

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

2021

Tom 6

Nº 1

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Том 6

№ 1

2021

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (Россия, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (Россия, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дыгай А.М. академик РАН (Россия, Томск); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН. (Россия, Москва); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (Россия, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (Россия, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (Россия, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (Россия, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (Россия, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Салаяев Р.К., член-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (Россия, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (Россия, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 24347. Свободная цена.

ISSN 2541-9420 (Print)

ISSN 2587-9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 6

N 1

2021

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.L., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow) Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Academician of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS, (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – “Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences”.

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy Blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».

Subscription index is 24347 in Russia. Open price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Влияние токолитической терапии гексопреналином на вариабельность ритма сердца, липидный спектр и уровень гликемии у беременных с ожирением. *Гуреева Л.В., Чистякова О.М., Парамонова Е.К., Радьков О.В.* 7

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Behavioral Characteristics of Gout Patients and Their Impact on the Results of Urate Lowering Therapy. *Chen J., Zhou P., Tan W., Zheng W., Oshmianska N.* 13

Усовершенствование методики контраст-усиленного ультразвукового исследования почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Борсуков А.В., Горбатенко О.А.* 18

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Случай успешного лечения грамотрицательного сепсиса, возникшего на фоне токсической миелосупрессии, у пациентки с ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомой. *Морилов Д.Д., Карташова В.В., Демченкова М.В., Хороших А.Л.* 26

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Вирусная нагрузка при COVID-19: недооценённый клинический и эпидемиологический маркер. *Орлова Е.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Хромова П.А., Синьков В.В., Хаснатинов М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.* 33

Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдохушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В.* 40

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Изменения в органах экспериментальных животных в динамике инфекционного процесса, вызванного *Bacillus anthracis* с разным плазмидным профилем. *Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Кравец Е.В., Иванова Т.А., Пятидесятникова А.Б., Юрьева О.В., Брюхова Д.Д., Балахонов С.В.* 48

Противовирусные свойства водных экстрактов мицелия *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) в отношении вируса клещевого энцефалита *in vitro* определяются субстратом выращивания. *Хаснатинов М.А., Горностаев Т.Г., Соловаров И.С., Полякова М.С., Данчинова Г.А., Боровский Г.Б.* 55

Эпизоотическая ситуация по анаплазмозу мелких жвачных животных на территории Иркутской области. *Сунцова О.В., Рар В.А., Лисак О.В., Мельцов И.В., Дорощенко Е.К., Савинова Ю.С., Тикунов А.Ю., Козлова И.В.* 60

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Уровень продуктов окисления белков в плазме крови при инсомнии у женщин в пери- и постменопаузе. *Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесникова Л.И.* 69

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

Influence of Tocolytic Therapy with Hexoprenaline on Heart Rate Variability, Lipid Spectrum and Glycemic Level in Obese Pregnant Women. *Gureeva L.V., Chistyakova O.M., Paramonova E.K., Radkov O.V.*

INTERNAL DISEASES

Поведенческие особенности пациентов с подагрой и их влияние на результаты уратоснижающей терапии. *Чэн Д., Жу П., Тан В., Джен У., Ошмянская Н.Ю.*

Improved Method of Contrast-Enhanced Ultrasound Examination of the Kidneys in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Borsukov A.V., Gorbatenko O.A.*

INFECTIOUS DISEASES

A Case of Successful Treatment of Gram-Negative Sepsis Associated with Toxic Myelosuppression in a Patient with HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. *Morikov D.D., Kartashova V.V., Demchenkova M.V., Khoroshikh A.L.*

CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

Viral Load in COVID-19: Underestimated Clinical and Epidemiological Marker. *Orlova E.A., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Khromova P.A., Sinkov V.V., Khasnatinov M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I.*

Features of Hematological and Hemostasiological Parameters in Coronavirus Infection COVID-19 and Community-Acquired Pneumonia. *Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V.*

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Changes in the Organs of Experimental Animals in the Dynamics of the Infectious Process Caused by *Bacillus Anthracis* with Different Plasmid Profiles. *Dubrovina V.I., Starovoytova T.P., Vityazeva S.A., Kravets E.V., Ivanova T.A., Pyatidesyatnikova A.B., Yurieva O.V., Bryukhova D.D., Balakhonov S.V.*

