т., Соколовский Н.В., Галаванов Ч.Д. Гистоструктурная характеристика модели экспериментального тиреопатического амилоидоза. Вестник новых медицинских технологий. 2021;15(3):100–106.
  22. Шишкин А.Н., Янченко Д.Е. Амилоидоз. Нефрология. 1998;2(2):30–42
  23. Kumar N., Zhang N.J., Cherepanov D. et al. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):278.
  24. Papa R., Lachmann H.J. Secondary, AA, Amyloidosis. Rheum Dis Clin North Am. 2018; 44(4):585–603.
  25. Pepys M.B. Amyloidosis. Annu Rev Med. 2006;57:223–241.
  26. Tan S.Y., Pepys M.B., Hawkins P.N. Treatment of amyloidosis. Am J Kidney Dis. 1995;26(2):267–285.
  27. Tan S.Y., Tan C.Y., Yahya M.A. et al. Quantitative muscle ultrasound as a disease biomarker in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. Neurol Sci. 2024;45(7):3449–3459.
  28. Vaxman I., Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):304–311.
  29. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H. et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. J Intern Med. 2021;289(3):268–292.
  30. Piskinpas S., Akoglu H., Yenigun E. et al. Adrenal insufficiency in a patient with end stage renal disease due to secondary amyloidosis. Turkish Nephrology Dialysis Transplantation. 2013;22:310–312.

## REFERENCES

1. Boldueva S.A., Oblavatsky D.V., Grokhotova V.V. et al. Clinical observation of systemic AL amyloidosis with an unusual onset of the disease. Nephrology. 2017;21(6):78–85.
2. Vetlugin E.A., Bychkov E.R., Abrosimov M.E. et al. Anxiolytic and antidepressant effects of SNAP 94847, a melanin-concentrating hormone receptor type 1 antagonist. Pediatriya. 2022;13(1):25–34.
3. Gabuyeva A.A., Brin V.B., Kozyrev K.M. Patent № 2410761 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G09B 23/28. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u krys: № 2009137437/14: zayavl. 09.10.2009: opubl. 27.01.2011; zayavitel' Gosudarstvennoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego professional'nogo obrazovaniya "Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya" Federal'nogo agentstva po zdavookhraneniyu i sotsial'nomu razvitiyu.
4. Dispor E., Bridou F., Sirac K. et al. AL-amyloidosis. Nephrology. 2014;18(4):36–50.
5. Zaalishvili T.V., Kozyrev K.M. Patent № 2269825 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G09B 23/28. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh: № 2004127649/14: zayavl. 15.09.2004: opubl. 10.02.2006; zayavitel' "Severo-Osetinskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya".
6. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. Epidemiology of amyloidosis (predominance of etiological thinking). Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2021;65(2):94–108.
7. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Karyshev P.B. Patent № 2572721 C1 Rossiyskaya Federatsiya, MPK G09B 23/28, A61K 35/54. Sposob modelirovaniya eksperimental'nogo amiloidoza u zhivotnykh: № 2014144674/15: zayavl. 05.11.2014: opubl. 20.01.2016; zayavitel' Federal'noye gosudarstvennoye byudzhethnoye obrazovatel'noye uchrezhdeniye vysshego professional'nogo obrazovaniya "Chuvashskiy gosudarstvennyy universitet imeni I.N. Ul'yanova".
8. Latypov I.A., Pyurveev S.S., Nekrasov M.S. et al. Modern concepts of the mechanisms of arterial thrombosis. Arterial thrombosis in new coronavirus infection. Russian Biomedical Research. 2023;8(3):61–68.



9. Lysenko L.V., Rameev V.V., Moiseev S.V. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):13–24.
10. Mareeva V.A., Klimenko A.A., Moskalets E.R. et al. Clinical case of transthyretin amyloidosis with manifestations of seronegative arthritis. *Klinicist*. 2023;17(4):42–50.
11. Pyurveev S.S., Lebedev A.A., Tsikunov S.G. et al. Mental trauma causes an increase in impulsivity in a model of gambling addiction by changing the metabolism of dopamine and serotonin in the prefrontal cortex. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2023;21(4):329–338.
12. Rameev V.V., Kozlovskaya L.V. Amyloidosis: modern methods of diagnosis and treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012;44:6–15.
13. Rameev V.V. Systemic amyloidosis at the present stage: the role of kidney damage in the progression of the disease, ways to optimize diagnostics and improve the prognosis. *Diss. ... Doctor of Medical Sciences*. Москва; 2020.
14. Rameev V.V., Myasnikov R.P., Vinogradov P.P. et al. Systemic ATTR amyloidosis, a rare form of internal organ damage. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2019;15(3):349–358.
15. Rameev V., Kozlovskaya L., Rameeva A. et al. Optimization of the strategy for managing patients with secondary AA amyloidosis. *Vrach*. 2019;30(5):3–10.
16. Rodionova V.V., Turenko O.A., Kuzhevsky I.V. et al. Amyloidosis as a clinical problem (a complex case of establishing the diagnosis of renal amyloidosis). *Pochki*. 9(3):159–168.
17. Safulina E.I., Zinovieva O.E., Shcheglova N.S. et al. Leptomeningeal amyloidosis: features of the clinical picture (clinical observation). *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2022;14(6):67–72.
18. Sakharova K.V., Cherkasova M.V., Erdes Sh.F. Serum amyloid A as a marker of ankylosing spondylitis activity. *Sovremennaya revmatologiya*. 2021;15(6):72–75.
19. Sokolovsky N.V., Brin V.B., Kozyrev K.M. et al. Comparative analysis of the effects of acycol for the prevention of amyloidosis models. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2015;15(2):50–55.
20. Sokolovsky N.V., Brin V.B., Kozyrev K.M. et al. Pathophysiological and histostructural assessment of the model of systemic experimental amyloidosis. *Bulletin of New Medical Technologies. Elektronnoye izdaniye*. 2012;1:78.
21. Chekhoeva E.T., Sokolovsky N.V., Galavanov Ch.D. Histostructural characteristics of the experimental thyroid amyloidosis model. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2021;15(3):100–106.
22. Shishkin A.N., Yanchenko D.E. Amyloidosis. *Nephrology*. 1998;2(2):30–42.
23. Kumar N., Zhang N.J., Cherepanov D. et al. Global epidemiology of amyloid light-chain amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):278.
24. Papa R., Lachmann H.J. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018; 44(4):585–603.
25. Pepys M.B. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006;57:223–241.
26. Tan S.Y., Pepys M.B., Hawkins P.N. Treatment of amyloidosis. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(2):267–285.
27. Tan S.Y., Tan C.Y., Yahya M.A. et al. Quantitative muscle ultrasound as a disease biomarker in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Neurol Sci*. 2024;45(7):3449–3459.
28. Vaxman I., Gertz M. When to Suspect a Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):304–311.
29. Muchtar E., Dispenzieri A., Magen H. et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021;289(3):268–292.
30. Piskinpasa S., Akoglu H., Yenigun E. et al. Adrenal insufficiency in a patient with end stage renal disease due to secondary amyloidosis. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;22:310–312.

DOI: 10.56871/RBR.2024.75.27.010  
УДК 612.216.3+616-089.5-031.81+612.215

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕЖИМОВ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ДЫХАНИЯ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

© Василий Анатольевич Пыжов, Кирилл Николаевич Храпов

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контактная информация:** Василий Анатольевич Пыжов — к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации № 2 научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии. E-mail: vasilii.pyzhov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7593-4420> SPIN: 7597-5517

**Для цитирования:** Пыжов В.А., Храпов К.Н. Применение режимов самостоятельного дыхания на различных этапах общей анестезии. Литературный обзор // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 76–86. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.75.27.010>

Поступила: 20.06.2024

Одобрена: 26.07.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме.** Среди всех респираторных осложнений, наблюдаемых у хирургических больных в послеоперационном периоде, ателектазирование легочной ткани — одно из наиболее часто встречающихся. Помимо применения протективной интраоперационной вентиляции легких, одной из мер профилактики ателектазирования легочной ткани может являться сохранение самостоятельного дыхания на всем протяжении, либо на отдельных этапах общей анестезии. В настоящий момент на большинстве наркозных аппаратов имеется большой спектр режимов вентиляции, в том числе и режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением (PSV, pressure support ventilation). При проведении респираторной поддержки в данном режиме пациент способен оказывать влияние на все фазы дыхательного цикла, сохраняется работоспособность диафрагмы, что снижает риск возникновения ателектазов и вентилятор-индуцированной дисфункции диафрагмы. За счет подаваемого в ответ на каждый вдох давления поддержки, пациентом прodelывается незначительная работа дыхания, что предотвращает развитие усталости дыхательной мускулатуры. Однако проведение анестезии с сохраненным спонтанным дыханием может быть лимитировано необходимостью введения высоких доз опиоидов и анестетиков, например, при высокотравматичных оперативных вмешательствах, поскольку препараты для анестезии могут оказать существенное влияние на дыхательный центр. В литературе имеется достаточно сведений в отношении эффективности использования режима PSV на этапе индукции общей анестезии с целью лучшей преоксигенации. Использование режима PSV в сочетании с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) во время преоксигенации улучшает оксигенацию, предотвращает появление эпизодов десатурации, удлиняет время безопасного апноэ. Помимо использования данного режима во время индукции общей анестезии, его применение может быть целесообразным и на этапе поддержания анестезии во время операций, где не требуется введение миорелаксантов, а также и на завершающих (пробуждение, экстубация) этапах общей анестезии в тех случаях, когда основной хирургический этап требует тотальной миоплегии. Применение поддержки давлением на этих этапах менее распространено. Однако в ряде публикаций было показано, что применение данного режима во время общей анестезии с сохранением самостоятельного дыхания может привести к улучшению газообмена и уменьшению ателектазирования легочной ткани, помимо этого, сделать пробуждение и экстубацию более комфортными и быстрыми по сравнению с другими подходами к проведению респираторной поддержки во время анестезии.

**Ключевые слова:** искусственная вентиляция легких, вентиляция с поддержкой давлением, самостоятельное дыхание, общая анестезия, пробуждение

## USE OF SPONTANEOUS BREATHING MODES AT VARIOUS STAGES OF GENERAL ANESTHESIA. LITERATURE REVIEW

© Vasilii A. Pyzhov, Kirill N. Khrapov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation



**Contact information:** Vasilii A. Pyzhov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of Anesthesiology and Intensive Care Department, anesthesiologist and emergency physician of Anesthesiology and intensive care unit No. 2, Research clinical center of anesthesiology and intensive care. E-mail: vasilii.pyzhov@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7593-4420> SPIN: 7597-5517

**For citation:** Pyzhov VA, Khrapov KN. Use of spontaneous breathing modes at various stages of general anesthesia. Literature review. Russian Biomedical Research. 2024;9(3):76–86. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.75.27.010>

Received: 20.06.2024

Revised: 26.07.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract.** Among all the respiratory complications observed in surgical patients in the postoperative period, lung tissue atelectasis is one of the most common. In addition to the use of protective intraoperative ventilation, one of the measures to prevent atelectasis of lung tissue may be to maintain independent breathing throughout, or at certain stages of general anesthesia. Currently, most anesthesia machines have a wide range of ventilation modes, including self-breathing mode with pressure support. When performing respiratory support in this mode, the patient is able to influence all phases of the respiratory cycle, the diaphragm remains functional, which reduces the risk of atelectasis and ventilator-induced dysfunction of the diaphragm. Due to the support pressure applied in response to each breath, the patient does little breathing work, which prevents the development of fatigue of the respiratory muscles. However, anesthesia with preserved spontaneous breathing may be limited by the need to administer high doses of opioids and anesthetics, for example, in highly traumatic surgical interventions, since anesthesia drugs can have a significant effect on the respiratory center. There is sufficient information in the literature regarding the effectiveness of its use at the stage of induction of general anesthesia, in order to better preoxygenation. The use of (PSV, pressure support ventilation) mode in combination with positive end expiratory pressure (PEEP) during preoxygenation improves oxygenation, prevents episodes of desaturation, and lengthens the time of safe apnea. In addition to using this regimen during the induction of general anesthesia, its use may be appropriate at the stage of maintaining anesthesia during operations where the introduction of muscle relaxants is not required, as well as at the final (awakening, extubation) stages of general anesthesia in cases where the main surgical stage requires total myoplegia. The use of pressure support at these stages is less common. However, a number of publications have shown that the use of this regimen during general anesthesia while maintaining independent breathing can lead to improved gas exchange and reduced atelectasis of lung tissue, in addition, make awakening and extubation more comfortable and faster, compared with other approaches to respiratory support during anesthesia.

**Keywords:** artificial lung ventilation, pressure support ventilation, spontaneous breathing, general anesthesia, awakening

## ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационные легочные осложнения (ПЛО) являются наиболее часто встречающимися после хирургических вмешательств [23], оказывая значимое влияние на течение послеоперационного периода [25]. В абдоминальной и сосудистой хирургии на их долю приходится 10–40% всех послеоперационных осложнений [12]. Таким образом, легочные осложнения являются вторыми по частоте после сердечно-сосудистых в послеоперационном периоде [19].

Среди всех респираторных осложнений, наблюдаемых у хирургических больных в послеоперационном периоде, ателектазирование легочной ткани — одно из наиболее часто встречающихся. Ателектазирование определяет риск возникновения гипоксемии и формирует основу для развития других послеоперационных легочных осложнений [27]. Ателектазы могут сохраняться в течение нескольких дней после операции, нарушая дыхательную функцию и, в конечном счете, увеличивая длительность госпитализации [14].

В начале 2000-х годов на большинстве наркозно-дыхательных аппаратов появился целый спектр режимов, ранее доступный только в реанимационных аппаратах искусственной вентиляции легких, среди которых имеются и режимы самостоятельного дыхания, в первую очередь, режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением. Несмотря на это, четких рекомендаций в отношении применения этих режимов во время анестезии в настоящее время не сформулировано, в результате чего в большинстве ситуаций предпочтение анестезиологов отдается «привычным» принудительным режимам вентиляции. Однако в ряде работ показано, что применение режима поддержки давлением во время общей анестезии с сохранением самостоятельного дыхания может привести к улучшению газообмена и уменьшению ателектазирования легочной ткани, и помимо этого, сделать пробуждение и экстубацию более комфортными и быстрыми по сравнению с другими подходами к проведению респираторной поддержки во время анестезии [1, 2, 6, 28, 48]. Также использование режима поддержки давлением (PSV, pressure support

ventilation) и сохранение спонтанного дыхания потенциально может привести к снижению суммарной дозы анестетика при проведении общей внутривенной анестезии [6, 28]. Кроме того, проведение анестезии с сохраненным спонтанным дыханием лимитировано необходимостью введения высоких доз опиоидов и анестетиков, например, при высокотравматичных оперативных вмешательствах, поскольку препараты для анестезии могут оказать существенное влияние на дыхательный центр.

Помимо использования данного режима при поддержании анестезии во время операций, где не требуется введения миорелаксантов, по имеющимся данным, его применение может быть целесообразным на начальных (преоксигенация перед индукцией общей анестезии) [7] и на завершающих (пробуждение, экстубация) [3, 35] этапах общей анестезии в тех случаях, когда основной хирургический этап требует тотальной миоплегии. В первом случае обеспечивается более высокий уровень напряжения кислорода в артериальной крови и, как следствие, более длительное время безопасного апноэ по сравнению с классической преоксигенацией [7]. Во втором случае самостоятельное дыхание иницируется после окончания основного этапа хирургического вмешательства, что может сократить время пробуждения и экстубации, ускорить перевод пациента из операционной, улучшить газообмен, снизить частоту и выраженность постэкстубационного кашля, за счет чего сделать пробуждение более комфортным, чем при использовании принудительного режима вентиляции [3, 35].

Таким образом, применение режимов самостоятельного дыхания на различных этапах общей анестезии потенциально может снизить вероятность развития ПЛО в раннем послеоперационном периоде.

## **ВЛИЯНИЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ НА СИСТЕМУ ДЫХАНИЯ**

### **Влияние на легочную ткань**

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях было показано, что искусственная вентиляция легких (ИВЛ) может усугубить уже имеющееся легочное повреждение [8, 27, 42] или даже вызвать его у здорового человека [39]. Было выделено несколько основных механизмов развития вентилятор-индуцированного повреждения легких (ВИПЛ) [8, 14]. Повышенное давление в дыхательных путях (баротравма) и применение больших дыхательных объемов (волюмотравма) могут вызвать повреждение или разрушение альвеолярных эпителиальных клеток. Помимо баро- и волюмотравмы, ИВЛ может привести к повреждению легких в результате циклического открытия и закрытия альвеол (ателектотравма) [8]. Все три описанных механизма, а именно баротравма, волюмотравма и ателектотравма, могут поражать как альвеолярные эпителиальные клетки, так и эндотелий легочных капилляров [43], а также вызывать повреждение интерстиция путем разрушения межклеточного

матрикса [29]. Вследствие травмы легочной ткани нарушаются синтез сурфактанта и барьерная функция альвеолокапиллярной мембраны, что приводит к развитию интерстициального отека легких и обширному ателектазированию легочной ткани. Вентилятор-индуцированное повреждение легких является одной из причин возникновения послеоперационных легочных осложнений (ПЛО).

Во время общей анестезии также может существовать неоднородность вентиляции различных участков легочной ткани, которая может быть связана с возникновением обширных ателектазов вследствие влияния анестетиков на систему дыхания, с позиционированием больного (например, положение Тренделенбурга), с повышением внутрибрюшного давления (например, при наложении карбоксиперитонеума во время лапароскопических операций) [32], а также в результате резорбции альвеолярного газа [36], что делает дыхательную систему еще более уязвимой к негативному воздействию ИВЛ.

Согласно современным представлениям, с целью профилактики всех видов повреждающих воздействий, ведущих к ВИПЛ и, соответственно, для снижения риска возникновения послеоперационных легочных осложнений, в операционной должна применяться стратегия протективной вентиляции [11].

### **Влияние на дыхательную мускулатуру**

Помимо отрицательного действия непосредственно на легочную ткань, в литературе также имеются данные об отрицательном влиянии механической вентиляции на функцию диафрагмы, что может приводить к возникновению вентилятор-индуцированной дисфункции диафрагмы (ВИДД) [45].

Первые данные, свидетельствующие о том, что принудительная ИВЛ может вызывать повреждение дыхательных мышц, были получены в исследованиях на животных [33]. В более поздних исследованиях было показано, что принудительная вентиляция легких ведет к атрофии дыхательной мускулатуры (в большей степени диафрагмы) [40]. Данная теория нашла подтверждение и в исследованиях у людей: анализ гистологических данных 13 новорожденных, находившихся на принудительной ИВЛ в течение 12 дней, выявил диффузную атрофию диафрагмальных волокон [22]. Атрофия диафрагмы может быть результатом снижения синтеза белка и/или увеличением его деградации [16].

По данным других авторов, в результате нарушения синтеза и деградации белка (особенно, белка тяжелой цепи миозина) во время принудительной вентиляции происходит структурная трансформация мышечных волокон диафрагмы [40].

Помимо глобальных структурных перестроек, у животных, перенесших 6-часовую принудительную вентиляцию легких, наблюдалось увеличение окислительного стресса, отражающееся повышенным окислением белков и перекисным окислением липидов [40]. Также, по данным некоторых исследований, наблюдалось структурное повреждение некоторых

клеточных органоидов спустя 48 часов вентиляции в режиме CMV: разрушение миофибрилл, аномальное набухание митохондрий, липидных капель и вакуолей [4]. Механизмы повреждения до конца не ясны, но могут включать активацию различных путей протеолиза и оксидативный стресс.

Интересно, что даже минимальное участие пациента в обеспечении вентиляции может существенно улучшить функциональное состояние диафрагмы. По данным Sassoon и соавт., снижение сократительной способности диафрагмы кролика спустя 3 дня искусственной вентиляции была более выражена в группе, в которой использовали режим постоянной принудительной вентиляции (CMV, continuous mandatory ventilation), нежели в группе, в которой применяли режим вспомогательной постоянной принудительной вентиляции (AssistCMV, assist continuous mandatory ventilation), и сохранялась минимальная спонтанная дыхательная активность [38].

Учитывая приведенные данные, несмотря на то что режим CMV остается наиболее популярным в анестезиологической практике, можно предположить, что использование вспомогательных режимов, а также режимов самостоятельного дыхания во время анестезии может оказать благоприятное воздействие на систему дыхания и снизить риск ПЛО.

## САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ ДЫХАНИЕ И ОБЩАЯ АНЕСТЕЗИЯ

На основании многочисленных исследований, проведенных в последние два десятилетия, в лучшей степени стала понятна патофизиология вентилятор-индуцированного повреждения легких, которое может быть причиной развития ПЛО. Результатом этого стало широкое внедрение стратегии протективной ИВЛ и расширенного респираторного мониторинга, который позволяет оптимизировать настройки вентиляции [11].

Еще одно, более новое направление исследований в отношении интраоперационной ИВЛ, — изучение связи между использованием миорелаксантов и риском развития ПЛО. Исследование POPULAR показало, что использование миорелаксантов во время общей анестезии приводит к увеличению риска развития ПЛО. При этом ни применение мониторинга нервно-мышечной передачи, ни использование декураризующих препаратов не позволяет существенно снизить риск развития этих осложнений [21]. В этой связи можно предположить, что поддержание самостоятельного дыхания во время общей анестезии там, где это возможно, может быть одним из вариантов дальнейшего совершенствования стратегии протективной вентиляции.

Хорошо известно, что региональное распределение вентиляции и перфузии неоднородно из-за эластических свойств легких, а также вертикального градиента плеврального, транспульмонального и гидростатического давлений [41]. Также не является однородным и смещение диафрагмы, функционально ее можно разделить на три сегмента: верхний (независимый, вентральный), средний и нижний (зависимый, дорсальный). Во время спонтанного вдоха дорсаль-

ная часть совершает большее движение, чем вентральная, обеспечивая лучшую вентиляцию зависимых областей легких и противодействуя коллабированию альвеол под действием гидростатического давления, нивелируя несоответствие вентиляции и перфузии, причем эти преимущества сохраняются даже в положении лежа на спине [30].

Напротив, при проведении принудительной ИВЛ (особенно с применением миорелаксантов) происходит типичное перераспределение вентиляции: основная ее часть смещается в независимые и менее перфузируемые передние отделы легких, происходит образование ателектазов в зависимых областях легких, что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений [30]. Данные эффекты, в первую очередь, связаны с изменением экскурсии диафрагмы. При проведении принудительной вентиляции на фоне применения релаксантов пассивное смещение задней части диафрагмы значительно снижается [5, 6].

Основным преимуществом поддержания спонтанного дыхания во время общей анестезии является сохранение нормальной работы дыхательной мускулатуры и, в первую очередь, диафрагмы. Сохранение тонуса и активных движений диафрагмы может увеличить вентиляцию дорсальных отделов легких, предотвратить раннее экспираторное закрытие дыхательных путей и образование ателектазов, улучшить вентиляционно-перфузионные отношения и газообмен [37]. Показательны результаты исследования, подтверждающие пользу сохранения работоспособности диафрагмы во время общей анестезии с интубацией трахеи. Применение стимуляции диафрагмального нерва, имитирующее работу диафрагмы, на фоне применения ПДКВ приводит к уменьшению размера ателектаза в зависимых отделах легких [15].

Помимо положительного влияния на легочную функцию, можно отметить и другие возможные преимущества сохраненного самостоятельного дыхания: снижение потребления анестетиков, а также уменьшение времени пробуждения, экстубации и перевода из операционной [2, 6, 28], отсутствие необходимости использования миорелаксантов и, как следствие, снижение рисков, связанных с их применением (постоперационные легочные осложнения, аллергические реакции) [17, 21].

Следует отметить, что у спонтанного дыхания во время ИВЛ также есть ряд недостатков: возможность возникновения асинхронии, что может привести к баро- либо волюмотравме; необходимость более тщательного контроля вентиляции для обеспечения своевременного перевода пациента в принудительный режим вследствие влияния наркотических анальгетиков на респираторный драйв, развитие усталости дыхательной мускулатуры и снижение эффективности самостоятельных дыхательных попыток за счет увеличенной работы дыхания [6].

Большинство недостатков сохраненного спонтанного дыхания во время общей анестезии может помочь преодолеть режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением.

## ПРИМЕНЕНИЕ РЕЖИМА САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ДЫХАНИЯ С ПОДДЕРЖКОЙ ДАВЛЕНИЕМ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

### Преоксигенация и индукция общей анестезии

Применение режима самостоятельного дыхания с поддержкой давлением в анестезиологической практике наиболее изучено на этапе введения в общую анестезию. Так, метаанализ, основанный на 13 работах, выполненных с 2001 по 2021 годы, показал, что применение неинвазивной вентиляции легких в режиме PSV непосредственно перед индукцией общей анестезии оказалось более эффективным, чем «традиционный» метод преоксигенации [7].

В ряде исследований сравнивали безопасное время апноэ при проведении преоксигенации в режиме PSV или с помощью подачи кислорода через маску [7]. Хотя между авторами и наблюдалась разница в трактовании термина «безопасное апноэ» (нижняя граница сатурации в исследованиях различалась), по результатам всех работ группа преоксигенации в режиме PSV показала значительно более благоприятный результат, чем группа классической преоксигенации.

В одной из работ сравнивали скорость достижения конечного-экспираторного уровня кислорода, равного 90%, с помощью режима поддержки давлением и традиционных методов преоксигенации [10]. Пациенты первой группы достигали результата значительно раньше, чем группа, в которой проводили «классическую» преоксигенацию.

Закономерно, что при преоксигенации с использованием неинвазивной вентиляции легких наблюдали более высокий уровень  $\text{PaO}_2$  [10] и более низкий  $\text{PaCO}_2$  [9], чем в группе стандартной преоксигенации.

Отдельно хочется заметить, что данная методика наиболее полезна пациентам с потенциально большим объемом ателектазированной легочной ткани, к которым относятся пациенты с избыточной массой тела. Так, в исследовании, проведенном на пациентах с морбидным ожирением, было показано, что использование режима PSV в сочетании с умеренными цифрами ПДКВ во время преоксигенации достоверно улучшает оксигенацию и предотвращает эпизоды десатурации по сравнению со стандартной преоксигенацией в режиме полностью самостоятельного дыхания [13].

### Основной этап общей анестезии

В последние 20 лет в клиническую практику были широко внедрены современные надгортанные воздуховоды (НГВ): ларингеальные маски, надгортанные воздуховоды типа I-Gel и др. [24]. Постановка данных устройств, призванных обеспечить проходимость верхних дыхательных путей, не требует введения миорелаксантов, соответственно, и применения принудительных режимов ИВЛ. Традиционным способом вентиляции при операциях малой продолжительности (менее 1 часа) стало сохранение спонтанного дыхания. Однако использование спонтанной вентиляции при более длитель-

ных оперативных вмешательствах ограничивалось высоким риском возникновения гиповентиляции вследствие влияния анестетиков на паттерн дыхания и развития усталости дыхательной мускулатуры, что требовало перевода пациента в управляемый режим ИВЛ [28].

С появлением на современных наркозно-дыхательных аппаратах режима PSV за счет возможности управления дыхательным объемом и снижения работы дыхания пациента стало возможным проведение более длительных оперативных вмешательств в условиях сохраненного самостоятельного дыхания.

Ряд исследователей утверждает, что применение режима самостоятельного дыхания с поддержкой давлением дает множество преимуществ по сравнению со спонтанным дыханием без поддержки аппаратом или принудительной вентиляцией при проведении анестезии с применением надгортанных воздуховодов. Режим PSV значительно снижает работу дыхания по сравнению с полностью спонтанным дыханием и в то же время обеспечивает более низкие значения давления в дыхательных путях по сравнению с принудительной вентиляцией [6, 28].

При сравнении PSV с вентиляцией в режиме CPAP (continuous positive airway pressure, режим самостоятельного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях) выявили превосходство первого в отношении величины дыхательного объема, показателей оксигенации и уровня парциального давления  $\text{CO}_2$  в конце выдоха, что может быть связано с улучшением вентиляции и вентиляционно-перфузионных отношений в легких [46].

Однако необходимо отметить, что по данным некоторых работ, применение режима PSV, так же как и принудительных режимов ИВЛ, усугубляет вентральное перераспределение вентиляции по сравнению с самостоятельным дыханием без аппаратной поддержки. Такие результаты были получены в исследовании, выполненном при помощи электроимпедансной томографии, визуализирующей региональные различия вентиляции в легких [34].

В другом исследовании авторы показали, что применение PSV или сохранение спонтанного дыхания, по сравнению с респираторной поддержкой в режиме принудительной вентиляции, управляемой по объему, приводят к уменьшению времени от момента прекращения подачи анестетиков до пробуждения, экстубации и перевода из операционной [6]. Причем в группе CMV отмечено существенно большее потребление анестетиков. Однако в группе полностью спонтанного дыхания к концу анестезии наблюдалось значительное увеличение давления окклюзии через 100 мс после начала вдоха ( $P_{0,1}$ ), снижение минутной вентиляции и нарастание конечного-экспираторного давления углекислого газа  $\text{EtCO}_2$ , что указывает на развитие усталости дыхательной мускулатуры. В группе PSV не было отмечено подобных явлений [6]. С результатами приведенного выше исследования также согласуются данные, полученные при схожем исследовании пациентов детского возраста [28].

Подобное исследование было выполнено и в нашей клинике. Проведено сравнение показателей газообмена при помощи анализа газового состава артериальной крови, давления в дыхательных путях, а также временных показателей пробуждения у 100 пациентов, которым выполняли малотравматичные травматолого-ортопедические вмешательства на нижних конечностях в условиях общей комбинированной анестезии десфлураном. Результаты исследования демонстрируют лучшие показатели оксигенации артериальной крови, механики дыхания, а также более короткие временные промежутки до пробуждения, экстубации и перевода пациента на отделение в группе режима поддержки давлением, что полностью согласуется с приведенными выше зарубежными исследованиями. Отдельно хочется отметить, что в обоих случаях основные гемодинамические показатели, а также уровень глубины анестезии оставались в пределах нормального диапазона и значимо не различались между группами [2].

Помимо практически здоровых пациентов с физическим статусом ASA I–II, участвовавших в перечисленных выше исследованиях, режим PSV также показал свою эффективность на пациентах с умеренным ожирением (индекс массы тела (ИМТ) 25–35 кг/м<sup>2</sup>) и физическим статусом II–III по ASA. У данной категории пациентов, получавших респираторную поддержку в режиме PSV, отмечалось интраоперационное улучшение индекса оксигенации (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), а также более высокие значения насыщенной сатурации (SpO<sub>2</sub>) в раннем послеоперационном периоде по сравнению с группой, в которой использовали принудительный режим вентиляции с контролем по давлению (CMV-PC) [48].

Ряд исследований показывает, что помимо применения режима PSV во время общей анестезии с использованием надгортанных воздуховодов, он также может быть полезен и во время анестезии, сопровождающейся интубацией трахеи. Применение режима самостоятельного дыхания с поддержкой давлением во время общей анестезии, сопровождающейся интубацией трахеи, также может сокращать время пробуждения и экстубации. Интересно, что уровень глубины анестезии по данным BIS-мониторинга в этом исследовании оставался в пределах нормальных значений и не отличался между группами (с применением PSV и CMV-VC) [1].

При сравнении режимов PSV и CPAP во время анестезии с интубацией трахеи было показано, что использование поддержки давлением обеспечивает более низкую частоту дыхания и более низкий конечно-экспираторный уровень углекислого газа, стабильный дыхательный объем [5].

Помимо прочего, режим самостоятельного дыхания с поддержкой давлением может быть полезен пациентам, поступающим в операционную из реанимационного отделения. Эта категория пациентов исходно находится в тяжелом состоянии и нуждается в ИВЛ с поддержкой давлением. Таким образом, имеется возможность вентиляции этих пациентов в том же режиме, что и в отделении реанимации. Это способно помочь предотвратить пагубное влияние принудительной ИВЛ на уже

скомпрометированные дыхательную и сердечно-сосудистую системы [44].

Следует констатировать, что исследований, в которых оценивали эффективность режима поддержки давлением на этапе поддержания анестезии, значительно меньше, чем на этапе введения в анестезию. По-видимому, и в клинической практике использование данного режима во время поддержания общей анестезии менее распространено. Кроме того, в большинстве исследований, в которых оценивали интраоперационное применение режима PSV, применяли тотальную внутривенную анестезию, возможность такой вентиляции на фоне применения ингаляционных анестетиков оценивали гораздо реже.

### Завершение общей анестезии, пробуждение

Основная цель использования протективной интраоперационной вентиляции легких — сделать интраоперационную ИВЛ более безопасной для пациента за счет снижения вероятности возникновения послеоперационных легочных осложнений, тем не менее было показано, что все положительные моменты, достигнутые за счет совершенствования методов респираторной поддержки на начальном и основном этапах общей анестезии, могут быть потеряны в процессе пробуждения и экстубации [47]. Существуют работы [18, 31], в которых было показано, что ателектазирование легочной ткани происходит именно на окончательной стадии общей анестезии, невзирая на протективную стратегию искусственной вентиляции на основном этапе. Так, было показано, что на момент экстубации и полного пробуждения пациента ателектазирование легочной ткани происходит у 39% пациентов [31]. В связи с этим хочется отметить исследование, посвященное влиянию режима вентиляции в конце анестезии на выраженность ателектазирования легочной ткани после экстубации. По представленным данным, частота послеоперационных ателектазов у пациентов, получавших перед пробуждением вентиляцию в режиме PSV, гораздо ниже, чем у пациентов, дышавших самостоятельно, но без аппаратной поддержки [18].

Некоторые авторы продемонстрировали, что режим поддержки давлением, используемый в конце общей анестезии, на этапе экстубации и пробуждения позволяет не только потенциально профилактировать послеоперационные легочные осложнения и улучшать интраоперационный газообмен, но и значительно повышать комфорт пациента относительно других подходов к проведению респираторной поддержки на данном этапе общей анестезии [1, 6, 28, 48]. В первую очередь речь идет о снижении выраженности кашлевого рефлекса при экстубации. Несмотря на то что кашель — необходимый физиологический рефлекс, при его тяжелом и затяжном характере может возникать целый комплекс неблагоприятных последствий, к которым относится повышение внутричерепного, внутриглазного и внутрибрюшного давлений [26]. Кроме того, сильный повторяющийся кашель приводит к значительному повышению артериального давления, обеднению коронарного кровотока [20].

Множество воздействий может приводить к возникновению кашлевого рефлекса, но в случае постэкстубационного кашля с уверенностью можно сказать, что главным триггером является именно механическое воздействие интубационной трубки на дыхательные пути [26]. Сама по себе экстубация зачастую является причиной возникновения бронхо- либо ларингоспазма, что может вести к развитию гипоксемии, непосредственно угрожающей жизни пациента.

За последние десятилетия проведено немалое количество исследований, направленных на подбор фармакологических методов снижения раздражения дыхательных путей под действием интубационной трубки. К ним относятся орошение голосовых складок раствором местного анестетика при прямой ларингоскопии, его внутривенное введение и даже введение местноанестезирующего раствора в манжету интубационной трубки. Некоторые авторы предлагают использовать с этой целью бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов, опиоидов. Вместе с тем исследование Richardson и соавт. показало, что применение режима PSV при пробуждении, непосредственно перед экстубацией, значительно снижает выраженность кашлевого рефлекса, вызванного эндотрахеальной трубкой, нежели режим принудительной вентиляции либо самостоятельное дыхание без аппаратной поддержки [35].

В нашей клинике проведено исследование схожей тематики. Оценены частота и выраженность постэкстубационного кашля, а также время пробуждения и экстубации у пациентов, которым выполняли рутинные общехирургические вмешательства под общей комбинированной анестезией десфлураном с интубацией трахеи и миорелаксацией на основном этапе вмешательства. У пациентов, которым проводилась инициация самостоятельного дыхания с дальнейшим переводом в режим поддержки давлением после завершения основного этапа оперативного вмешательства, тяжелый и умеренный кашель встречались гораздо реже, чем в группе принудительной вентиляции на всем протяжении общей анестезии. В то же время в группе самостоятельного дыхания наблюдались меньшие временные интервалы от отключения ингаляционного анестетика до пробуждения, экстубации и перевода на отделение [3].

Таким образом, применение PSV на завершающем этапе анестезии потенциально может снизить выраженность периекстубационного раздражения дыхательных путей эндотрахеальной трубкой, профилактировать возникновение сильного и повторяющегося кашля. Такой подход к респираторной поддержке в конце общей анестезии позволяет сделать данный этап более комфортным для пациента, что является чрезвычайно важным аспектом современной медицины. Вместе с тем в литературе нет сведений, может ли режим поддержки давлением улучшить газообмен в раннем послеоперационном периоде, снизить время пробуждения, экстубации и перевода из операционной.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование режима поддержки давлением в операционной имеет достаточно много положи-

тельных эффектов, к которым можно отнести улучшение оксигенации, более быстрое пробуждение, перевод пациента из операционной, больший комфорт периекстубационного периода. Однако не стоит забывать о некоторых лимитирующих факторах, требующих особого внимания от врача-анестезиолога. В первую очередь, это доза наркотического анальгетика, очевидно, индивидуальная для каждого пациента, при которой будет сохранен респираторный драйв, способный поддерживать нормальную вентиляцию.

Стоит также отметить, что использование режима PSV в операционной не ограничивается этапом преоксигенации и индукции в общую анестезию, которому посвящено большинство имеющихся статей. Такая тактика респираторной поддержки успешно и с пользой может применяться на основном этапе общей анестезии с применением надгортанных воздухопроводов, если хирургическая техника не требует введения миорелаксантов, а также на завершающем этапе общей анестезии, сопровождающейся тотальной миоплегией на основном этапе.

Очевидно, что перспективным направлением является дальнейшее изучение такого подхода к интраоперационной ИВЛ и его влияния на частоту послеоперационных легочных осложнений, особенно у пациентов с имеющейся дыхательной патологией. Кроме того, дальнейшее изучение данной темы может позволить определить более точно лимитирующие дозы наркотических анальгетиков и анестетиков, разработать дополнительные требования к интраоперационному мониторингу. Также представляется важным изучение такого подхода при более травматичных оперативных вмешательствах с учетом мультимодального подхода к интраоперационному обезболиванию (применение неопиоидных анальгетиков, сочетанная анестезия).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data of the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.



**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мороз В.В., Лихванцев В.В., Федоров С.А. и др. Общая анестезия с сохраненным спонтанным дыханием через интубационную трубку. *Общая реаниматология*. 2010;6(4):43–48. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-4-43.
2. Пыжов В.А., Храпов К.Н., Кобак А.Е. Сравнение эффективности режимов самостоятельного дыхания с поддержкой давлением и принудительной вентиляции с управлением по объему во время общей комбинированной анестезии без использования миорелаксантов. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(6):32–40. DOI: 2078-5658-2022-19-6-32-40.
3. Пыжов В.А., Храпов К.Н., Мирошкина В.М. Сравнение эффективности режимов поддержки давлением и принудительной вентиляции в конце общей комбинированной анестезии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(4):6–14. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-6-14.
4. Bernard N., Matecki S., Py G. et al. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(1):111–118. DOI: 10.1007/s00134-002-1547-4.
5. Bosek V., Roy L., Smith R.A. Pressure support improves efficiency of spontaneous breathing during inhalation anesthesia. *J Clin Anesth*. 1996;8(1):9K12. DOI: 10.1016/0952-8180(95)00090-9.
6. Capdevila X., Jung B., Bernard N. et al. Effects of pressure support ventilation mode on emergence time and intra-operative ventilatory function: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115139. DOI: 10.1371/journal.pone.0115139.
7. Chiang T.L., Tam K.W., Chen J.T. et al. Non-invasive ventilation for preoxygenation before general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiology*. 2022;22(1):306. DOI: 10.1186/s12871-022-01842-y.
8. Davidovich N., Di Paolo B.C., Lawrence G.G. et al. Cyclic stretch-induced oxidative stress increases pulmonary alveolar epithelial permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(1):156–164. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0252OC.
9. Futier E., Constantin J-M., Pelosi P. et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1354–1363. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31821811ba.
10. Georgescu M., Tanoubi I., Fortier L-P. et al. Efficacy of preoxygenation with non-invasive low positive pressure ventilation in obese patients: crossover physiological study. *Annales Francaise d'Anesthésie et Réanimation*. 2012;31(9):161–165. DOI: 10.1016/j.annfar.2012.05.003.
11. Güldner A., Kiss T., Serpa Neto A. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*. 2015;123(3):692–713. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000754.
12. Gupta H., Gupta P.K., Fang X. et al. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest*. 2011;140(5):1207–1215. DOI: 10.1378/chest.11-0466.
13. Harbut P., Gozdzik W., Stjernfält E. et al. Continuous positive airway pressure/pressure support pre-oxygenation of morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(6):675–680. DOI: 10.1111/aas.12317.
14. Hedenstierna G., Edmark L. Protective ventilation during anesthesia: Is it meaningful? *Anesthesiology*. 2016;125(6):1079–1082. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001382.
15. Hedenstierna G., Tokics L., Lundquist H. et al. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. *Anesthesiology*. 1994;80(4):751–760. DOI: 10.1097/00000542-199404000-00006.
16. Hussain S.N., Vassilakopoulos T. Ventilator-induced cachexia (editorial). *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1307–1308. DOI: 10.1164/rccm.2208004.
17. Irani C., Saade C., Dagher C. et al. Allergy to general anesthetics: evaluation of patients profile. *Int J Anesthetic Anesthesiol*. 2014;1(3):013. DOI: 10.23937/2377-4630/1/3/1013.
18. Jeong H., Pisitpitayasaree T., Ahn H. J. et al. Pressure support versus spontaneous ventilation during anesthetic emergence — effect on postoperative atelectasis: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2021;135(6):1004–1014. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003997.
19. Kelkar K.V. Post-operative pulmonary complications after non-cardiothoracic surgery. *Indian J Anaesth*. 2015;59(9):599–605. DOI: 10.4103/0019-5049.165857.
20. Kern M.J., Gudipati C., Tatineni S. et al. Effect of abruptly increased intrathoracic pressure on coronary blood flow velocity in patients. *Am Heart J*. 1990;119(4):863–870. DOI: 10.1016/s0002-8703(05)80324-2.
21. Kirmeier E., Eriksson L.I., Lewald H. et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(2):129–140. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30294-7.
22. Knisely A.S., Leal S.M., Singer D.B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatrics*. 1988;113(6):1074–1077. DOI: 10.1016/s0022-3476(88)80585-7.
23. Lawrence V.A., Hilsenbeck S.G., Noveck H. et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2053–2057. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2053.
24. Magnusson L. Role of spontaneous and assisted ventilation during general anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(2):243–252. DOI: 10.1016/j.bpa.2010.02.008.
25. Manku K., Leung J.M. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. II. Long-term quality of life. *Anesth Analg*. 2003;96(2):590–594. DOI: 10.1097/00000539-200302000-00052.
26. Miller K.A., Harkin C.P., Bailey P.L. Postoperative tracheal extubation. *Anesthesia and Analgesia*. 1995;80(1):149–172. DOI: 10.1097/00000539-199501000-00025.