Antiviral Properties of Water Extracts of Mycelium *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) against the Virus of Tick-Borne Encephalitis Virus *in vitro*. *Khasnatinov M.A., Gornostai T.G., Solovarov I.S., Polyakova M.S., Danchinova G.A., Borovskii G.B.*

Epizootic Situation on Anaplasmosis of Small Ruminants in the Irkutsk Region. *Suntsova O.V., Rar V.A., Lisak O.V., Meltsov I.V., Doroschenko E.K., Savinova Yu.S., Tikunov A. Yu., Kozlova I.V.*

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Levels of Advanced Oxidation Protein Products in Blood Plasma of Peri- and Postmenopausal Women with Insomnia. *Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikova L.I.*

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина О.С., Полунина Е.А.*

75

Применение аспиратора Раабе при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств по поводу дегенеративных заболеваний и травм поясничного отдела позвоночника. *Бобряков Н.А., Джумабаев А.Х., Хамидуллин Ф.Г., Цыренжапов А.М., Середа Э.В., Петров С.И., Белослудцев П.А., Ангархаев Э.А., Тархов А.Ю., Максимов К.П., Пономарёв А.А.*

81

ПЕДИАТРИЯ

Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Зарубин А.А., Филиппов Е.С., Ваняркина А.С., Иванова О.Г., Шишкина А.А.*

88

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Взаимосвязь между нейропсихологическими показателями и уровнем постоянного потенциала у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов. *Шевченко О.И., Лахман О.Л.*

94

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

Тревожность, суицидальный риск и личностные особенности у студентов медицинского вуза. *Иванова Л.А., Злобина О.Ю.*

101

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ

Астафьев Виктор Александрович (1949–2021)

109 Viktor Astafiev (1949–2021)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Dynamics of Stroke Incidence and Mortality Indicators over Eight-Year Period in the Territories Included into the Federal Program of Reorganization of Care for Patients with Stroke. *Klochikhina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina O.S., Polunina E.A.*

The Use of the Raabe Aspirator in Intraoperative Neurophysiological Monitoring during Decompression and Stabilization Interventions for Degenerative Diseases and Injuries of the Lumbar Spine. *Bobriakov N.A., Dzhumabaev A.Kh., Khamidullin F.G., Tsyrenzhapov A.M., Sereda E.V., Petrov S.I., Kondrashev A.M., Belosludtsev P.A., Angarkhaev E.A., Tarkhov A.Yu., Maksimov K.P., Ponomarev A.A.*

PEDIATRICS

Comparison of Uncontrolled and Device-Induced Therapeutic Hypothermia in Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Zarubin A.A., Filippov E.S., Van-yarkina A.S., Ivanova O.G., Shishkina A.A.*

OCCUPATIONAL DISEASES

The Relationship between Neuropsychological Performance and Level of Direct Current Potential in Patients with Occupational Diseases from Exposure to Physical Factors. *Shevchenko O.I., Lakhman O.L.*

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

Anxiety, Suicidal Risk and Personal Characteristics of Medical Students. *Ivanova L.A., Zlobina O.Yu.*

HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.1

Влияние токолитической терапии гексопреналином на вариабельность ритма сердца, липидный спектр и уровень гликемии у беременных с ожирением

Гуреева Л.В., Чистякова О.М., Парамонова Е.К., Радьков О.В.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России
(170100, г. Тверь, ул. Советская, 4, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Гуреева Лариса Викторовна, e-mail: lara_ego@mail.ru

Резюме

Обоснование. Ожирение ассоциировано с риском преждевременных родов. Гексопреналин является эффективным и наиболее широко используемым токолитиком, обладающим, однако, значительным количеством побочных эффектов. Влияние токолиза гексопреналином на вариабельность ритма сердца, липидный спектр и уровень гликемии у беременных с ожирением не изучено.

Цель исследования: изучить влияние токолитической терапии гексопреналином на вариабельность ритма сердца, липидный спектр и уровень гликемии у беременных с ожирением.