27. Miskovic A., Lumb A.B. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth.* 2017;118(3):317–334. DOI: 10.1093/bja/aex002.
28. Moharana S., Jain D., Bhardwaj N. et al. Pressure support ventilation-pro decreases propofol consumption and improves postoperative oxygenation index compared with pressure-controlled ventilation in children undergoing ambulatory surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth.* 2020;67(4):445–451. DOI: 10.1007/s12630-019-01556-9.
29. Moriondo A., Pelosi P., Passi A. et al. Proteoglycan fragmentation and respiratory mechanics in mechanically ventilated healthy rats. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):747–756. DOI: 10.1152/jap-physiol.00056.2007.
30. Neumann P., Wrigge H., Zinserling J. et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilator support. *Critical Care Medicine.* 2005;33(5):1090–1095. DOI: 10.1097/01.ccm.0000163226.34868.0a.
31. Ostberg E., Thorisson A., Enlund M. et al. Positive end-expiratory pressure and postoperative atelectasis: A randomized controlled trial. *Anesthesiol.* 2019;131(4):809–817. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002764.
32. Pelosi P., Ravagnan I., Giurati G. et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiol.* 1999;91(5):1221–1231. DOI: 10.1097/0000542-199911000-00011.
33. Radell P.J., Remahl S., Nichols D.G., Eriksson L.I. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med.* 2002;28(3):358–364. DOI: 10.1007/s00134-002-1207-8.
34. Radke O.C., Schneider T., Heller A.R., Koch T. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution of ventilation as detected by electrical impedance tomography, a randomized trial. *Anesthesiol.* 2012;116(6):1227–1234. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318256ee08.
35. Richardson P.B., Krishnan S., Janakiraman C. et al. Extubation after anaesthesia: a randomised comparison of three techniques. *Acta Clin Croat.* 2012;51(3):529–536.
36. Rothen H.U., Sporre B., Engberg G. et al. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiol.* 1995;82(4):832–842. DOI: 10.1097/0000542-199504000-00004.
37. Ruzskai Z., Szabo Z. Maintaining spontaneous ventilation during surgery — a review article. *J Emerg Crit Care Med.* 2020;4:5. DOI: 10.21037/jeccm.2019.09.06.
38. Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):626–632. DOI: 10.1164/rccm.200401-042OC.
39. Serpa Neto A., Cardoso S.O., Manetta J.A. et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2012;308(16):1651–1659. DOI: 10.1001/jama.2012.13730.
40. Shanely R.A., Zergeroğlu M.A., Lennon S.L. et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1369–1374. DOI: 10.1164/rccm.200202-088OC.
41. Silva P.L., Gamma de Abreu M. Regional distribution of transpulmonary pressure. *Annals of Translational Medicine.* 2018;6(19):385. DOI: 10.21037/atm.2018.10.03.
42. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-induced lung injury. *N Eng J Med.* 2013;369(22):2126–2136. DOI: 10.1056/NEJMra1208707.
43. Suki B., Hubmayr R. Epithelial and endothelial damage induced by mechanical ventilation modes. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(1):17–24. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000043.
44. Tantawy H., Ehrenwerth J. Pressure-support ventilation in the operating room do we need it? *Anesthesiol.* 2006;105(5):872–873. DOI: 10.1097/0000542-200611000-00004.
45. Vassilakopoulos T., Petrof B.J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):336–341. DOI: 10.1164/rccm.200304-489CP.
46. Von Goedecke A., Birmacombe J., Hormann C. et al. Pressure support ventilation versus continuous positive airway Pressure ventilation with the ProSeal™ laryngeal mask airway: a randomized crossover study of anesthetized pediatric patients. *Anesth Analg.* 2005;100(2):357–360. DOI: 10.1213/01.ANE.0000143563.39519.FD.
47. Whalen F.X., Gajic O., Thompson G.B. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg.* 2006;102(1):298–305. DOI: 10.1213/01.ane.0000183655.57275.7a.
48. Zoremba M., Kalmus G., Dette F. et al. Effect of intra-operative pressure support vs pressure controlled ventilation on oxygenation and lung function in moderately obese adults. *Anaesth.* 2010;65(2):124–129. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06187.x.

## REFERENCES

1. Moroz V.V., Likhvantsev V.V., Fedorov S.A. et al. General anesthesia with preserved spontaneous breathing through an endotracheal tube. *Obschaya Reanimatologiya.* 2010;6(4):43–48. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-4-43. (In Russian).
2. Pyzhov V.A., Khrapov K.N., Kobak A.E. Comparison of efficacy of spontaneous breathing with pressure support and volume-controlled mandatory ventilation during general combined anesthesia without muscle relaxants. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2022;19(6):32–40. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-6-32-40. (In Russian).
3. Pyzhov V.A., Khrapov K.N., Miroshkina V.M. Comparison of effectiveness of pressure support and mandatory ventilation modes at the end of general combined anesthesia. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2022;19(4):6–14. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-4-6-14. (In Russian).
4. Bernard N., Matecki S., Py G. et al. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits. *Intensive Care Medicine.* 2003;29(1):111–118. DOI: 10.1007/s00134-002-1547-4.
5. Bosek V., Roy L., Smith R.A. Pressure support improves efficiency of spontaneous breathing during inhalation anesthesia. *J Clin Anesth.* 1996;8(1):9K12. DOI: 10.1016/0952-8180(95)00090-9.



6. Capdevila X., Jung B., Bernard N. et al. Effects of pressure support ventilation mode on emergence time and intra-operative ventilatory function: a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115139. DOI: 10.1371/journal.pone.0115139.
7. Chiang T.L., Tam K.W., Chen J.T. et al. Non-invasive ventilation for preoxygenation before general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiology*. 2022;22(1):306. DOI: 10.1186/s12871-022-01842-y.
8. Davidovich N., Di Paolo B.C., Lawrence G.G. et al. Cyclic stretch-induced oxidative stress increases pulmonary alveolar epithelial permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49(1):156–164. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0252OC.
9. Futier E., Constantin J-M., Pelosi P. et al. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1354–1363. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31821811ba.
10. Georgescu M., Tanoubi I., Fortier L-P. et al. Efficacy of preoxygenation with non-invasive low positive pressure ventilation in obese patients: crossover physiological study. *Annales Francaise d'Anesthesie et Reanimation*. 2012;31(9):161–165. DOI: 10.1016/j.annfar.2012.05.003.
11. Güldner A., Kiss T., Serpa Neto A. et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*. 2015;123(3):692–713. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000754.
12. Gupta H., Gupta P.K., Fang X. et al. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest*. 2011;140(5):1207–1215. DOI: 10.1378/chest.11-0466.
13. Harbut P., Gozdzik W., Stjernfält E. et al. Continuous positive airway pressure/pressure support pre-oxygenation of morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014;58(6):675–680. DOI: 10.1111/aas.12317.
14. Hedenstierna G., Edmark L. Protective ventilation during anesthesia: Is it meaningful? *Anesthesiology*. 2016;125(6):1079–1082. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001382.
15. Hedenstierna G., Tokics L., Lundquist H. et al. Phrenic nerve stimulation during halothane anesthesia. Effects of atelectasis. *Anesthesiology*. 1994;80(4):751–760. DOI: 10.1097/00000542-199404000-00006.
16. Hussain S.N., Vassilakopoulos T. Ventilator-induced cachexia (editorial). *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(10): 1307-1308. DOI: 10.1164/rccm.2208004.
17. Irani C., Saade C., Dagher C. et al. Allergy to general anesthetics: evaluation of patients profile. *Int J Anesthetic Anesthesiol*. 2014;1(3):013. DOI: 10.23937/2377-4630/1/3/1013.
18. Jeong H., Pisitpitayasaree T., Ahn H. J. et al. Pressure support versus spontaneous ventilation during anesthetic emergence — effect on postoperative atelectasis: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2021;135(6):1004–1014. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003997.
19. Kelkar K.V. Post-operative pulmonary complications after non-cardiothoracic surgery. *Indian J Anaesth*. 2015;59(9):599–605. DOI: 10.4103/0019-5049.165857.
20. Kern M.J., Gudipati C., Tatineni S. et al. Effect of abruptly increased intrathoracic pressure on coronary blood flow velocity in patients. *Am Heart J*. 1990;119(4):863–870. DOI: 10.1016/s0002-8703(05)80324-2.
21. Kirmeier E., Eriksson L.I., Lewald H. et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(2):129–140. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30294-7.
22. Knisely A.S., Leal S.M., Singer D.B. Abnormalities of diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatrics*. 1988;113(6):1074-1077. DOI: 10.1016/s0022-3476(88)80585-7.
23. Lawrence V.A., Hilsenbeck S.G., Noveck H. et al. Medical complications and outcomes after hip fracture repair. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2053–2057. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2053.
24. Magnusson L. Role of spontaneous and assisted ventilation during general anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(2):243–252. DOI: 10.1016/j.bpa.2010.02.008.
25. Manku K., Leung J.M. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. II. Long-term quality of life. *Anesth Analg*. 2003;96(2):590–594. DOI: 10.1097/00000539-200302000-00052.
26. Miller K.A., Harkin C.P., Bailey P.L. Postoperative tracheal extubation. *Anesthesia and Analgesia*. 1995;80(1):149–172. DOI: 10.1097/00000539-199501000-00025.
27. Miskovic A., Lumb A.B. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2017;118(3):317–334. DOI: 10.1093/bja/aez002.
28. Moharana S., Jain D., Bhardwaj N. et al. Pressure support ventilation-pro decreases propofol consumption and improves postoperative oxygenation index compared with pressure-controlled ventilation in children undergoing ambulatory surgery: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*. 2020;67(4):445–451. DOI: 10.1007/s12630-019-01556-9.
29. Moriondo A., Pelosi P., Passi A. et al. Proteoglycan fragmentation and respiratory mechanics in mechanically ventilated healthy rats. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):747–756. DOI: 10.1152/jap-physiol.00056.2007.
30. Neumann P., Wrigge H., Zinserling J. et al. Spontaneous breathing affects the spatial ventilation and perfusion distribution during mechanical ventilator support. *Critical Care Medicine*. 2005;33(5):1090–1095. DOI: 10.1097/01.ccm.0000163226.34868.0a.
31. Ostberg E., Thorisson A., Enlund M. et al. Positive end-expiratory pressure and postoperative atelectasis: A randomized controlled trial. *Anesthesiol*. 2019;131(4):809–817. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002764.
32. Pelosi P., Ravagnan I., Giurati G. et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiol*. 1999;91(5):1221–1231. DOI: 10.1097/00000542-199911000-00011.
33. Radell P.J., Remahl S., Nichols D.G., Eriksson L.I. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):358–364. DOI: 10.1007/s00134-002-1207-8.
34. Radke O.C., Schneider T., Heller A.R., Koch T. Spontaneous breathing during general anesthesia prevents the ventral redistribution

- of ventilation as detected by electrical impedance tomography, a randomized trial. *Anesthesiol.* 2012;116(6):1227–1234. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318256ee08.
35. Richardson P.B., Krishnan S., Janakiraman C. et al. Extubation after anaesthesia: a randomised comparison of three techniques. *Acta Clin Croat.* 2012;51(3):529–536.
36. Rothen H.U., Sporre B., Engberg G. et al. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiol.* 1995;82(4):832–842. DOI: 10.1097/00000542-199504000-00004.
37. Ruzskai Z., Szabo Z. Maintaining spontaneous ventilation during surgery — a review article. *J Emerg Crit Care Med.* 2020;4:5. DOI: 10.21037/jeccm.2019.09.06.
38. Sassoon C.S., Zhu E., Caiozzo V.J. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):626–632. DOI: 10.1164/rccm.200401-042OC.
39. Serpa Neto A., Cardoso S.O., Manetta J.A. et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2012;308(16):1651–1659. DOI: 10.1001/jama.2012.13730.
40. Shanely R.A., Zergeroglu M.A., Lennon S.L. et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1369–1374. DOI: 10.1164/rccm.200202-088OC.
41. Silva P.L., Gamma de Abreu M. Regional distribution of transpulmonary pressure. *Annals of Translational Medicine.* 2018;6(19):385. DOI: 10.21037/atm.2018.10.03.
42. Slutsky A.S., Ranieri V.M. Ventilator-induced lung injury. *N Eng J Med.* 2013;369(22):2126–2136. DOI: 10.1056/NEJMra1208707.
43. Suki B., Hubmayr R. Epithelial and endothelial damage induced by mechanical ventilation modes. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(1):17–24. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000043.
44. Tantawy H., Ehrenwerth J. Pressure-support ventilation in the operating room do we need it? *Anesthesiol.* 2006;105(5):872–873. DOI: 10.1097/00000542-200611000-00004.
45. Vassilakopoulos T., Petrof B.J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):336–341. DOI: 10.1164/rccm.200304-489CP.
46. Von Goedecke A., Birmacombe J., Hormann C. et al. Pressure support ventilation versus continuous positive airway Pressure ventilation with the ProSeal™ laryngeal mask airway: a randomized crossover study of anesthetized pediatric patients. *Anesth Analg.* 2005;100(2):357–360. DOI: 10.1213/01.ANE.0000143563.39519.FD.
47. Whalen F.X., Gajic O., Thompson G.B. The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg.* 2006;102(1):298–305. DOI: 10.1213/01.ane.0000183655.57275.7a.
48. Zoremba M., Kalmus G., Dette F. et al. Effect of intra-operative pressure support vs pressure controlled ventilation on oxygenation and lung function in moderately obese adults. *Anaesth.* 2010;65(2):124–129. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06187.x.

DOI: 10.56871/RBR.2024.20.71.011

УДК 616.993.1+616-022+614.8.027.1+616.24-002+577.18+615.33

## ИНФЕКЦИИ И ИХ ВОЗБУДИТЕЛИ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Любовь Марковна Ценципер<sup>1, 2, 3</sup>, Анна Максимовна Тихомирова<sup>1</sup>, Илья Наумович Лейдерман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2

<sup>2</sup> Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова, филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова. 191014, г. Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:** Любовь Марковна Ценципер — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ИМО НМИЦ им. В.А. Алмазова; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ. E-mail: lmt1971@yandex.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-7707> SPIN: 3320-4209

**Для цитирования:** Ценципер Л.М., Тихомирова А.М., Лейдерман И.Н. Инфекции и их возбудители в отделениях реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 87–97.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.20.71.011>

Поступила: 02.07.2024

Одобрена: 12.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

**Резюме.** Возбудители внутрибольничных инфекций формируются в стационарах в условиях тесного контакта между отдельными пациентами, а также между больными и персоналом, что приводит к обмену штаммами микроорганизмов. Параллельно на фоне интенсивного применения антимикробных препаратов происходит формирование антибиотикорезистентных штаммов. Цель обзора — обобщить имеющиеся современные литературные данные о наиболее часто встречающихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) инфекционных возбудителях. В обзоре представлен обзор исследований, посвященных микробному профилю ОРИТ и нозокомиальным инфекциям. Приведены данные о сходствах и различиях микробного спектра в зависимости от профиля ОРИТ. Внутрибольничное инфицирование пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии характеризуется сложными эпидемиологическими и патофизиологическими механизмами возникновения и развития. Увеличение частоты выделения микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью усложняет проведение адекватной антибиотикотерапии, в том числе и стартовой эмпирической антибиотикотерапии, что значительно увеличивает роль проведения профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** инфекции, факторы риска, пневмония, ангиогенные инфекции, антибиотикорезистентность, отделения интенсивной терапии

## INFECTIONS AND THEIR CAUSATIVE AGENTS IN INTENSIVE CARE UNITS (LITERATURE REVIEW)

© Lyubov M. Tsentsiper<sup>1, 2, 3</sup>, Anna M. Tihomirova<sup>1</sup>, Ilya N. Leyderman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Research Neurosurgical Institute named after A.L. Polenov at V.A. Almazov National Medical Research Centre. 12 Mayakovsky str., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

**Contact information:** Lyubov M. Tsentsiper — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with the Clinic of the IMO Almazov National Medical Research Centre; Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education SPbSPMU. E-mail: lmt1971@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-7707> SPIN: 3320-4209

**For citation:** Tsentsiper LM, Tihomirova AM, Leyderman IN. Infections and their causative agents in intensive care units (literature review). Russian Biomedical Research. 2024;9(3):87–97. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.20.71.011>

Received: 02.07.2024

Revised: 12.08.2024

Accepted: 16.09.2024

**Abstract.** Pathogens of nosocomial infections are formed in hospitals in conditions of close contact between individual patients, as well as between patients and staff, which leads to the exchange of strains of microorganisms. In parallel, the formation of antibiotic-resistant strains occurs against the background of intensive use of antimicrobial drugs. The purpose of the review is to summarize the available modern literature data on the most common infectious pathogens in intensive care units (ICU). The review presents data on the most frequently developing infectious complications in the ICU and their causative agents. Data on the similarities and differences of the microbial spectrum depending on the ICU profile are presented. Conclusion. Nosocomial infection of patients in intensive care units is characterized by complex epidemiological and pathophysiological mechanisms of occurrence and development. An increase in the frequency of release of multidrug-resistant microorganisms complicates the implementation of adequate antibiotic therapy, including initial empirical antibiotic therapy, which significantly increases the role of preventive measures.

**Keywords:** infections, risk factors, pneumonia, angiogenic infections, antibiotic resistance, intensive care units

## ВВЕДЕНИЕ. ПОНЯТИЕ О ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММАХ

С активным внедрением мероприятий инфекционного контроля, а также правил асептики и антисептики в современных стационарах, произошла эволюция как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов, обеспечившая толчок к селекции новых, так называемых госпитальных штаммов.

Госпитальный штамм — это микроорганизм, изменившийся в результате циркуляции в отделении по своим генетическим свойствам, в результате мутаций или переноса генов (плазмид) обретший некоторые не свойственные «дикому» штамму характерные черты, позволяющие ему выживать в условиях стационара. Исследования свидетельствуют о том, что, как правило, к типичным характеристикам госпитального штамма относят резистентность к антимикробным препаратам (антибиотикам, дезинфектантам, антисептикам и др.), повышенную вирулентность, устойчивость во внешней среде, способность длительно циркулировать в больничных условиях, усиление колонизационных и адгезивных свойств, конкурентную активность и генетическое разнообразие [8]. Возбудители внутрибольничных инфекций (ВБИ) формируются в стационарах в условиях тесного контакта между отдельными пациентами, а также между больными и персоналом. Таким образом, происходит обмен штаммами микроорганизмов. Параллельно на фоне интенсивного, а порою избыточного применения антимикробных препаратов происходит селекция антибиотикорезистентных штаммов. В результате в лечебных учреждениях складывается микробиологическая ситуация, характеризующаяся доминированием определенных штаммов микроорганизмов и преобладанием среди них антибиотикорезистентных. Микробиологические исследования показывают, что «пейзаж» возбудителей ВБИ динамично изменяется даже в пределах одного отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что связано с изменениями режима работы клиники, контингента больных, интенсивностью лечебного процесса, режимами антибактериальной профилактики и терапии [1, 3].

Самые тяжелые случаи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), ассоциированы с инфицирова-

нием именно госпитальными штаммами. Риск летального исхода у пациентов, инфицированных резистентными микроорганизмами, в два-три раза выше, чем у пациентов со штаммами, чувствительными к антибактериальным препаратам. По мере удлинения сроков пребывания в лечебном учреждении возрастает вероятность замены собственной микрофлоры пациента госпитальной, а соответственно, и развития инфекций, вызванных госпитальной микрофлорой.

Выделяют эндогенные и экзогенные источники инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, актуальные для пациентов ОРИТ.

Эндогенными источниками ИСМП являются: облигатная микрофлора пациентов, представленная на коже, мочеполовой системе (МПС), желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а также имевшиеся у пациента до госпитализации очаги хронической инфекции. Эндогенное инфицирование может произойти у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, путем транслокации кишечной флоры в кровеносное русло, а затем в область операционного вмешательства из-за глубокой гипоксии тканей. Возможна также контаминация тканей нормальной микрофлорой органов при нарушении их целостности во время оперативного вмешательства и миграция микрофлоры из очага хронической инфекции с развитием гнойно-септического процесса в зоне оперативного вмешательства.

Экзогенными источниками ИСМП в ОРИТ являются руки медицинского персонала, инвазивные устройства, медицинское оборудование, воздух, вода и пищевые продукты. Способ распространения инфекции может быть обусловлен самим возбудителем: имеются данные, что *Enterococcus* spp. чаще передается контактным путем через руки персонала. Источниками *P. aeruginosa* могут быть аппараты ИВЛ и другое оборудование, а инфицирование *S. aureus* и *K. pneumoniae* чаще происходит воздушно-капельным путем, через воздуховоды и руки персонала. Большую роль в патогенезе ИСМП, вызванной золотистым стафилококком, играет скрытое носительство данного микроорганизма среди медицинского персонала. В литературе также имеются данные, указывающие на мобильные телефоны персонала и стетоскопы как источники нозокомиальной инфекции [14].

В целом можно выделить ряд факторов, ассоциированных с высоким уровнем внутрибольничного инфицирования в отделениях реанимации: пребывание в ОРИТ более 48 часов; большое количество проводимых лечебно-диагностических манипуляций; проведение экстренных манипуляций при оказании реанимационного пособия; длительность ИВЛ; внутрисосудистые и мочевые катетеры, парентеральное питание; частота и длительность применения антимикробных препаратов; теснота размещения реанимационных коек в палатах; количество пациентов, закрепленное за одним медицинским работником; текучка кадров; недобросовестное прохождение/проведение периодических медицинских осмотров; пренебрежение персоналом правилами асептики и антисептики при проведении лечебно-диагностических манипуляций; неадекватная дезинфекция и стерилизация медицинских инструментов и оборудования; несоблюдение изоляционно-ограничительных мероприятий при необходимости их проведения; неадекватное разграничение «чистых» и «грязных» территорий ввиду недостаточности площадей в отделении; недостаточное количество санитарно-технического оборудования, дезинфицирующих средств или расходных материалов; изношенность медицинского оборудования, несоблюдение условий эксплуатации.

## ЦЕЛЬ

Цель обзора — обобщить имеющиеся современные литературные данные о наиболее часто встречающихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии инфекционных возбудителях.

## СТРУКТУРА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

По данным многоцентрового исследования EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care), проведенного в 17 странах Европы при участии 1417 ОРИТ и 9565 пациентов, в тройку лидирующих ИСМП, наряду с катетер-ассоциированной инфекцией мочевых путей и вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), входят катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК).

Ангиогенные инфекции или катетер-ассоциированные инфекции кровотока, занимают третье место по распространенности среди всех ИСМП и первое место среди причин первичной бактериемии (до 87%). Количество КАИК варьирует в различных по структуре и профилю отделениях и стационарах и составляет, по данным различных исследований, от 2,9 случаев на 1000 дней катетеризации в специализированных ОРИТ и до 7,7 случаев у пациентов ОРИТ общего профиля [39]. Риск возникновения КАИК увеличивается прямо пропорционально длительности катетеризации — при сроках катетеризации до 7 дней развитие инфекции наблюдается у 5% больных, более 1 месяца — у 36% больных. Связь сепси-

са с инфицированным катетером, по разным данным, составляет от 20 до 55% [44].

Наибольшая этиологическая роль в развитии КАИК принадлежит *коагулазо-негативным стафилококкам* (34–49,1%) и *S. aureus* (11,9–17%). Реже встречаются инфекции, вызванные *Enterococcus* spp. (5,9–6%), *Candida* spp. (7,2–9%) и *Pseudomonas* spp. (4,9–6%) [7].

При КАИК возможны два типа инфицирования. Первый — экстралюминальный, когда нормальная микрофлора кожи пациента попадает в кровоток по наружной поверхности катетера. Такой вариант инфицирования характерен (до 60% случаев) для непродолжительно стоящих катетеров и развивается, как правило, в течение первых 10 суток. При более продолжительной катетеризации и нарушении асептики во время использования катетера или приготовления инфузионного раствора возможно его интралюминальное инфицирование.

Существуют определенные этиологические отличия для экстра- и интралюминальных КАИК. Экстралюминальные инфекции чаще вызывают *коагулазо-негативные стафилококки*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. Также экстралюминальное инфицирование *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Candida albicans* возможно с кожи рук медицинского персонала. Интралюминальные КАИК чаще вызывают *Enterobacter* spp. и *Citrobacter* spp. [21, 29].

Специфической для отделений реанимации и интенсивной терапии ИСМП является *вентилятор-ассоциированная пневмония* (ВАП) — воспалительное поражение легких, развившееся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала ИВЛ при отсутствии признаков легочной инфекции на момент начала ИВЛ [15]. В первые двое суток ИВЛ риск ВАП невелик и составляет 0,5%, после 72 ч — уже 50%, а к 8–10-м суткам — 80%. Каждый последующий день ИВЛ свыше третьего увеличивает число случаев на 1–4%.

ВАП является наиболее распространенной ИСМП в ОРИТ — на ее долю приходится до 86% всех случаев нозокомиальной пневмонии у пациентов хирургического профиля, находящихся в ОРИТ. По данным ряда исследований, средняя частота развития ВАП достигает 27% всех случаев продолжительной ИВЛ и остается практически неизменной в течение последних 20 лет [33, 45].

ВАП может развиваться вследствие экзогенного или эндогенного инфицирования. Экзогенные источники инфекции — это эндотрахеальные интубационные трубки, трахеостомические канюли, дыхательные контуры, клапаны и увлажнители аппаратов ИВЛ, ингаляторы, катетеры, используемые для санации, а также контаминированный воздух. Эндогенное инфицирование происходит с участием собственной микрофлоры пациента — кожи, носо- и ротоглотки, придаточных пазух, пищевода, желудка и кишечника, мочевыводящих путей и очагов хронической инфекции.

Наиболее важными факторами риска развития ВАП являются: длительная ИВЛ (более 72 ч), тяжесть состояния пациента, повторные оперативные вмешательства, неадекватность предшествующей антибактериальной терапии,

абдоминальный сепсис, хронические заболевания легких, экстренная операция, бессознательное состояние больного, аспирация и экстренная интубация.

Частота развития и характер ВАП, вызываемой тем или иным возбудителем, зависит, прежде всего, от микробиологического пейзажа конкретного отделения и им же определяется. Микробный спектр возможных возбудителей включает грамположительную (*S. aureus* — 15–35%, *S. pneumoniae* — 10–20%) и грамотрицательную флору (*P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* spp., *A. baumannii*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*), которой принадлежит ведущая этиологическая роль. Полимикробный характер имеют 17–40% ВАП [25].

В зависимости от сроков развития ВАП принято выделять раннюю и позднюю формы. Ранняя ВАП развивается в течение первых 5 суток госпитализации и ассоциирована с чувствительными к антимикробным препаратам возбудителями и благоприятным прогнозом. Поздняя ВАП развивается не раньше 6-х суток госпитализации и ассоциирована с высоким риском полирезистентных возбудителей [18].

*Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей* (МВП). По данным Российского многоцентрового исследования ЭРГИНИ (2013), инфекции МВП занимают второе место в структуре нозокомиальных инфекций с частотой 16,7%. Согласно данным исследования EPIC II (Vincent J.-L., 2009), в ОРИТ стран Восточной Европы инфекции МВП составляют 19,7% среди всех случаев ИСМП. Установлено, что 79–97% ИМП в ОРИТ связаны с постановкой уретральных катетеров [38, 41].

Инфекции мочевыводящих путей могут быть причиной вторичной бактериемии или сепсиса, факторами риска которых являются мужской пол, иммуносупрессия, нейтропения, заболевания почек, злокачественные опухоли. Установлено также, что бактериемия достоверно чаще развивается при нозокомиальной мочевой инфекции, вызванной энтерококками и грибами рода *Candida*.

К уропатогенным микроорганизмам, вызывающим инфекции мочевыводящих путей в ОРИТ, относятся грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (прежде всего *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* spp.), *A. baumannii*, а также *P. aeruginosa*, группа грамположительных бактерий представлена *E. faecalis* и *E. faecium*, *S. aureus* и коагулазонегативными стафилококками; также определенную этиологическую роль в развитии инфекций мочевыводящих путей имеют грибы рода *Candida*. Анаэробные и атипичные микроорганизмы не являются этиологически значимыми [16, 22].

## ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Наиболее клинически значимыми и распространенными возбудителями всех видов ИСМП в ОРИТ является ограниченная группа микроорганизмов, называемая ESKAPE, — *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, представители порядка *Enterobacteriales*.

Данное утверждение справедливо как для всей структуры внутрибольничного инфицирования, так для инфекций, регистрируемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии в частности [11]. На долю энтеробактерий в этиологии ИСМП по данным на 2020 г. приходится 53,2%, наиболее частыми видами при этом являются *K. pneumoniae* (26,7%) и *E. coli* (14,6%), доля инфицирования *P. aeruginosa* и *A. baumannii* составила 21,9 и 16,7% всех бактериальных возбудителей соответственно, *S. aureus* — 7,7% [3, 5].

Госпитальные биофармы, формируемые возбудителями ИСМП, могут включать: энтеробактерии (*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. coli*), продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС, ESBL) или карбапенемазы; *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам и/или цефтазидиму и/или цiproфлоксацину; *Acinetobacter* spp., устойчивые к карбапенемам; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, резистентные к метициллину (MRSA — метициллин-резистентный штамм *S. aureus*) и/или ванкомицину и/или цiproфлоксацину и/или β-лактамазопродуцирующие; *Enterococcus* spp., устойчивые к ванкомицину (VRE), — основная роль принадлежит *E. faecalis* и *E. faecium*; *Streptococcus pneumoniae*, резистентные к β-лактамам антибиотикам; *Candida* spp., устойчивые к флуконазолу [20, 23, 26, 32].

Энтеробактерии на протяжении последних лет являются наиболее частыми возбудителями ИСМП в российских стационарах. Микроорганизмы данного порядка демонстрируют высокие уровни устойчивости к антимикробным препаратам, наибольшее клиническое значение при этом имеет их резистентность к цефалоспорином и карбапенемам. Устойчивость внутрибольничных энтеробактерий к цефалоспорином достигает уровня >80%, главным образом за счет распространения штаммов, продуцирующих БЛРС [38]. По данным на 2020 г. резистентность *K. pneumoniae* и *E. coli* к цефтазидиму составила 85,3 и 45,1% соответственно. Отмечается также рост резистентности к карбапенемам, в том числе опосредованный продукцией карбапенемаз госпитальными штаммами энтеробактерий: к меропенему и эртапенему по состоянию на 2020 г. резистентны 50,4 и 68,7% штаммов *K. pneumoniae* и 4,7 и 5,8% штаммов *E. coli* соответственно [19, 23].

Помимо антибиотикорезистентности госпитальных штаммов, проблемой также является рост устойчивости внебольничных штаммов энтеробактерий: согласно данным 2018–2019 гг., внебольничные изоляты *E. coli* были устойчивы к амоксициллину/клавуланату (41,4%) и цiproфлоксацину (37,2%), а также к цефотаксиму (32,2%), цефепиму (19,7%) и цефтолозану/тазобактаму (3,8%) в основном за счет продукции БЛРС [19].

*Pseudomonas aeruginosa* является вторым или третьим по частоте встречаемости видом после *Klebsiella pneumoniae* и в ряде стационаров *Acinetobacter* spp. У 42,4% внутрибольничных изолятов данного микроорганизма выявлены гены приобретенных карбапенемаз, из них: металло-β-лактамазы (МБЛ)

групп VIM и IMP — 83,2 и 0,8% соответственно; сериновые карбапенемазы группы GES-5 — 15,2%; одновременно МБЛ и сериновые карбапенемазы продуцировали 0,8% изолятов. Для продуцентов МБЛ характерна устойчивость ко всем антимикробным препаратам, кроме азтреонама и полимиксинов; для продуцентов GES-5 — к большинству препаратов, кроме цефтазидима/авибактама и полимиксинов [23]. Наибольшую устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* проявляет к меропенему — 52,5%, цефепиму — 52,8%, цефтазидиму — 55,0%, имипенему — 57,9%, пиперациллину/тазобактаму — 61,1%, ципрофлоксацину — 63,2%. *Acinetobacter* spp. (в основном *Acinetobacter baumannii*) в 2020 г. являлся четвертым по частоте встречаемости видом (14,3%) после *K. pneumoniae* (26,7%), *P. aeruginosa* (16,5%) и *E. coli* (14,6%). *A. baumannii* и родственные виды обладают значительно более низкой природной чувствительностью к большинству β-лактамовых антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, что ограничивает выбор препаратов, потенциально применимых для терапии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp. [23]. У 90,5% изолятов *A. baumannii* выявлено наличие генов приобретенных карбапенемаз, в основном относящихся к молекулярному классу D (98,6%), что опосредует устойчивость к имипенему и меропенему. Подавляющее большинство изолятов были также устойчивы к ципрофлоксацину (98,1%), амикацину (91,8%) и гентамицину (82,7%). Частота резистентности к тобрамицину и тримето-приму/сульфаметоксазолу составила 64,5 и 52,8% соответственно.

Доля ИСМП, вызванных *Staphylococcus aureus*, составляет 7,7%, что в сравнении с более ранним периодом наблюдения можно охарактеризовать как уменьшение. Основной проблемой устойчивости *S. aureus* является резистентность к β-лактамовым антибиотикам, приобретенная за счет продукции β-лактамаз. По данным многоцентровых российских исследований, доля MRSA составляла от 24,9 до 66,9% всех инфекций, вызванных *S. aureus*. Наиболее активны против данного возбудителя гликопептиды и липопептиды (ванкомицин, телаванцин, даптомицин), оксазолидиноны (линезолид, тедизолид), анти-MRSA цефалоспорины (цефтаролин) и глицилциклины (тигекцилин), к которым были чувствительны все исследованные штаммы [19].

Согласно методическим рекомендациям Ассоциации анестезиологов-реаниматологов «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов», выделяют специфические факторы риска развития полирезистентных инфекций [8].

**Факторы риска инфекций, вызванных энтеробактериями — продуцентами БЛРС:** госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация; прием антибиотиков (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев; пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис); гемодиализ; коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек (ХБП) [17, 27, 35, 43].

**Факторы риска инфекций, вызванных MRSA:** известная высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент; предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией искусственных материалов и/или устройств); прием антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев; наличие внутрисосудистого катетера; назальное носительство MRSA; внутривенная наркомания; наличие трофических язв или пролежней [17, 30, 36, 37].

**Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa*:** предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами; длительное нахождение в ОРИТ; ИВЛ >4 суток; стернотомия; наличие бронхоэктазов, муковисцидоза; наличие уретрального катетера [17, 28, 31, 34].

**Факторы риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями:** известная высокая распространенность карбапенем-резистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент; предшествующая терапия карбапенемами; колонизация кишечника пациента карбапенем-резистентными энтеробактериями [17, 40, 42].

Оценка данных факторов обязательна на старте эмпирической антимикробной терапии для любого пациента, поскольку выбор оптимального антимикробного препарата напрямую обусловлен вероятностью инфицирования пациента полирезистентными штаммами микроорганизмов [6].

## ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ОТДЕЛЕНИЙ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ РАЗНОГО ПРОФИЛЯ

Долевое участие каждого патогена в структуре ИСМП в ОРИТ определяется характером наиболее частых форм ИСМП, профилем стационара и конкретного отделения реанимации и интенсивной терапии. Для каждого лечебного учреждения характерен свой микробный пейзаж: в хирургических стационарах ИСМП чаще вызывают *S. aureus* и *epidermidis*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp.; в ожоговых центрах большая этиологическая роль принадлежит *P. aeruginosa* и *S. aureus*; в отделениях для гематологических и ВИЧ-инфицированных пациентов ввиду их иммуносупрессии особую опасность представляют вирусы герпеса, цитомегаловирусы, грибы рода *Candida* и пневмоцисты [10].

Данные литературы также свидетельствуют о различиях в этиологической структуре ИСМП в отделениях реанимации и интенсивной терапии различного профиля.

В исследовании этиологии ИСМП в ОРИТ нейрохирургического профиля от 2017 г. грамположительная флора играла роль в этиологии 46,75% ИСМП, грамотрицательная — в 48,05%, грибы — в 5,19% случаев.

Наиболее часто изолировались в структуре грамотрицательных патогенов *K. pneumoniae* (14,29%), *A. baumannii* (15,58%), *P. aeruginosa* (11,69%), а из грамположительных — *S. aureus*, *E. faecalis* и *S. epidermidis*, общая доля этих шести микроорганизмов составила 80,51% всех зарегистрированных за период наблюдения ИСМП. Выделенные бактерии *Enterococcus* spp. были представлены преимущественно *E. faecalis* (6,49%) и *E. faecium* [24].

Исследование 2019 г. сравнивает микробный пейзаж ОРИТ неврологического и хирургического профиля. В ОРИТ неврологического профиля чаще всего высевались *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus* spp.— по 25,3% случаев, доля *Enterobacter* spp. составила 16,3%, *Staphylococcus* spp. — 10%, *E. coli* — 7,7%, *Streptococcus* spp. — 5,4%. Всего грамотрицательная флора вызывала ИСМП в 84,6% наблюдений. У больных ОРИТ хирургического профиля и объектов внешней среды чаще всего высевалась *Pseudomonas aeruginosa* — 21,7%, *Enterobacter* spp. — 16,5%, *Staphylococcus* spp. — 15,2% и *Proteus vulgaris* — 14,83%. Доля грамотрицательных микроорганизмов составила 78,3%.

Таким образом, повышение в этиологии ИСМП доли грамположительной флоры, резистентной к цефоперазону (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) было ассоциировано с хирургическим профилем ОРИТ [4].

В исследовании 2020–2021 гг. в ходе сравнения этиологической структуры ИСМП в ОРИТ хирургического и терапевтического профилей ассоциация между повышением доли грамположительных возбудителей в структуре нозокомиальных инфекций хирургического ОРИТ не подтвердилась. За оба года наблюдения доля грамположительной флоры была выше в терапевтическом ОРИТ — 39,4 и 31,5% против 34,7 и 21,2% в хирургическом соответственно. Доминирующими в структуре возбудителей являлись представители 4 семейств: *Moraxellaceae* (15,6–33,3%), *Enterobacteriaceae* (26,8–32,6%), *Staphylococcaceae* (17,7–23,5%), *Pseudomonadaceae* (4,9–11,9%). В сравнении с предыдущим исследованием обращает на себя внимание значительно более низкая доля инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (до 11,9%) [2].