Материалы и методы. В исследование включены две группы беременных с угрожающими преждевременными родами, получавшие токолиз гексопреналином. Одну группу составили 68 пациенток с ожирением, другую – 72 беременные без ожирения (группа контроля). Пациенткам проводилось холтеровское мониторирование. Исследованы показатели липидного спектра и уровень глюкозы до токолиза и через 24 часа токолитической терапии.

Результаты. У беременных с ожирением при инфузии гексопреналина частота сердечных сокращений, количество наджелудочковых экстрасистол в течение суток и желудочковых экстрасистол днём статистически значимо выше, а вариабельность ритма сердца в диапазоне очень медленных волн днём, медленных волн ночью и высокочастотном диапазоне в течение суток статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Через сутки токолиза у беременных с ожирением уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и глюкозы статистически значимо увеличивается при сравнении с результатами до терапии. Для пациенток группы контроля при лечении гексопреналином характерно повышение только концентрации липопротеинов высокой плотности.

Заключение. Ожирение у беременных, получающих токолиз гексопреналином, ассоциируется с низкой вариабельностью ритма сердца и увеличением количества сердечных аритмий, а также нарушениями липидного спектра и повышением уровня глюкозы венозной крови.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, ожирение, гексопреналин, вариабельность ритма сердца, липиды, глюкоза

Для цитирования: Гуреева Л.В., Чистякова О.М., Парамонова Е.К., Радьков О.В. Влияние токолитической терапии гексопреналином на вариабельность ритма сердца, липидный спектр и уровень гликемии у беременных с ожирением. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 7-12. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.1.

Influence of Tocolytic Therapy with Hexoprenaline on Heart Rate Variability, Lipid Spectrum and Glycemic Level in Obese Pregnant Women

Gureeva L.V., Chistyakova O.M., Paramonova E.K., Radkov O.V.

Tver State Medical University (Sovetskaya str. 4, Tver 170100, Russian Federation)

Corresponding author: Larisa V. Gureeva, e-mail: lara_ego@mail.ru

Abstract

Background. Obesity is associated with the risk of spontaneous preterm birth. Hexoprenaline is the effective and most widely used tocolytic agent, possessing however a significant number of side effects. The effect of hexoprenaline tocolysis on heart rate variability, lipid spectrum and glycaemia level in obese pregnant women remain unexplored.

Aim of the research. To study the effect of tocolytic therapy with hexoprenaline on heart rate variability, lipid spectrum and glycemic level in obese pregnant women.

Materials and methods. The study included two groups of pregnant women with threatened preterm labor who received tocolysis with hexoprenaline. One group consisted of 68 obese patients, the other – 72 non-obese pregnant women (control group). Patients underwent Holter monitoring. Fasting serum glucose and lipids spectrum were measured before starting tocolytic therapy and after 24 hours of tocolysis.

Results. In obese pregnant women with hexoprenaline infusion, the heart rate, the 24-hours number of supraventricular extrasystoles and ventricular extrasystoles during the day are significantly higher. Frequency domain parameters, very low frequency during the day, low frequency at night and 24-hours high frequency were significantly decreased than in control group. After a day of tocolysis in obese pregnant women, the level of total cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, and glucose significantly increases when compared with the results before therapy. For patients in the control group treated with hexoprenaline, only the concentration of high-density lipoproteins is increased.

Conclusion. Obesity in pregnant women receiving hexoprenaline tocolysis is associated with low heart rate variability and an increase in the number of cardiac arrhythmias, as well as lipid disorders and an increase in glucose level.

Key words: threatening preterm labor, obesity, hexoprenaline, heart rate variability, lipids, glucose

For citation: Gureeva L.V., Chistyakova O.M., Paramonova E.K., Radkov O.V. Influence of Tocolytic Therapy with Hexoprenaline on Heart Rate Variability, Lipid Spectrum and Glycemic Level in Obese Pregnant Women. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 7-12. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.1.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение матери из-за его высокой распространённости и связанных с ней рисков заменило курение в качестве наиболее важной причины неблагоприятного течения беременности во многих странах [1, 2]. Так, ожирение ассоциировано с риском преждевременных родов (ПР), разнонаправленно модифицируя частоту такого исхода гестации в зависимости от наличия коморбидного фона у пациенток (сердечно-сосудистые заболевания, эндокринопатии) [3, 4].