Анализ микробных пейзажей общих отделений реанимации и интенсивной терапии в двух многопрофильных стационарах также демонстрирует существенные различия в распространенности грамположительной флоры: данные от 2011 г. из г. Омска свидетельствуют об одинаковой роли грамотрицательной и грамположительной микробиоты в этиологии ИСМП, однако в аналогичном исследовании от 2014 г. в г. Тула выявлено преобладание в структуре ИСМП грамотрицательной флоры (75% случаев). Ведущая этиологическая роль в структуре ИСМП на данных отделениях также принадлежала разным микроорганизмам: в первом исследовании наибольшее количество случаев вызвали *Klebsiella* spp. (46%), *E. coli* (22%) и *Enterobacter* spp. (17%), во втором же — *P. aeruginosa* (50%) и в равных долях *E. coli* и *S. epidermidis* — по 17% случаев [9, 12].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрибольничное инфицирование пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии характеризуется сложными эпидемиологическими и патофизиологическими механизмами возникновения и развития. Увеличение частоты выделения микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью усложняет проведение адекватной антибиотикотерапии ИСМП, в том числе и стартовой эмпирической антибиотикотерапии, что значительно увеличивает роль проведения профилактических мероприятий. В ходе анализа данных микробиологического мониторинга различных отделений реанимации и интенсивной терапии выявлены существенные отличия как в видовой структуре, так и в чувствительности к антимикробным препаратам выделенных микроорганизмов. Особенности микробного пейзажа, характерных для определенных профилей ОРИТ, выявлено не было, что свидетельствует о необходимости разработки внутренних протоколов эмпирической антимикробной терапии и периоперационной антибиотикопрофилактики индивидуально для каждого отделения/стационара и подчеркивает важность проведения регулярного анализа микробного пейзажа и профилей лекарственной чувствительности выявляемых микроорганизмов. Необходимо отметить, что именно индивидуальный и комплексный подход к проблеме внутрибольничного инфицирования в ОРИТ, учитывающий локальные особенности видового состава микрофлоры, может обеспечить достоверное снижение общей и атрибутивной летальности, а также сокращение сроков пребывания пациентов в данных отделениях.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

**Этическое утверждение.** Не требуется.

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Декларация о наличии данных.** Условие доступа к данным неприменимо — новые данные не генерируются.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Disclosure.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.



**Ethics approval.** Not required.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Data Availability Statement.** Data sharing not applicable — not new data generated.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин В.Г. Резолюция 9-го Конгресса с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2021)» (Москва, 25–26 ноября 2021 г.) 2022. Доступен по: <https://expodata.info/wp-content/uploads/2021/12/Rezolyuciya-ISMP-26.11.pdf> (дата обращения: 11.01.2024).
2. Антипенко В.П. и др. Анализ микробного пейзажа в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильной больницы. Актуальные проблемы военно-полевой хирургии и хирургических болезней: материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 28 апреля 2022 г. Филонюк В.А., Богдан В.Г., ред. Минск; 2022: 3–6.
3. Анганова Е.В., Крюкова Н.Ф., Савилов Е.Д. Антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных от больных хирургического стационара. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;6 (112). Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-mikroorganizmov-vydelennyh-ot-bolnyh-hirurgicheskogo-statsionara> (дата обращения: 11.01.2024).
4. Балоева Д.А., Этезова Ж.Б., Камбачокова З.А., Арамисова Р.М., Пшукова Е.М., Гурижева М.В., Габаева М.М. Региональные особенности микробного пейзажа в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;11–12. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-osobennosti-mikrobnogo-peyzazha-v-otdelenii-reanimatsii-i-intensivnoy-terapii> (дата обращения: 11.01.2024).
5. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84–114.
6. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Полушин Ю.С., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Шлык И.В., Эдельштейн М.В., Яковлев С.В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(1):52–83.
7. Бережанский Б.В., Жевнерев А.А. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2006;8(2):130–144.
8. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Ряпис Л.А., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Госпитальный штамм — непознанная реальность. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013;1(68). Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/gospitalnyy-shtamm-nepoznannaya-realnost> (дата обращения: 11.01.2024).
9. Елохина Е.В., Попова Л.Д., Сартова Е.А., Шохина Л.В., Титова И.В., Мельникова Л.И. Особенность микробного пейзажа отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара города Омска. *Омский научный вестник*. 2012;2 (114). Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennost-mikrobnogo-peyzazha-otdeleniya-reanimatsii-i-intensivnoy-terapii-mnogoprofilnogo-statsionara-goroda-omska> (дата обращения: 11.01.2024).
10. Инфекционная безопасность в медицинской организации. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП): Учебно-методическое пособие для обучающихся по направлениям медицинского образования / А.А. Тимошевский. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2023. Доступен по: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/metodicheskie-posobiya> (дата обращения 08.08.2024).
11. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Орлова О.А., Петрова Л.В., Камышова Д.А., Дементенко М.В., Габоян Я.С., Пивкина А.И., Гриценко Е.А. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020; 22(4):277–286.
12. Киреев С.С., Матвеевкова Л.В. Интенсивная терапия внутрибольничной инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014;4:92–97. DOI: 10.12737/7277.
13. Крюков Е.В., Гизатуллин Ш.Х., Корабельников Д.И., Зиятдинов М.Н., Сидорова А.О., Колобаева Е.Г. Микробный пейзаж при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи у нейрохирургических больных, и антимикробная активность антибактериальных препаратов. *Российский медико-социальный журнал*. 2019;2:40–56. DOI: 10.35571/RMSJ.2019.2.004.
14. Лопатин А.Ф., Хапий Х.Х., Петровская Э.Л., Русанова Е.В. Нозокомиальная инфекция в отделениях интенсивной терапии. Эффективная фармакотерапия. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;1:42–51.
15. Митрофанова Н.Н., Анцыферова Д.В. Особенности внутрибольничных инфекций в специализированных психиатрических стационарах. *Психиатрия*. 2020;18(4):72–80. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-72-80.
16. Овчинникова П.П., Богданова Т.М. Катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей: зависимость течения инфекции от длительности катетеризации. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;5. Доступен по: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19155> (дата обращения: 11.01.2024).
17. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские

- клинические рекомендации. С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко и др., ред. М.: Перо; 2018.
18. Прохоров А.В., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Гаврилин С.В., Мешаков Д.П., Челель А.И. Диагностика нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме (по данным зарубежной литературы). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(2):80–88.
  19. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2015–2016 г. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21:147–159.
  20. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., Матвеев А.С. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. КМАХ. 2011;4. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsii-v-orit-rossii-rezultaty-natsionalnogo-mnogotsentrovogo-issledovaniya> (дата обращения: 11.01.2024).
  21. Рымкевич С.А., Звонарева А.А., Норова А.Л., Липницкий А.Л., Марочкин А.В., Савостенко И.Я. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока у пациентов в критических состояниях. Вестник ВГМУ. 2023;5. Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/kateter-assotsiirovannye-infektsii-krovotoka-u-patsientov-v-kriticheskikh-sostoyaniyah> (дата обращения: 11.01.2024).
  22. Сергеев В.И., Ключарева Н.М. Проявления эпидемического процесса катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей у пациентов реанимационного отделения. ЗНиСО. 2015;4(265). Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/proyavleniya-epidemicheskogo-protsesta-kateter-assotsiirovannyh-infektsiy-mochevyvodyaschih-putei-u-patsientov-reanimatsionnogo> (дата обращения: 11.01.2024).
  23. Суворова М.П. и др. Первый опыт комбинированного применения цефепима/сульбактама и азтреонама в ОРИТ при нозокомиальных инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам грамотрицательными микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы классов В и D. Антибиотики и химиотерапия. 2023;67(11–12):36–45.
  24. Уразаева С.Т., Бегалин Т.Б., Жумагалиев Р.Ж., Василькова Н.А. Проблемы внутрибольничных инфекций и пути их профилактики. West Kazakhstan Medical Journal. 2011;4(32). Доступен по: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-vnutribolnichnyh-infektsiy-i-puti-ih-profilaktiki> (дата обращения: 11.01.2024).
  25. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Старчунский Л.С. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: Медицина; 2005.
  26. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотерапия. 2016;61:5–6.
  27. Aaftab G.P., Patil A.B., Medegar S. Multivariate analysis of risk factors for ESBL and AmpC producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care Hospital in Karnataka: A case control study. Ind J Microbiol Res. 2005;5(1):1–6.
  28. Aloush V., Navon-Venezia, S., Seigman-Igra Y. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(1):43–48. DOI: 10.1128/AAC.50.1.43-48.2006.
  29. Blot F. Diagnosis of catheter-related infections. In: Seifert H., Jansen B., Farr B. M., ed. Catheter-Related Infections. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004.
  30. Callejo-Torre F., Bouza J.M.E., Astigarraga P.O. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. Europe. 2016;5:1–9.
  31. Cao B., Wang H., Sun H. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hosp Inf. 2004;57(2):112–118. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.03.021.
  32. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. Euro Surveill. 2010;15(46):19719. DOI: 10.2807/es.15.46.19719-en.
  33. Gaudreau J.D., Gagnon P., Harel F., Tremblay A., Roy M.A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. J Pain Symptom Manage. 2005;29(4):368–375. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.009.
  34. Ghibu L., Miftode E., Teodor A. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem. Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi. 2010;114(4): 1012–1016.
  35. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk Factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae infections — a retrospective study of symptomatic urinary tract infections. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6(2): ofy357. DOI: 10.1093/ofid/ofy357.
  36. Haley C.C., Mittal D., LaViolette A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. J Clin Microbiol. 2007;45(9):3031–3038. DOI: 10.1128/JCM.00315-07.
  37. Kao K.C., Chen C.B., Hu H.C. et al. Risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and correlation with nasal colonization based on molecular genotyping in medical intensive care units: a prospective observational study. Medicine. 2015;94(28):e1100. DOI: 10.1097/MD.0000000000001100.
  38. King C., Garcia Alvarez L., Holmes A., Moore L., Galletly T., Aylin P. Risk factors for healthcare-associated urinary tract infection and their applications in surveillance using hospital administrative data: a systematic review. J Hosp Infect. 2012;82:219–226.
  39. Munoz P., Bouza E., San Juan R. et al. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study). Clin Microbiol Infect. 2004;10:843–845.
  40. Nicolas-Chanoine M.H., Vigan M., Laouenan C. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(2):383–393. DOI: 10.1007/s10096-018-3438-9.

41. Pickard R., Lam T., MacLennan G., Starr K., Kilonzo M., McPherson G. et al. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial- and antiseptic-impregnated urethral catheters (the CATHETER trial). *Hlth Technol Assess.* 2012;16(47):1–197.
42. Predic M., Delano J.P., Tremblay E. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection. *Am. J Infect Control.* 2017;45(6):S14. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.04.271.
43. Tuon F.F., Kruger M., Terreri M. et al. Klebsiella ESBL bacteraemia-mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(6):594–598. DOI: 10.1590/s1413-86702011000600016.
44. Warren D., Zack J., Elward A. et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis.* 2001;33: 1329–1335.
45. Zhang W.Y., Wu W.L., Gu J.J., Sun Y., Ye X.F., Qiu W.J., Su C.Q., Zhang S.Q., Ye W.Q. Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care.* 2015;30(3):606–612.

## REFERENCES

1. Akimkin V.G. Rezolyutsiya 9-go Kongressa s mezhdunarodnym uchastiem "Kontrol' i profilaktika infektsii, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi (ISMP-2021)" (Moskva, 25–26 noyabrya 2021 g.) 2022. Available at: <https://expodata.info/wp-content/uploads/2021/12/Rezolyuciya-ISMP-26.11.pdf> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
2. Antipenko V.P. i dr. Analiz mikrobnogo peyzazha v otdeleniyakh reanimatsii i intensivnoy terapii mnogoprofil'noy bol'nitsy. Aktual'nye problemy voenno-polevoy khirurgii i khirurgicheskikh bolezney: materialy resp. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. Minsk, 28 aprelya 2022 g. V.A. Filonyuk, V.G. Bogdan, ed. Minsk; 2022: 3–6. (In Russian).
3. Anganova E.V., Kryukova N.F., Savilov E.D. Antibiotikorezistentnost' mikroorganizmov, vydelennykh ot bol'nykh khirurgicheskogo statsionara. *Acta Biomedica Scientifica.* 2016;6(112). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-mikroorganizmov-vydelennykh-ot-bolnyh-hirurgicheskogo-statsionara> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
4. Baloeva D.A., Etezova Zh.B., Kambachokova Z.A., Aramisova R.M., Pshukova E.M., Gurizheva M.V., Gabaeva M.M. Regional'nye osobennosti mikrobnogo peyzazha v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2019;11–12. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-osobennosti-mikrobnogo-peyzazha-v-otdelenii-reanimatsii-i-intensivnoy-terapii> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
5. Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Petrushin M.A., Polushin Yu.S., Popov D.A., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Eydel'shteyn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii Rossiyskoy nekommercheskoy obshchestvennoy organizatsii "Assotsiatsiya anesteziologov-reanimatologov", Mezhhregional'noy obshchestvennoy organizatsii "Al'yans klinicheskikh khimioterapevtov i mikrobiologov", Mezhhregional'noy assotsiatsii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii (MAKMAKh), obshchestvennoy organizatsii "Rossiyskiy Sepsis Forum" "Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsiy, vyzvannykh polirezistentnyimi shtammami mikroorganizmov" (obnovlenie 2022 g.). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2022;19(2):84–114. (In Russian).
6. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Polushin Yu.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Shlyk I.V., Edel'shteyn M.V., Yakovlev S.V. Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsiy, vyzvannykh polirezistentnyimi mikroorganizmami. *Metodicheskie rekomendatsii. Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2020;17(1):52–83. (In Russian).
7. Berezanskiy B.V., Zhevnerev A.A. Kateter-assotsirovannye infektsii krovotoka. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2006;8(2):130–144. (In Russian).
8. Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V., Ryapis L.A., Stasenko V.L., Fel'dblyum I.V., Shkarin V.V. Gospital'nyy shtamm — nepoznannaya real'nost'. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2013;1 (68). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gospitalnyy-shtamm-nepoznannaya-realnost> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
9. Elokhina E.V., Popova L.D., Sartova E.A., Shokhina L.V., Titova I.V., Mel'nikova L.I. Osobennost' mikrobnogo peyzazha otdeleniya reanimatsii i intensivnoy terapii mnogoprofil'noy stacionara goroda Omska. *Omskiy nauchnyy vestnik.* 2012;2(114). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennost-mikrobnogo-peyzazha-otdeleniya-reanimatsii-i-intensivnoy-terapii-mnogoprofilnogo-statsionara-goroda-omska> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
10. Infektsionnaya bezopasnost' v meditsinskoj organizatsii. Infektsii, svyazannye s okazaniem meditsinskoj pomoshchi (ISMP): Uchebno-metodicheskoe posobie dlya obuchayushchikhsya po napravleniyam meditsinskogo obrazovaniya / A.A. Timoshevskii. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM", 2023. Available at: <https://niioz.ru/moskovskaya-meditsina/izdaniya-nii/metodicheskie-posobiya> (accessed: 08.08.2024). (In Russian).
11. Karpov O.E., Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Orlova O.A., Petrova L.V., Kamyshova D.A., Dementienko M.V., Gaboyan Ya.S., Pivkina A.I., Gritsenko E.A. Upravlenie antibiotikorezistentnost'yu v stacionare: sovremennye realii i perspektivy. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2020;22(4):277–286.
12. Kireev S.S., Matveenkova L.V. Intensivnaya terapiya vnutribol'nichnoy infektsii v otdelenii reanimatsii i intensivnoy terapii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2014;4:92–97. DOI: 10.12737/7277. (In Russian).
13. Kryukov E.V., Gizatullin Sh Kh., Korabel'nikov D.I., Ziyatdinov M.N., Sidorova A.O., Kolobaeva E.G. Mikrobnyy peyzazh pri infektsiyakh, svyazannykh s okazaniem meditsinskoy pomoshchi u neyrokhirurgicheskikh bol'nykh, i antimikrobnaya aktivnost' antibakterial'nykh

- preparatov. Rossiyskiy mediko-sotsial'nyy zhurnal. 2019;2:40-56. DOI: 10.35571/RMSJ.2019.2.004. (In Russian).
14. Lopatin A.F., Khapiy Kh.Kh., Petrovskaya E.L., Rusanova E.V. Nozokomial'naya infektsiya v otdeleniyakh intensivnoy terapii. Effektivnaya farmakoterapiya. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2010;1:42–51.
  15. Mitrofanova N.N., Antsyferova D.V. Osobennosti vnutribol'nichnykh infektsii v spetsializirovannykh psikiatricheskikh statsionarakh. Psikiatriya. 2020;18(4):72–80. DOI: 10.30629/2618-6667-2020-18-4-72-80. (In Russian).
  16. Ovchinnikova P.P., Bogdanova T.M. Kateter-assotsirovannye infektsii mochevyvodyashchikh putey: zavisimost' techeniya infektsii ot dlitel'nosti kateterizatsii. Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik. 2018;5. Available at: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19155> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
  17. Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoi Terapii) pri okazanii statsionarnoi meditsinskoĭ pomoshchi: Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko i dr., ed. Moscow: Pero; 2018. (In Russian).
  18. Prokhorov A.V., Khalimov Yu.Sh., Gayduk S.V., Gavrilin S.V., Meshakov D.P., Chepel' A.I. Diagnostika nozokomial'noy pnevmonii u postradavshikh pri politravme (po dannym zarubezhnoy literatury). Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2017;14(2):80–88. (In Russian).
  19. Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov v statsionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya MARAFON v 2015-2016 g. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2019;21:147–159. (In Russian).
  20. Rudnov V.A., Bel'skiy D.V., Dekhnich A.V., Matveev A.S. i dr. Infektsii v ORIT Rossii: rezul'taty natsional'nogo mnogotsentrovogo issledovaniya. KMAKh. 2011;4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsii-v-orit-rossii-rezultaty-natsionalnogo-mnogotsentrovogo-issledovaniya> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
  21. Rymkevich S.A., Zvonareva A.A., Norova A.L., Lipnitskiy A.L., Marochkov A.V., Savostenko I.Ya. Kateter-assotsirovannye infektsii krovotoka u patsientov v kriticheskikh sostoyaniyakh. Vestnik VGMU. 2023;5. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kateter-assotsirovannye-infektsii-krovotoka-u-patsientov-v-kriticheskikh-sostoyaniyakh> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
  22. Sergevnin V.I., Klyuchareva N.M. Proyavleniya epidemicheskogo protsessa kateter-assotsirovannykh infektsiy mochevyvodyashchikh putey u patsientov reanimatsionnogo otdeleniya. ZNI SO. 2015;4(265). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/proyavleniya-epidemicheskogo-protsessa-kateter-assotsirovannykh-infektsiy-mochevyvodyashchikh-putey-u-patsientov-reanimatsionnogo> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
  23. Suvorova M.P. i dr. Pervyy opyt kombinirovannogo primeneniya tsefepima/sul'baktama i aztreonama v ORIT pri nozokomial'nykh infektsiyakh, vyzvannykh ustoychivymi k karbapenemam gramotritsateľnymi mikroorganizmami, produktiruyushchimi karbapenemazy klassov B i D. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2023;67(11–12):36–45. (In Russian).
  24. Urazaeva S.T., Begalin T.B., Zhumagaliev R.Zh., Vasil'kova N.A. Problemy vnutribol'nichnykh infektsiy i puti ikh profilaktiki. West Kazakhstan Medical Journal. 2011;4(32). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-vnutribol'nichnykh-infektsiy-i-puti-ikh-profilaktiki> (accessed: 11.01.2024). (In Russian).
  25. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Starchunskiy L. S. Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Moscow: Meditsina; 2005. (In Russian).
  26. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. i dr. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsiy v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioterapiya. 2016;61:5–6. (In Russian).
  27. Aaftab G.P., Patil A.B., Medegar S. Multivariate analysis of risk factors for ESBL and AmpC producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care Hospital in Karnataka: A case control study. Ind J Microbiol Res. 2005;5(1):1–6.
  28. Aloush V., Navon-Venezia, S., Seigman-Igra Y. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(1):43–48. DOI: 10.1128/AAC.50.1.43-48.2006.
  29. Blot F. Diagnosis of catheter-related infections. In: Seifert H., Jansen B., Farr B. M., ed. Catheter-Related Infections. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004.
  30. Callejo-Torre F., Bouza J.M.E., Astigarraga P.O. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. Europe. 2016;5:1–9.
  31. Cao B., Wang H., Sun H. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hosp Inf. 2004;57(2):112–118. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.03.021.
  32. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. Euro Surveill. 2010;15(46):19719. DOI: 10.2807/ese.15.46.19719-en.
  33. Gaudreau J.D., Gagnon P., Harel F., Tremblay A., Roy M.A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. J Pain Symptom Manage. 2005;29(4):368–375. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.009.
  34. Ghibu L., Miftode E., Teodor A. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem. Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi. 2010;114(4): 1012–1016.
  35. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk Factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae infections — a retrospective study of symptomatic urinary tract infections. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6(2): ofy357. DOI: 10.1093/ofid/ofy357.
  36. Haley C.C., Mittal D., LaViolette A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. J Clin Microbiol. 2007;45(9):3031–3038. DOI: 10.1128/JCM.00315-07.
  37. Kao K.C., Chen C.B., Hu H.C. et al. Risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and correlation with nasal colonization based on molecular genotyping in medical in-

- tensive care units: a prospective observational study. *Medicine*. 2015;94(28):e1100. DOI: 10.1097/MD.0000000000001100.
38. King C., Garcia Alvarez L., Holmes A., Moore L., Galletly T., Aylin P. Risk factors for healthcare-associated urinary tract infection and their applications in surveillance using hospital administrative data: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2012;82:219–226.
39. Munoz P., Bouza E., San Juan R. et al. Clinical-epidemiological characteristics and outcome of patients with catheter-related bloodstream infections in Europe (ESGNI-006 Study). *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:843–845.
40. Nicolas-Chanoine M.H., Vigan M., Laouenan C. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):383–393. DOI: 10.1007/s10096-018-3438-9.
41. Pickard R., Lam T., MacLennan G., Starr K., Kilonzo M., McPherson G. et al. Types of urethral catheter for reducing symptomatic urinary tract infections in hospitalised adults requiring short-term catheterisation: multicentre randomised controlled trial and economic evaluation of antimicrobial- and antiseptic-impregnated urethral catheters (the CATHETER trial). *Health Technol Assess*. 2012;16(47):1–197.
42. Predic M., Delano J.P., Tremblay E. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection. *Am. J Infect Control*. 2017;45(6):S14. DOI: doi.org/10.1016/j.ajic.2017.04.271.
43. Tuon F.F., Kruger M., Terreri M. et al. Klebsiella ESBL bacteraemia-mortality and risk factors. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(6):594–598. DOI: 10.1590/s1413-86702011000600016.
44. Warren D., Zack J., Elward A. et al. Nosocomial primary bloodstream infections in intensive care unit patients in a nonteaching community medical center: a 21-month prospective study. *Clin Infect Dis*. 2001;33: 1329–1335.
45. Zhang W.Y., Wu W.L., Gu J.J., Sun Y., Ye X.F., Qiu W.J., Su C.Q., Zhang S.Q., Ye W.Q. Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary artery bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care*. 2015;30(3):606–612.

DOI: 10.56871/RBR.2024.76.11.012  
УДК 616.12-008.3-073.96+612.172.4+82-5

## СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ (ЛЕКЦИЯ)

© Марина Юрьевна Ерина<sup>1,2</sup>, Ксения Александровна Гафиатулина<sup>2</sup>,  
Линард Юрьевич Артюх<sup>1,2</sup>, Лариса Васильевна Щеглова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
<sup>2</sup> Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 56

**Контактная информация:** Ксения Александровна Гафиатулина — врач функциональной диагностики. E-mail: zgbv00@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6527-3347> SPIN: 4466-9583

**Для цитирования:** Ерина М.Ю., Гафиатулина К.А., Артюх Л.Ю., Щеглова Л.В. Суточное мониторирование ЭКГ (лекция) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 3. С. 98–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.76.11.012>

Поступила: 28.06.2024

Одобрена: 08.08.2024

Принята к печати: 16.09.2024

---

**Резюме.** Данный лекционный материал создан для ознакомления будущих врачей функциональной диагностики с основами метода холтеровского мониторирования (ХМ) — не только врачей-ординаторов, но и уже опытных докторов других специальностей при прохождении переподготовки. В статье приводится биография основоположника данного метода Нормана Холтера, методика и последовательность проведения обследования. Отмечены такие разделы, как показания к ХМ, основные части анализа суточного мониторинга: частота сердечных сокращений, циркадный индекс, ритм и его нарушения, ишемия миокарда, альтернация зубца *T*, а также интервал *Q–T*. В лекции представлены исторические рисунки и примеры из протоколов по ХМ.

**Ключевые слова:** холтеровское мониторирование, Норман Холтер, суточное мониторирование ЭКГ

---

## 24-HOUR ECG MONITORING (LECTURE)

© Marina Yu. Erina<sup>1,2</sup>, Ksenia A. Gafiatulina<sup>2</sup>, Linard Yu. Artyukh<sup>1,2</sup>, Larisa V. Shcheglova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation  
<sup>2</sup> City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

**Contact information:** Ksenia A. Gafiatulina — the Medical doctor is a functional diagnostician. E-mail: zgbv00@mail.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6527-3347> SPIN: 4466-9583

**For citation:** Erina MYu, Gafiatulina KA, Artyukh LYu, Shcheglova LV. 24-hour ECG monitoring (lecture). Russian Biomedical Research. 2024;9(3):98–109. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.76.11.012>

Received: 28.06.2024

Revised: 08.08.2024

Accepted: 16.09.2024

---

**Abstract.** This lecture material was created to familiarize future functional diagnostic doctors with the basics of the Holter monitoring (HM) method — not only resident doctors, but also experienced doctors of other specialties during retraining. This article provides a biography of the founder of this method, Norman Holter; methodology and sequence of examination; sections such as indications for chemotherapy, the main parts of the analysis of daily monitoring are noted: heart rate, circadian index, rhythm and its disorders, myocardial ischemia, *T* wave alternans, as well as the *Q–T* interval. The lecture also presents historical drawings and examples from HM protocols.

**Keywords:** Holter monitoring, Norman Holter, 24-hour ECG monitoring

---

Одна вещь, которую никто не может отнять у вас — это то, что вы знаете.

*Надгробная надпись на памятнике  
Н. Холтеру*

Холтеровское мониторирование (ХМ) приобрело широкую популярность в клинической практике — сегодня ХМ используется практически у 100% кардиологических больных и очень широко в других нозологических группах. ХМ является одной из методик электрокардиографии (ЭКГ), однако интерпретация ЭКГ-изменений по результатам ХМ имеет ряд существенных особенностей и лимитов, по сравнению с традиционной 12-канальной ЭКГ покоя, поэтому требует отдельного внимания и лекционного материала для улучшения учебного, а далее и лечебно-профилактического процесса.

## БИОГРАФИЯ НОРМАНА ХОЛТЕРА

Норман Холтер был известен как инженер-изобретатель, физик, химик, увлекался фотографией, биотелеметрией, но что самое ценное — внес неоценимый вклад в развитие медицины (рис. 1).

Дедушка и отец Нормана были предпринимателями, владели рудниками. Мать ученого страдала от ревматоидного артрита и часто подолгу путешествовала в поисках эффективного лекарства от своей болезни. Возможно, это подтолкнуло Н. Холтера к развитию его таланта в области медицины.



Рис. 1. Норман Джефф Холтер [1]

Fig. 1. Norman Jeff Holter [1]

Норман Холтер учился в Кэрролльском колледже, в Калифорнийском университете (Лос-Анджелес), где получил степень магистра физики в 1937 г., а в 1938 г., после окончания университета Южной Калифорнии, — степень магистра химии. Перед защитой диссертации его руководитель Эмиль Старз сказал: «Знаю, вы будете делать открытия в выбранной профессии, сознавая тот факт, что наука еще услышит о вас в ближайшие годы. Я желаю вам успеха и стойкости, чтобы окончательно доказать ваши знания». Позднее Холтер закончил Гейдельбергский университет в Германии, Чикагский университет, Окриджский институт ядерных исследований и Орегонскую медицинскую школу. В годы Второй мировой войны Холтер служил старшим физиком в американском флоте, изучая физические особенности океанских волн.

В 1946 г. он возглавлял правительственную исследовательскую группу, тестирующую атомную бомбу на атолле



Рис. 2. Оригинальный биотелеметрический аппарат Холтера 1947 г. выпуска. Использовался для трансляции электроэнцефалограммы и электрокардиограммы с использованием грубого тяжелого аккумуляторного оборудования весом почти 40 кг [1]

Fig. 2. The original Holter biotelemetric apparatus, manufactured in 1947. It was used to broadcast electroencephalograms and electrocardiograms using coarse heavy battery equipment of almost 40 kg [1]



Рис. 3. Наглядное использование одного из первых приборов ХМ ЭКГ [2]

Fig. 3. Visual use of one of the first XM ECG devices [2]

Бикини. Вернувшись домой, Норман занялся составлением карты радиоактивных осадков — последствий ядерных испытаний США и СССР. Впоследствии Комиссия по атомной энергии привлекла Холтера к исследованиям водородной бомбы на атолле Эниветок.

В 1956 г. началось развитие ядерной медицины — впервые были использованы радиоизотопные методы диагностики. Н. Холтер был одним из первых, кто осознал терапевтические возможности радиации. Он верил в целесообразность применения радиоактивных веществ в медицине, наверное поэтому и решил организовать Общество ядерной медицины Монтаны, откуда берет свое начало ядерная медицина в целом. Холтер был президентом этого общества без малого 13 лет.

В 1939 г. Холтер начал работать с Джозефом Э. Дженгерелли. Суть работы заключалась в возможности вызвать сокращение мышцы без механических или электрических контактов. Ученые воспроизвели мышечное сокращение, воздействуя на нерв переменным электрическим полем. Подтвердив свою идею, они пришли к выводу, что электрическое поле возбуждает нерв, а он сам создает магнитное поле, которое можно зарегистрировать. В 1961 г. появились технические возможности подтверждения их теории. Дж.Э. Дженгерелли и Н. Холтер проводили свои опыты на крысах, стимулируя их мозг на расстоянии: они имплантиро-

вали электроды в череп и прикрепили миниатюрный радиоприемник, а затем наблюдали за поведением испытуемых животных при воспроизведении с помощью радио на различных частотах.

Нестандартность мышления привела Холтера к разработке метода длительной регистрации электрокардиограммы с сохранением данных и возможностью их анализа в будущем (рис. 2).

В 1947 г. Норман на собственные средства основал Холтеровский фонд исследований (Holter Research Foundation).

Официальной датой создания ХМ является 1961 г., когда в американском журнале Science была опубликована статья Холтера под названием «Новый метод исследования сердца. Практическое использование длительной электрокардиографии у пациентов в активном периоде». Кассеты и элементы питания, применявшиеся в то время, давали возможность осуществлять непрерывную запись одного канала ЭКГ в течение 10 часов.

В 1962 г. началась совместная работа с доктором Элиотом Кордеем в больнице Cedars-Sinai (Лос-Анджелес), где проводились испытания первого клинического прототипа холтеровского монитора. Прибор был протестирован на 200 пациентах, у которых были выявлены ишемические изменения и экстрасистолия.

Результатом работы явилась классическая публикация в 1965 г. в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA, Journal of the American Medical Association) «Выявление скрытых аритмий и преходящих электрокардиографических нарушений» (рис. 3).

Метод начали активно использовать в клинической практике с 1963 г.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОДА И ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

В России используются термины «холтеровское мониторирование» (ХМ) или «суточное мониторирование» (СМ ЭКГ).

В США и Европе методика чаще обозначается как «амбулаторное ЭКГ-мониторирование», «динамическая электрокардиография», «суточное мониторирование ЭКГ», «мониторирование по Холтеру».

#### ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАБОТЫ

1. Подготовка монитора к работе (установка аккумуляторов, батареек, проверка их заряда и годности кабеля, профилактика монитора).
2. Подготовка пациента, разъяснения, выбор протокола исследования.
3. Собственно СМ ЭКГ.
4. Прием данных, их обработка, оценка врачом функциональной диагностики, формирование заключения.
5. Архивация данных (в случае необходимости), стирание данных.

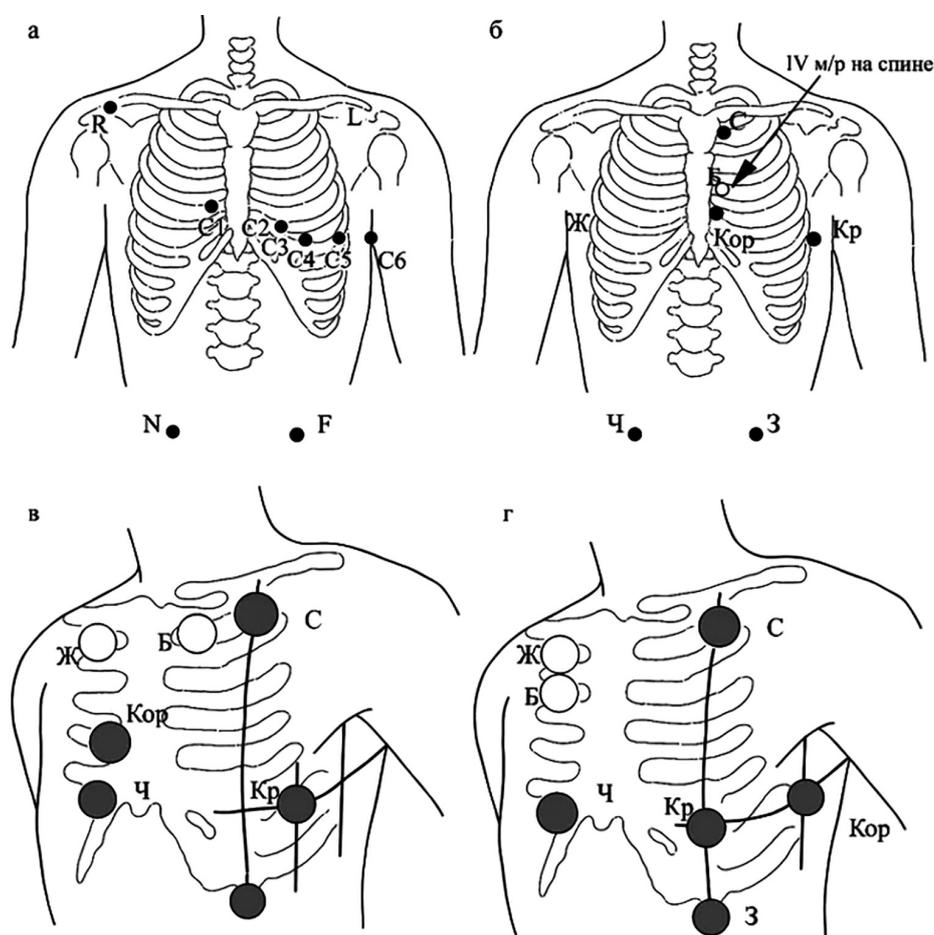


Рис. 4. Двенадцать стандартных отведений ЭКГ (грудные электроды располагаются в стандартных точках С1–С6, а электроды с конечностей переносятся на окончания ключиц и на гребни подвздошных костей) (А); три ортогональных отведения для регистрации поздних желудочковых потенциалов по Симпсону (Б); система мониторинговых отведений Vim, V5m, Y, максимально пригодная для диагностики нарушений ритма (В); система V4m, V6m, Y максимально пригодна для диагностики ишемии миокарда (Г). Обозначены цвета электродов: Ж — желтый; Б — белый; Ч — черный; С — синий; З — зеленый; Кор — коричневый; Кр — красный

Fig. 4. Twelve standard ECG leads (chest electrodes are located at standard points C1–C6, and electrodes from the limbs are transferred to the ends of the clavicles and to the iliac crests) (A); three orthogonal leads for recording late ventricular potentials according to Simpson (B); system of monitor leads Vim, V5m, Y, most suitable for diagnosing rhythm disturbances (B); the V4m, V6m, Y system is most suitable for diagnosing myocardial ischemia (D). The colors of the electrodes are indicated: Zh — yellow; B — white; Ch — black; S — blue; Z — green; Core — brown; Kr — red

## ВАРИАНТЫ ИСПОЛЪЗУЕМОГО ОБОРУДОВАНИЯ

1. **Мониторы с постоянной записью**
2. **Мониторы с прерывистой записью** («событийные» регистраторы *event recorder*), в том числе имплантируемые петлевые регистраторы ритма сердца, способные вести многомесячное ЭКГ-мониторирование ритма сердца с беспроводной передачей ее в сервисный центр.

## ИСПОЛЪЗУЕМЫЕ СИСТЕМЫ ОТВЕДЕНИЙ

Двух- или трехканальная запись ЭКГ: два двухполюсных модифицированных отведения VI и V5 либо три отведения

типа V5, AVF и II стандартного отведения, что приближено к основным направлениям ортогональных осей сердца.

1. Наиболее ортогональная система из 7 электродов с формированием трех отведений: типа V<sub>5</sub>, AVF и V<sub>3</sub>, отражающих три оси — горизонтальную, вертикальную и сагитальную.

2. Все чаще используют системы из трех отведений ЭКГ, формирующихся семью электродами и наиболее приближены к ортогональной системе Франка.

3. В последние годы практически все производители выпустили на рынок мониторы с возможностью регистрации 12 каналов ЭКГ, тождественных 12 каналам на ЭКГ покоя или стресс-теста (рис. 4) [3].

## ПОКАЗАНИЯ К СМ ЭКГ

Показания к проведению СМ ЭКГ следующие [3].

### Класс I

1) Пациенты с необъяснимыми синкопальными и пресинкопальными состояниями или эпизодическим головокружением (без выявленной причины некардиологического характера).

2) Пациенты с необъяснимыми рецидивирующими сердечными.

### Класс II

1) Пациенты с эпизодическими одышкой, болями в груди или слабостью, не объяснимыми другими причинами.

2) Пациенты с неврологической патологией при подозрении на преходящую фибрилляцию/трепетание предсердий.

3) Пациенты с такими симптомами, как синкопальные и пресинкопальные состояния, эпизодическое головокружение или сердцебиение, у которых определена иная (неаритмическая) причина, но сохраняется симптоматика, несмотря на получаемое этиотропное лечение.

### Класс III

1) Пациенты с такими симптомами, как синкопальные и пресинкопальные состояния, эпизодическое головокружение

или сердцебиение, у которых определена их иная причина по данным обследования.

2) Пациенты с цереброваскулярными нарушениями без других доказательств наличия аритмии.

## ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Частота сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, в дневное и ночное время, их соотношения.

2. Вариабельность интервалов  $R-R$  (анализ вегетативной регуляции и адаптационных механизмов регуляции системы кровообращения) и интервала  $Q-T$ .

3. Нарушения ритма и проводимости (расчет их числа и характеристик).

4. Адекватность проводимой антиаритмической терапии (при снижении на 75% — адекватно), контроль других видов лечения.

5. Изменения реполяризации (ишемические, дистрофические).

6. Оценка эффективности электрокардиостимуляции (ЭКС).

7. Оценка поздних потенциалов желудочков.

8. Оценка толерантности к физической нагрузке.

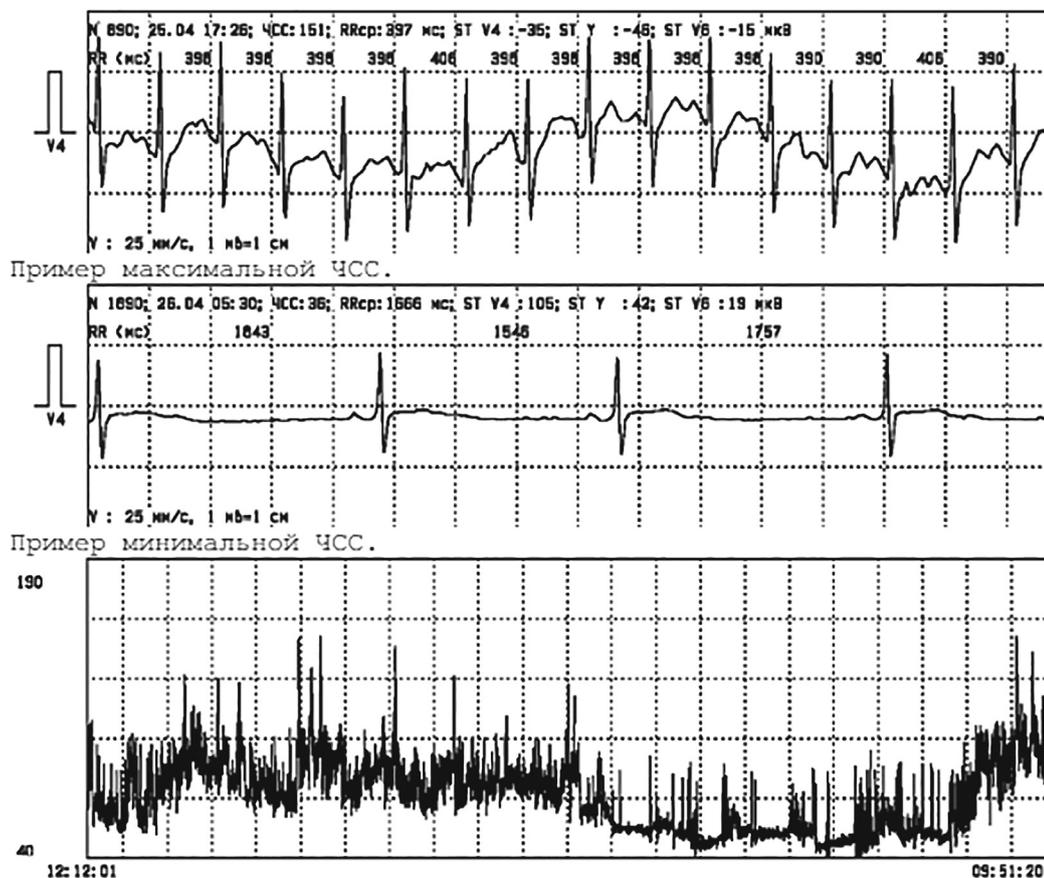


Рис. 5. График значений ЧСС [40]

Fig. 5. Graph of heart rate values [40]

**РИТМ И ЕГО НАРУШЕНИЯ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ**

Оценка результатов ХМ начинается с оценки ЧСС [3]. Выделяются среднесуточные параметры, а также максимальные и минимальные величины ЧСС за сутки (рис. 5).