Подавление сокращений матки с помощью лекарств является частью концепции лечения при угрожающих ПР, а бета-адреномиметики – наиболее часто применяемые токолитики, из которых в России рекомендован гексопреналин [5, 6]. Данный препарат обладает доказанной эффективностью при пролонгировании беременности до 48 часов, однако для него характерна высокая частота побочных эффектов (гипотензия, тремор, рвота, гипокалиемия), что обуславливает широкий перечень ограничений при назначении этого токолитика, особенно это касается пациенток с ожирением, из которых более половины имеют сопутствующие соматические заболевания [2, 7, 8, 9]. Исследование автономной регуляции организма на модели анализа variability ритма сердца (BPC), а также липидного спектра и уровня гликемии является обоснованным подходом к изучению фармакологических эффектов гексопреналина у беременных [10, 11]. В этой связи имеются данные, что показатели BPC увеличиваются при угрожающих ПР, а одним из эффектов токолиза бета-адреномиметиками является их снижение [10, 12]. Однако в этих работах не проводилась стратификация беременных по индексу массы тела (ИМТ), не регистрировалась суточная запись ритмограмм, а схема токолиза не соответствовала современному регламенту [6]. Хорошо известна способность бета-адреномиметиков, применяемых для токолиза, за счёт стимуляции периферических бета-адренорецепторов влиять на показатели метаболизма, например, вызывать повышение уровня глюкозы в крови или гипокалиемию [5, 13]. Однако в отношении гексопреналина как токолитика подобные исследования крайне малочисленны [9, 13], а влияние этого препарата на уровень гликемии и липидный спектр у пациенток с ожирением не изучалось. Принимая во внимание актуальность проблемы и её недостаточную разработанность, сформулирована цель исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние токолитической терапии гексопреналином на variability ритма сердца, липидный спектр и уровень гликемии у беременных с ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ГБУЗ Тверской области «Областном клиническом перинатальном центре им. Е.М. Бакуниной» в период с 2017 по 2019 г. Обследовано 140 беременных с угрожающими ПР (код по МКБ-10 – O47.0), поступивших в стационар третьего уровня для лечения, из которых в основную группу выделено 68 пациенток с клинически выраженным ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В группу контроля вошли 72 беременные с ИМТ 18,5–24,9 кг/м² (без ожирения). Критерии включения: информированное согласие, срок гестации 24 0/0–33 0/6 недель, удовлетворительное состояние матери и плода, сократительная активность матки (≥ 4 схватки за 30 минут), раскрытие шейки матки до 3 см и её укорочение по данным цервикометрии, целый плодный пузырь. Критерии исключения: противопоказания для токолиза [5, 6, 7], многоплодие и цервикальный серкляж или акушерский пессарий при истмико-цервикальной недостаточности, сахарный диабет до беременности, инсулинотерапия при гестационном сахарном диабете. Токолитическая терапия гексопреналином проводилась согласно клиническим рекомендациям [6]. За первый этап внутривенно в течение 1 минуты вводили 2 мл гексопреналина (10 мкг); на втором этапе в течение 3 часов – инфузия со скоростью 0,3 мкг/мин; на третьем этапе – инфузия до 45 часов со скоростью 0,075 мкг/мин. Общая продолжительность токолиза не превышала 48 часов. Максимальная доза бета-адреномиметика на курс лечения составляла 270 мкг. При проведении токолиза оценивались клинические данные сократительной функции матки, наружной токографии и динамической сонографии длины шейки матки, наличие побочных эффектов и результаты кардиотохографии. Критерием эффективности токолиза считалось время пролонгирования гестации на 48 часов.