Обратите внимание, что ритм при СМ ЭКГ в течение суток отличается от норм стандартной ЭКГ.

Средняя за день ЧСС достигает 70–100 ударов в минуту (у женщин — 83–86, у мужчин — 79–86). Также есть взаимосвязь с возрастом (табл. 1) [4–6].

Средняя за ночь ЧСС варьирует в пределах 55–70 ударов в минуту (64–70 — у женщин, 56–62 — у мужчин), ночная ЧСС отражает «базовый ритм» и мало зависит от возраста.

Таблица 1

**Среднесуточные значения процентильного (%) распределения ЧСС (уд./мин) при ХМ у здоровых лиц 20–90 лет [3]**

Table 1

**The average daily values of the percentile (%) distribution of heart rate (bpm) in ХМ in healthy individuals aged 20–90 years [3]**

| Возраст (лет) / Age (years) | ЧСС (уд./мин) / Heart rate (bpm) |    |     |
|-----------------------------|----------------------------------|----|-----|
|                             | 50%                              | 5% | 95% |
| 20–29                       | 79                               | 56 | 104 |
| 30–39                       | 78                               | 55 | 103 |
| 40–49                       | 78                               | 54 | 102 |
| 50–59                       | 76                               | 53 | 100 |
| 60–69                       | 77                               | 52 | 99  |
| 70–79                       | 72                               | 51 | 98  |
| 80–89                       | 73                               | 49 | 97  |

**ЦИРКАДНЫЙ ИНДЕКС**

Циркадный индекс (ЦИ) определяется как отношение дневной ЧСС к ночной.

У здоровых обследуемых нет значимой половозрастной разницы, и этот показатель составляет 1,24–1,44 [7].

Увеличение ЦИ наблюдается при следующих состояниях: выраженная ваготония в вечернее и ночное время, стойкая синусовая тахикардия днем (эмоциональные, физические нагрузки, ваготоническая дисфункция синусового узла). Уменьшение ЦИ: стойкие синусовые тахи-, брадикардии, ригидный ритм (синдром слабости синусового узла (СССУ), диабетическая кардиоваскулярная вегетативная нейропатия, тетраплегия, пересадка сердца и др.).

**NB! Врачу функциональной диагностики важно проверить время сна по графику ЧСС.**

В зависимости от полученного ЦИ выставляется циркадный профиль пациента. При нормальном циркадном профиле ЦИ соответствует 1,24–1,44. Ригидный циркадный профиль ЧСС (признаки «вегетативной денервации») — ЦИ <1,2. Усиленный циркадный профиль или усиление чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям — ЦИ >1,45 [3].

**СИНУСОВАЯ АРИТМИЯ**

В отличие от стандартной ЭКГ вариация смежных интервалов R–R более высокая. Возможные варианты синусовой аритмии при СМ ЭКГ: слабовыраженная — колебания RR до 15% (чаще у пожилых), умеренная — при колебаниях RR на 50–100%; выраженная — колебания более 100%, что делает практически невозможным выявление синоаурикулярной блокады.

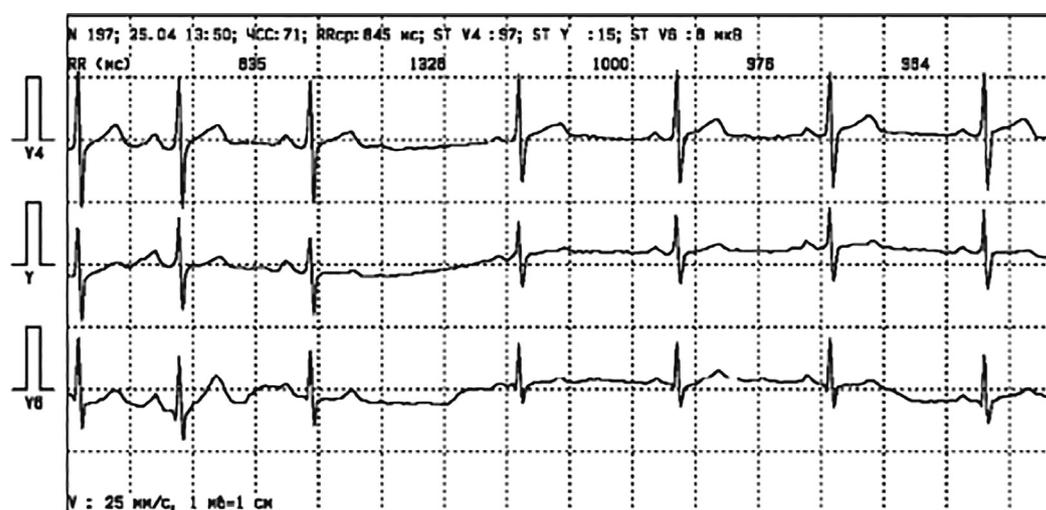


Рис. 6. Миграция водителя ритма [40]

Fig. 6. Migration of the rhythm driver [40]

**NB!** Правильнее использовать термин «паузы на фоне синусовой аритмии» и учитывать их длительность: до 1,5 с — у 31–68% здоровых людей, 1,5–2 с — у 25% молодых мужчин, свыше 2 с — у 1–2% [3, 7, 8].

При обнаружении продолжительных пауз необходимо отличать клинически значимые от клинически незначимых. Так, паузы свыше 2 с считаются патологическими и требуют дальнейшего дообследования. У пожилых пациентов необходимо настороженное отношение к паузам от 1,5 с.

### МИГРАЦИЯ ВОДИТЕЛЯ РИТМА

Миграция водителя ритма по предсердиям выявляется в ночное время у большинства здоровых людей (54%), более характерна для молодых. Миграция водителя ритма до АВ-соединения («узловой» ритм) у здоровых встречается редко — 2–9% и является поводом для дальнейшего обследования (рис. 6) [9, 10, 40].

### АВ-ПРОВЕДЕНИЕ И ЕГО НАРУШЕНИЯ

Нарушения АВ-проведения встречаются у здоровых пациентов в 2–8% случаев, обычно бессимптомны (ночью на фоне брадикардии). Чаще всего — АВ-блокада I степени, реже — II степени типа Мобитц 1.

**NB!** Увеличение интервала P–Q на фоне брадикардии (ЧСС менее 50 в минуту) до 240–260 мс является закономерным и не должно трактоваться как нарушение АВ-проведения.

### НАРУШЕНИЯ РИТМА

Специальное программное обеспечение дешифрует сделанную за сутки запись и предлагает врачу суммарное количество комплексов в виде «нормальных», «желудочковых», «артефактных» и «неизвестных» (возможны другие варианты), а также классы аритмий [3]. Все классы аритмий должны быть оценены и подтверждены визуально опытным врачом,

знающим особенности оценки аритмий при ХМ. Важно помнить о возможных ложнонегативных и ложнопозитивных детекциях аритмий.

Согласно руководству ACC/AHA выделяются следующие причины подобных идентификаций [11]:

- 1) неадекватный алгоритм компьютерной детекции и идентификации QRS-комплексов;
- 2) «шумы» и наводки, смещение электродов, артефакты;
- 3) низкий вольтаж записи;
- 4) дефекты записи вследствие нарушения скорости записи или записи на другой носитель;
- 5) физиологическая вариабельность формы и вольтажа QRS-комплекса;
- 6) неполное удаление или стирание предыдущей записи из носителя;
- 7) неадекватная или некорректная техническая интерпретация в процессе анализа;
- 8) некорректно маркированное время [3].

### Анализ аритмий

По результатам различных исследований, при ХМ у здоровых лиц суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭ) регистрируется у взрослых в 56% случаев [3, 12–15]. У здоровых лиц желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) в этих же исследованиях при ХМ регистрируется у 70% взрослых пациентов [16, 17]. У здоровых лиц регистрируются также единичные парные экстрасистолы и залпы желудочковой тахикардии не более трех сокращений подряд (рис. 7, 8).

При этом важно учитывать, что групповой экстрасистольей будут считаться не более четырех комплексов подряд. Если комплексов 5 и более, правомерно говорить о пароксизме тахикардии [7]. Необходимо также отметить, что идентификация СВЭ и ЖЭС друг от друга кажется очевидной, однако на практике не так проста, хотя очень важна.

### АНАЛИЗ СЕГМЕНТА ST ПРИ ХОЛТЕРОВСКОМ МОНИТОРИРОВАНИИ

При оценке важно, чтобы ритм был синусовым. Исходное смещение сегмента ST не должно превышать 0,1 мВ, по

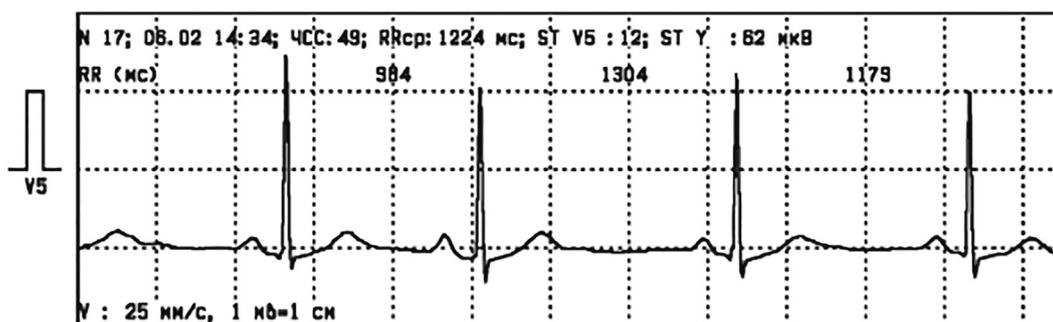


Рис. 7. Единичная суправентрикулярная экстрасистола [40]

Fig. 7. Single supraventricular extrasystole [40]

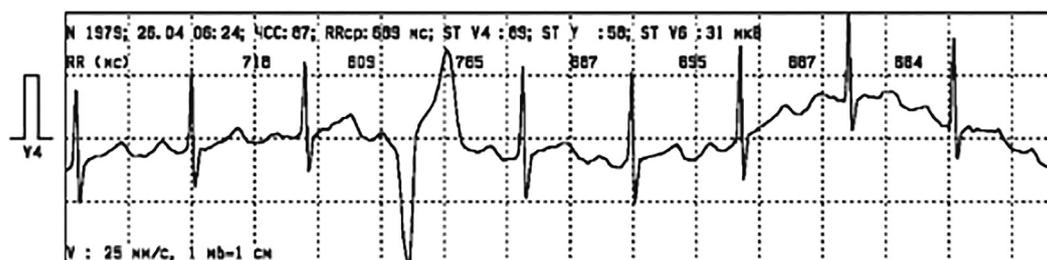


Рис. 8. Единичная желудочковая экстрасистола [40]

Fig. 8. Single ventricular extrasystole [40]

морфологии он должен быть с положительным зубцом *T*. Для адекватной оценки сегмента *ST* высота зубца *R* в мониторируемом отведении должна быть  $\geq 10$  мВ. Пациенты, у которых в 12 общепринятых отведениях ЭКГ выявляются признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), признаки предвозбуждения, блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) или неспецифические нарушения внутрижелудочкового проведения с задержкой  $\geq 0,10$  с, не подходят для оценки ишемии миокарда методом ХМ. Отведения, выбираемые для мониторинга ишемии при ХМ, не должны иметь зубцы *Q* длительностью  $\geq 0,04$  с и выраженного исходного смещения сегмента *ST*. Необходимо исключить влияние лекарственной терапии на период проведения исследования (сердечные гликозиды, антиаритмики, антидепрессанты).

Ишемия будет идентифицироваться как последовательность следующих изменений ЭКГ: горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента *ST*  $\geq 0,1$  мВ с постепенным началом и окончанием, которая длится как минимум 1 минуту.

Основными критериями, которые используются на практике для подтверждения и описания ишемии миокарда при ХМ, являются критерии Кодама [18]:

1. Горизонтальное или нисходящее снижение сегмента *ST* на 0,1 мВ в точке, отстоящей на 80 мс от точки *J* и длящееся не менее 1 минуты. Для мужчин чувствительность критериев составляет 93,3%, специфичность 55,6%, для женщин — 66,7% и 37,5% соответственно.
2. Элевация сегмента *ST* на 0,1 мВ длительностью 80 мс от точки *J*.
3. Эпизоды элевации *ST* и депрессии сегмента *ST*.
4. Индекс *ST/ЧСС*, равный 1,4 мВ/уд./мин. Чувствительность выявления ишемии — 80%, специфичность — 64,7%.

Используются также критерии Ellestad [19] для описания эпизода ишемии миокарда при ХМ:

1. Горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента *ST*, длящаяся 80 мс после окончания комплекса *QRS*. Снижение точки *J* должно достигать не менее 1 мВ.
2. Косовосходящая медленная депрессия сегмента *ST*, длящаяся не менее 80 мс от точки *J*, сегмент *ST*, удаленный от нее на 80 мс, должен быть снижен не менее чем на 2 мВ.

Сегмент *ST*, так же как и ЧСС, подвергается циркадным влияниям. Так, днем и утром сегмент *ST* при повышенном

симпатическом влиянии может иметь косовосходящую форму с депрессией точки *J*. В ночные часы может регистрироваться седловидная приподнятость сегмента *ST* в результате вагусного воздействия [3].

На практике очень важно отличать истинную ишемию миокарда от ложнопозитивной или ложнонегативной. Согласно совместному руководству ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association) выделяются следующие причины ложных идентификаций [3]:

- 1) позиционные изменения сегмента *ST*;
- 2) гипервентиляция;
- 3) внезапные значительные изменения сегмента *ST* на высоте физической нагрузки;
- 4) вазорегуляторные или индуцированные вагусными пробами (Вальсальвы) изменения сегмента *ST*;
- 5) нарушения внутрижелудочкового проведения;
- 6) недиагностированная гипертрофия левого желудочка;
- 7) изменения сегмента *ST* вследствие тахикардии;
- 8) ложнопозитивные изменения сегмента *ST* на фоне мерцательной аритмии;
- 9) изменения сегмента *ST* вследствие электролитных нарушений;
- 10) неадекватное формирование отведений для записи;
- 11) некорректная калибровка отведений;
- 12) система записи сигнала, изменяющая сегмент *ST*.

Все эти причины должны учитываться при врачебной расшифровке ХМ. Не допускается слепо полагаться на машинную идентификацию!

При тахикардии абсолютно нормальной является выраженная косовосходящая депрессия *ST* со снижением точки *J* более 1 мВ. А при выраженной брадикардии и синдроме/феномене ранней реполяризации может регистрироваться элевации *ST* более 1 мВ.

Важно помнить, что изменения зубца *T* часто носят неспецифический характер. Интересен феномен визуальной альтернации — чередование положительных и отрицательных зубцов *T*. Этот факт свидетельствует о высокой степени электрической нестабильности миокарда [3]. В Международных рекомендациях по предотвращению внезапной сердечной смерти (ВСС) [20, 21] у групп риска к первому классу показаний относят оценку интервала *Q-T* и визуальной альтернации зубца *T* при ХМ (класс доказательности А).

Существует два метода оценки МАТ (микровольтной альтернации зубца Т) — спектральный и временной. Спектральный (Conventional Spectral based method or Cambridge Heart method — традиционный спектральный метод, или метод Кембриджского сердца) метод может быть использован только в условиях стресс-теста и чреспищеводной стимуляции при достижении определенной ЧСС [22] и не пригоден для анализа при ХМ [23]. Временной метод оценки МАТ (Modified Moving Average (ММА) — модифицированной скользящей средней) может быть использован и при ХМ [24]. Согласно проведенным исследованиям [25, 26], было показано, что значение отрезной точки МАТ выше 65 микровольт ( $\mu\text{V}$ ) ассоциируется с риском высокой смертности во взрослой популяции [23]. В норме у здоровых лиц при ХМ значения МАТ не должны превышать 55  $\mu\text{V}$  во всех возрастных группах [27]. Выявление МАТ при ХМ выше 65  $\mu\text{V}$  у взрослых и 55  $\mu\text{V}$  у детей можно отражать в заключении по ХМ как проявление признаков электрической нестабильности миокарда, может интерпретироваться как фактор риска развития жизнеугрожающих аритмий [3].

### ОЦЕНКА ИНТЕРВАЛА Q–T ПРИ ХОЛТЕРОВСКОМ МОНИТОРИРОВАНИИ

Оценка интервала Q–T — крайне важный элемент анализа ХМ. Согласно международному руководству по предупреждению внезапной сердечной смерти (ВСС) [20], оценка интервала Q–T при ХМ является показателем 1А класса к проведению ХМ в группах риска по развитию жизнеугрожающих нарушений ритма [3].

До сих пор остается дискуссионным вопрос о диапазоне нормальных значений интервала Q–T при ХМ. Как известно [3], на ЭКГ покоя клиническим стандартом является расчет скорректированного интервала Q–T (Q–T<sub>c</sub>) по формуле Базетта (Q–T/корень квадратный из предшествующего RR-интервала) или (намного реже) — формула Фредеричи (Q–T/корень кубический из предшествующего интервала) R–R [3]. Однако при ХМ при мануальном анализе может определяться только максимальный абсолютный интервал Q–T, измеренный на минимальной ЧСС. По разным данным [3, 28–38] можно сделать вывод, что максимальные значения среднесуточного Q–T<sub>c</sub> у здоровых лиц при автоматическом расчете в разных системах ХМ не превышают 450 мс у взрослых и 480 мс у детей. Половые различия представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Половые различия Q–T и Q–T<sub>c</sub> при ХМ [3]

Table 2

#### Sex differences between Q–T and Q–T<sub>c</sub> in HM [3]

| Интервал (мс)    | В целом по группе / Total | Женщины / Females (n=28) | Мужчины / Males (n=29) |
|------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
| Q–T              | 367±18                    | 368±18                   | 367±17                 |
| Q–T <sub>c</sub> | 409±15                    | 417±12                   | 401±13                 |

Динамическая оценка параметров суточной адаптации интервала Q–T к ЧСС также заслуживает внимания. Так называемая QT-динамика проводится для выявления параметров суточной адаптации интервала Q–T к ЧСС, т.е. чем выше показатель slope QT/RR (slope QT — метод мануального подсчета продолжительности интервала Q–T), тем сильнее укорачивается интервал Q–T на тахикардии и удлиняется на брадикардии, и наоборот [3]. На основании данного подхода была предложена концепция «гипер- и гипoadaptации» Q–T к ЧСС, которая определяет «гиперадаптацию» при значениях суточного slope QT/RR более 0,24 и «гипoadaptацию» при его значениях менее 0,13 [34]. «Гиперадаптация Q–T» характерна для больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда и третьим типом синдрома удлинения Q–T, «гипoadaptация Q–T» — для больных с синдромом Бругада и с первым типом синдрома удлинения Q–T.

### АНАЛИЗ ПОЗДНИХ ПОТЕНЦИАЛОВ ЖЕЛУДОЧКОВ

В основе данной методики лежит анализ низкоамплитудных (менее 20 мкВ), высокочастотных (свыше 20–50 Гц) сигналов в конце комплекса QRS — поздних потенциалов желудочков (ППЖ), отражающих замедленную, фрагментированную активность, возникающую в неоднородно измененном миокарде. Автоматически программой проводится обработка комплекса QRS с помощью временного (time-domain) анализа, на основании последнего делается заключение о наличии или отсутствии признаков ППЖ. Необходимо сказать, что метод предполагалось использовать в ХМ для комплексного анализа ритма сердца. Однако определенное количество технических сложностей, таких как наличие артефактов и изменчивость адгезии, не позволяют внедрить методику в стандартные программы при ХМ. Даже сейчас, по нашему опыту, качественный анализ ППЖ возможен лишь при использовании самых современных компьютерных алгоритмов дешифраторов в условиях коммерческих систем ХМ.

Итак, по автоматическому анализу ППЖ при ХМ можно выделить две группы пациентов: с наличием и отсутствием поздних потенциалов [39]. Критерием наличия поздних потенциалов при ХМ явились следующие параметры:

- 1) totQRS (длительность фильтрованного комплекса QRS, он же QRS duration)  $\geq 120$  мс;
- 2) rMS40 (среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс фильтрованного комплекса QRS — amplitude of last 40 ms)  $\leq 25$  мкВ;
- 3) LAS40 (длительность фильтрованного комплекса QRS на уровне 40 мкВ (duration <40mV)  $\geq 39$  мс. У больных с инфарктом миокарда был выявлен циркадный ритм регистрации ППЖ [3].

### ФОРМИРОВАНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Основная задача врача функциональной диагностики — предоставить лечащему врачу максимально объективный

документ с обязательным отражением всех параметров ритма сердца, способных в той или иной мере повлиять на тактику лечения и прогноз больного. В заключении необходимо отразить:

- 1) регистрируемый за время наблюдения ритм, смену ритма (в часах и минутах);
- 2) динамику ЧСС (по ЦИ), max и min ЧСС днем и ночью;
- 3) показатели вариабельности ритма сердца (отражение активности ВНС);
- 4) выявленные нарушения ритма и проводимости (количественная и качественная оценка) не только в самом заключении, но и в графике аритмий (распределение за сутки), а также в самом протоколе с наглядными примерами;
- 5) изменения сегмента ST (по ишемическому, дисметаболическому, смешанному типу);
- 6) оценку вариабельности интервала Q–T, ППЖ (при возможности);
- 7) оценку толерантности к физической нагрузке.

**NB! Цель заключения — связать между собой эти показатели, соотнести их с субъективными ощущениями пациента по записям в его дневнике.**

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная лекция содержит в себе основы, необходимые для анализа результатов холтеровского мониторирования ЭКГ. Длительное наблюдение дает информацию, которую невозможно получить, анализируя запись электрокардиограммы длиной в несколько секунд. Это гибкий и информативный инструмент в талантливых и профессиональных руках.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

#### ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Corday L. Historical vignette celebrating the 30th anniversary of diagnostic ambulatory electrocardiographic monitoring and data reduction systems. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(1):286–292. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90740-Z.
2. Holter N.J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science.* 1961;134:1214–1220.
3. Макаров Л.М., Тихоненко В.М., Туров А.Н., Шубик Ю.В. и др. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):6–71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.
4. Umetani K., Singer D., McCarty R. et al. 24 Hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and cender over nine decades. *JACC* 1997;31(3):593–601.
5. Brodsky M., Wu D., Penes P. et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart diseases. *Am J Cardiology.* 1977;39:390–395.
6. Stein Ph., Kleiger R., Rottman J. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Amer J Cardiol.* 1997;80(3):302–305.
7. Шубик Ю.В. Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца. СПб.: Инкарт; 2001.
8. Тимофеев Е.В., Малев Э.Г., Земцовский Э.В. Малые аномалии сердца как кардиальные проявления наследственных нарушений соединительной ткани. *Педиатр.* 2020;11(5):5–12. DOI: 10.17816/PED1155-12.
9. Глуценко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость — одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения.* 2019;4(1):56–63. EDN: KNGYDV.
10. Бондарев С.А., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., Худякова Н.В. Медикаментозная коррекция метаболических нарушений в миокарде при стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. *Медицина: теория и практика.* 2017;2(1):3–7.
11. DiMarco J.P., Philbrick J.T. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med.* 1990;113:53–68.
12. Southall D., Johnston F., Shinebourne E., Johnston P. 24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Brit Heart J.* 1981;45:281–291.
13. Dickinson P., Scott O. Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys. *Br Heart J.* 1984;51:171–183.
14. Nagashima H., Masushima M., Oqawa A., Ohsuga A., Kaneko T., Yazaki T., Okajima M. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Ped Cardiology.* 1987;8:103–110.
15. Kugler J. Sinus node dysfunction In: Gilette P., Garsoan A. (eds). *Pediatric Arrhythmia. Electrophysiology and pacing.* Philadelphia: WB Saunders Co;1990;250–300.
16. Oral Y., Veerreddy S. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovascular Electrophysiol.* 2004;15:920–924.

17. Тимофеев Е.В., Абдалиева Ч.А., Земцовский Э.В. Интернет-ЭКГ в дифференциальной диагностике кардиалгий на догоспитальном этапе. Университетский терапевтический вестник. 2020;2(2):18–24.
18. Kodama Y. Evaluation of myocardial ischemia using Holter monitoring. *Fukuoka-Igaku-Zasshi*. 1995;86(7):304–316.
19. Ellestad M.H., Lerman S., Thomas L.V. The limitations of the diagnostic power of exercise testing. *Am J Noninvasc Cardiol*. 1989;3:139–146.
20. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Архивъ внутренней медицины. 2013;(4):5–15. DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15.
21. Zipes D., Camm J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias).
22. Smith J.M., Clancy E.A., Valeri C.R. et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*. 1988;77 (1):110–121.
23. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith J.M. et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1994;330(4):235–241.
24. Verrier R.L., Nearing B.D., La Rovere M.T., et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:705–711.
25. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. et al.; REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2275–2284.
26. Stein P.K., Sanghavi D., Domitrovich P.P. et al. Ambulatory ECG-based T-wave alternan predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1037–1042.
27. Makarov L., Komoliatova V., Zevald S. et al. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *J Electrocardiol*. 2010;43:8–14.
28. Vitasalo M, Oikarinen L. Differentiation between LQT1 and LQT2. Patients and Unaffected subjects using 24-hour electrocardiographic recordings. *Am J Cardiol*. 2002;89:679–685.
29. Merri V. Dynamic analysis of ventricular repolarisation duration from 24 hour Holter recording. *IEE Trans Biomed Eng*. 1993;40:1219–1225.
30. Merri M., Moss A., Benhorin J. et al. Relation between ventricular repolarisation duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings: findings in normal patients and patients with long QT syndrome. *Circulation* 1992;85:1816–1821.
31. Camm A., Malik M., Yap Y. Acquired Long QT syndrome. *Blackwell Futura*; 2004.
32. McLaughlin N.B., Campbell R.W.F., Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br Heart Journal*. 1995;74:84–89.
33. McLaughlin N.B., Campbell R.W.F., Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 1996;76:422–426.
34. Osterhues H., Hombach V. QT-variability: Clinical results and prognostic significance. In: *Advances in noninvasive electrocardiographic monitoring techniques*. 2000;143–153.
35. Stramba-Badiale M., Locati E.H., Martinelli A. et al. Gender and the relationship between ventricular repolarisation and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *European Heart Journal*. 1997;18:1000–1006.
36. Molnar J., Zhang F., Weiss J. et al. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):799–801.
37. Ellaway C.J., Sholler G., Leonard H. et al. Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80:470–472.
38. Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Холтеровское мониторирование в обследовании больных с нарушениями ритма сердца. В кн.: Ардашев А.В. (ред.). Клиническая аритмология. М.: Медпрактика-М; 2009: 119–156.
39. Sosnowski M., Czyz Z., Petelenz T., Tendera M. Circadian variability of ventricular late potential after myocardial infarction. In: *Electrocardiology 96: From cell to the body surface*. World Scientific Publ. Co. J. Liebman (ed). 1997 USA: 407–410.
40. Тихоненко В.М. Формирование клинического заключения по данным холтеровского мониторирования. Санкт-Петербург; 2000.

## REFERENCES

1. Corday L. Historical vignette celebrating the 30th anniversary of diagnostic ambulatory electrocardiographic monitoring and data reduction systems. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17(1):286–292. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90740-Z.
2. Holter N.J. New method for heart studies: continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science*. 1961;134:1214–1220.
3. Makarov L.M., Tikhonenko V.M., Turov A.N., Shubik Yu.V. et al. National Russian recommendations for the use of Holter monitoring in clinical practice. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2014;(2):6–71. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71. (In Russian).
4. Umetani K., Singer D., McCarty R. et al. 24 Hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *JACC* 1997;31(3):593–601.
5. Brodsky M., Wu D., Penes P. et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart diseases. *Am J Cardiology*. 1977;39:390–395.
6. Stein Ph., Kleiger R., Rottman J. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Amer J Cardiol*. 1997;80(3):302–305.
7. Shubik Yu.V. Daily ECG monitoring for cardiac rhythm and conduction disorders. Saint Petersburg: Inkart; 2001. (In Russian).
8. Timofeev E.V., Malev E.G., Zemtsovsky E.V. Minor anomalies of the heart as cardiac manifestations of hereditary disorders of connective tissue. *Pediatr*. 2020;11(5):5–12. DOI: 10.17816/PED1155-12. (In Russian).



9. Glushchenko V.A., Irklienko E.K. Cardiovascular morbidity is one of the most important problems of health care. *Medicine and Health Care Organization*. 2019;4(1):56–63. EDN: KNGYDV. (In Russian).
10. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Shapovalova A.B., Khudyakova N.V. Drug correction of metabolic disorders in the myocardium in stress cardiomyopathy due to chronic psychoemotional overstrain. *Medicine: Theory and Practice*. 2017;2(1):3–7. (In Russian).
11. DiMarco J.P., Philbrick J.T. Use of ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring. *Ann Intern Med*. 1990;113:53–68.
12. Southall D., Johnston F., Shinebourne E., Johnston P. 24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Brit Heart J*. 1981;45:281–291.
13. Dickinson P., Scott O. Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys. *Br Heart J*. 1984;51:171–183.
14. Nagashima H., Masushima M., Oqawa A., Ohsuga A., Kaneko T., Yazaki T., Okajima M. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Ped Cardiology*. 1987;8:103–110.
15. Kugler J. Sinus node dysfunction In: Gilette P., Garsoan A. (eds). *Pediatric Arrhythmia. Electrophysiology and pacing*. Philadelphia: WB Saunders Co;1990;250–300.
16. Oral Y., Veeerreddy S. Prevalence of asymptomatic recurrences of atrial fibrillation after successful radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovascular Electrophysiol*. 2004;15:920–924.
17. Timofeev E.V., Abdaliev Ch.A., Zemtovsky E.V. Internet ECG in differential diagnostics of cardialgia at the prehospital stage. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(2):18–24. (In Russian).
18. Kodama Y. Evaluation of myocardial ischemia using Holter monitoring. *Fukuoka-Igaku-Zasshi*. 1995;86(7):304–316.
19. Ellestad M.H., Lerman S., Thomas L.V. The limitations of the diagnostic power of exercise testing. *Am J Noninvasc Cardiol*. 1989;3:139–146.
20. Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Ardashev A.V. National recommendations for determining the risk and preventing sudden cardiac death. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2013;(4):5–15. DOI: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15. (In Russian).
21. Zipes D., Camm J., Borggreffe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias).
22. Smith J.M., Clancy E.A., Valeri CR. et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*. 1988;77 (1):110–121.
23. Rosenbaum D.S., Jackson L.E., Smith JM. et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 1994;330(4):235–241.
24. Verrier R.L., Nearing B.D., La Rovere M.T., et al. Ambulatory electrocardiogram-based tracking of T wave alternans in postmyocardial infarction patients to assess risk of cardiac arrest or arrhythmic events. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:705–711.
25. Exner D.V., Kavanagh K.M., Slawnych M.P. et al.; REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction: the REFINE study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2275–2284.
26. Stein P.K., Sanghavi D., Domitrovich P.P. et al. Ambulatory ECG-based T-wave alternans predicts sudden cardiac death in high-risk post-MI patients with left ventricular dysfunction in the EPHEBUS study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:1037–1042.
27. Makarov L., Komoliatova V., Zevald S. et al. QT dynamicity, microvolt T-wave alternans, and heart rate variability during 24-hour ambulatory electrocardiogram monitoring in the healthy newborn of first to fourth day of life. *J Electrocardiol*. 2010;43:8–14. (In Russian).
28. Vitasalo M, Oikarinen L. Differentiation between LQT1 and LQT2. Patients and Unaffected subjects using 24-hour electrocardiographic recordings. *Am J Cardiol*. 2002;89:679–685.
29. Merri V. Dynamic analysis of ventricular repolarisation duration from 24 hour Holter recording. *IEE Trans Biomed Eng*. 1993;40:1219–1225.
30. Merri M., Moss A., Benhorin J. et al. Relation between ventricular repolarisation duration and cardiac cycle length during 24-hour Holter recordings: findings in normal patients and patients with long QT syndrome. *Circulation* 1992;85:1816–1821.
31. Camm A., Malik M., Yap Y. Acquired Long QT syndrome. *Blackwell Futura*; 2004.
32. McLaughlin N.B., Campbell R.W.F., Murray A. Comparison of automatic QT measurement techniques in the normal 12 lead electrocardiogram. *Br Heart Journal*. 1995;74:84–89.
33. McLaughlin N.B., Campbell R.W.F., Murray A. Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* 1996;76:422–426.
34. Osterhues H., Hombach V. QT-variability: Clinical results and prognostic significance. In: *Advances in noninvasive electrocardiographic monitoring techniques*. 2000;143–153.
35. Stramba-Badiale M., Locati E.H., Martinelli A. et al. Gender and the relationship between ventricular repolarisation and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *European Heart Journal*. 1997;18:1000–1006.
36. Molnar J., Zhang F., Weiss J. et al. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(3):799–801.
37. Ellaway C.J., Sholler G., Leonard H. et al. Prolonged QT interval in Rett syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;80:470–472.
38. Makarov L.M., Komolyatova V.N. Holter monitoring in the examination of patients with cardiac arrhythmia. In: Ardashev A.V. (ed.). *Klinicheskaya aritmologiya*. Moscow: Medpraktika-M; 2009: 119–156. (In Russian).
39. Sosnowski M., Czyz Z., Petelenz T., Tendera M. Circadian variability of ventricular late potential after myocardial infarction. In: *Electrocardiology 96: From cell to the body surface*. World Scientific Publ. Co. J. Liebman (ed). 1997 USA: 407–410.
40. Tikhonenko V.M. Formation of a clinical conclusion based on Holter monitoring data. *Saint Petersburg*; 2000. (In Russian).

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора  
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 05.04.24

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann Intern Med. 1997;126:36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

**Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.**

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется по адресу электронной почты [avas7@mail.ru](mailto:avas7@mail.ru) с пометкой «для **Russian Biomedical Research**» или через сайт <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>.

#### Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), **ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ**. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках.

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с прописных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — Имя Отчество Фамилия (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, ORCID, SPIN-код, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки. Резюме, ключевые слова и название статьи также заполняются онлайн.

Статья должна соответствовать правилам оформления статьи к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного заключения (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» бланк ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно скачать ([https://gpmu.org/science/pediatricsmagazine/Russian\\_Biomedical\\_Research](https://gpmu.org/science/pediatricsmagazine/Russian_Biomedical_Research), Бланк экспертного заключения).

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru) техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный

адрес [srccenter@mail.ru](mailto:srccenter@mail.ru) техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

### Правила оформления статей к публикации

**Статья предоставляется в электронной форме** (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочные размеры статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

### Файл статьи должен содержать

#### НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, ORCID, SPIN-код. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения

более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. **Объем текста авторского резюме** определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Keywords) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний из 2–4 слов, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «Ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможна публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо предоставить все рисунки и таблицы (заголовки, все надписи, а также текст таблиц должны иметь перевод). В разделе «Методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции. Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ( $r=0,41$ ) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте).
- Список литературы обязательно приводится в порядке упоминания.

**Текст статьи** должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов, переводов заголовков таблиц, подрисуночных подписей, надписей на рисунках,

текста таблиц и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Редакция оставляет за собой право осуществления литературного и технического редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

**Все цитирования** производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в порядке упоминания (1, 2, 3 и т.д.) список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И.О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы. (Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо» [34].)

### Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в переведенном на английский язык (References).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в порядке упоминания.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

**Список литературы комплектуется в следующем порядке:**

#### Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

#### Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор, вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт, оформляется подстрочное примечание (сноска), с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: [http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat\\_id=396&\\_po=3576](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&_po=3576) (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

#### Примеры оформления литературы

##### Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глущенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

##### Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

##### Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичаев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996;106(2,pt 1):174–80.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;39(5):574–580.

##### Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000: 516–519.

##### Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.



*Описание интернет-ресурса:*

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections — 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: [https://aefsg.ch/wp-content/uploads/who-9789241503839\\_eng.pdf](https://aefsg.ch/wp-content/uploads/who-9789241503839_eng.pdf) (accessed 11.04.2024)

**Перевод и транслитерация**

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen A.E., Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner og just studentene. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести официальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

**Стандарт транслитерации.** При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

**ФИО авторов, редакторов.** Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

**Название публикации.** Если у цитируемой Вами работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

**Название издания (журнала).** Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует

указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

**Место издания.** Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «М.:», Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

**Название издательства/издателя.** В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

**Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи***Книга:*

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

*Глава из книги:*

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

*Статья из журнала:*

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

*Тезисы докладов, материалы научных конференций:*

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

*Авторефераты:*

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

*Описание Интернет-ресурса:*

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10/23/2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women’s accounts in Victoria,

Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

#### Пример списка литературы (References):

##### ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: [http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko\\_Child-Abuse](http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse) (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

##### REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informatsionnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available from: [http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko\\_Child-Abuse](http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse) (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231-239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

**Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.**

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52 EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121 EDN: CXRCMN. (In Russian).

#### ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

##### АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/ авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных редак-

цией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

##### ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Biomedical Research» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

##### РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

##### АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

##### АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
e-mail: [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru)

Сайты журнала: [http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian\\_Biomedical\\_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research), <https://ojs3.gpmu.org/index.php/biomedical-research>



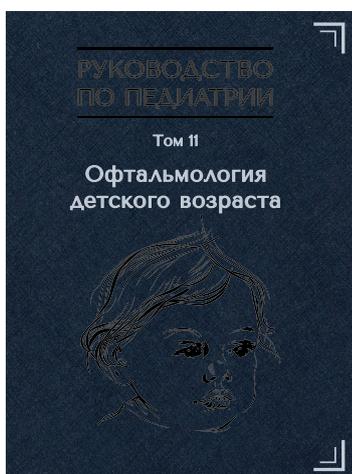
---

# ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

---

## Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

*Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский*



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

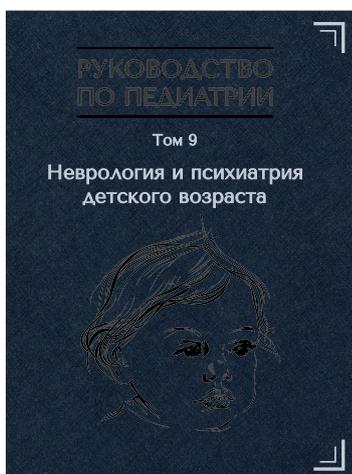
---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

---

## Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

*Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный*



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройствах. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/877707/>

---

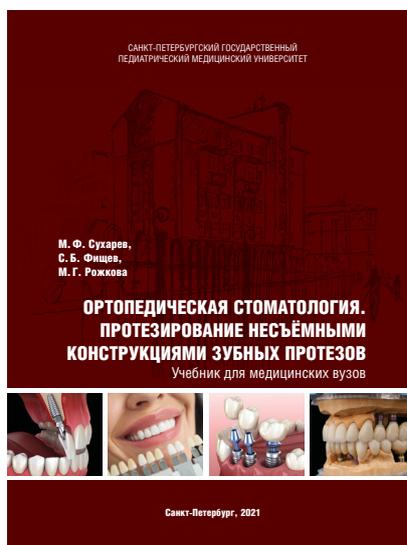
---

# ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

---

## ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

*М. Ф. Сухарев, С. Б. Фицев, М. Г. Рожкова*



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

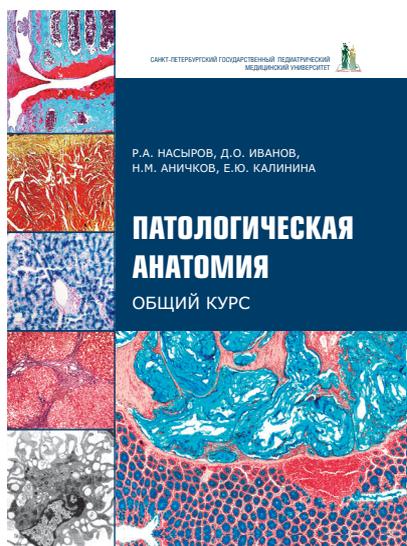
---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

---

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

*Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина*



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

---

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:  
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

---