При проведении токолиза выполнялась суточная запись электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью монитора «Кардиотехника-04-8(М)» (ЗАО «Инкарт», РФ). На основании результатов холтеровского мониторирования ЭКГ проводился анализ параметров ритмограмм, включая показатели BPC. Для анализа приняты абсолютные значения спектральной плотности мощности в диапазоне очень медленных волн спектра (VLF – very low frequency), в диапазоне медленных волн (LF – low frequency) и в высокочастотном диапазоне (HF – high frequency) спектра ритмограмм сердца, а также соотношение LF/HF. Кроме этого, учитывалось количество и топика аритмий сердца.

Для оценки влияния гексопреналина на липидный спектр и гликемию получены данные с целью проведения парных сравнений (до начала токолитической терапии и

через 24 часа от начала лечения). Анализировался уровень общего холестерина, холестерина в составе липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), содержание триглицеридов, глюкозы венозной крови. Биохимические анализы проведены на анализаторе Selectra Junior (Vital Scientific B.V., Нидерланды). Протокол исследования прошёл этическую экспертизу и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. Работа выполнена в соответствии с правилами клинической практики в Российской Федерации и принципами Хельсинкской декларации (редакция 2000 г.). Проверку на нормальность распределения данных проводили в тесте Колмогорова – Смирнова. При проверке различий между выборками применяли критерий χ^2 , тест Стьюдента или Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя выборками парных измерений использовали критерий Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез – $< 0,05$. Расчёты выполнялись с помощью программы SPSS, версия 22.0 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст всех пациенток варьировал от 19 до 42 лет, а средний возраст у беременных с ожирением составил $32,4 \pm 4,9$ года и $29,3 \pm 5,8$ года – среди обследованных с угрожающими ПР группы контроля ($p = 0,215$). Первородящих женщин в группе с ожирением и группе контроля было 20 (29,4 %) и 24 (33,3 %), ($p = 0,669$), а ПР в анамнезе отмечались у 14 (20,5 %) и 14 (19,4 %) пациенток соответственно ($p = 0,866$). Для беременных с ожирением была характерна статистически значимо более высокая частота бесплодия (13 (19,1 %) против 2 (2,7 %); $p = 0,002$), синдрома поликистозных яичников (20 (29,4 %) против 5 (6,9 %); $p = 0,001$), самопроизвольных выкидышей (22 (32,3 %) против 3 (4,1 %); $p = 0,001$), а в соматическом анамнезе – хронической артериальной гипертензии (11 (15,2 %) против 1 (1,38 %); $p = 0,002$) и заболеваний щитовидной железы (16 (23,5 %) против 3 (4,1 %); $p = 0,001$), при сравнении по этим показателям с пациентками группы контроля.

При анализе клинико-лабораторных показателей групп установлено, что у пациенток с угрожающими ПР

и ожирением статистически значимо чаще отмечались задержка роста плода ($p = 0,002$), многоводие ($p = 0,001$), а также гестационный сахарный диабет ($p = 0,007$), чем в группе контроля (табл. 1). Среди пациенток с ожирением количество лимфоцитов в периферической крови статистически значимо выше, чем у беременных группы контроля ($p = 0,018$).

Из представленных в таблице 2 данных следует, что на фоне инфузии гексопреналина в обеих группах беременных отмечается тахикардия. Однако у беременных с ожирением значения ЧСС оказались статистически значимо выше, чем в группе контроля – как в дневные часы ($p = 0,008$), так и ночью ($p = 0,029$). Показатели спектральной мощности ритма сердца у пациенток с ожирением на фоне токолиза гексопреналином регистрировались более низкими во всех диапазонах и временных промежутках при сравнении с данными группы контроля. Однако статистическая значимость различий достигнута по дневному показателю мощности спектра в VLF-диапазоне ($p = 0,001$) и ночному показателю мощности в LF-диапазоне ($p = 0,006$). Кроме того, статистически значимо более низкая мощность спектра отмечена в диапазоне вагусных модуляций, причём как днём ($p < 0,001$), так и в ночное время ($p = 0,028$). Соотношение LF/HF в дневные часы оказалось статистически значимо выше у беременных с ожирением ($p = 0,014$), чем в группе контроля, что свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону симпатических влияний. В группе пациенток с ожирением количество наджелудочковых экстрасистол в течение суток (оба $p < 0,001$) и желудочковых экстрасистол днём ($p = 0,012$) оказалось статистически значимо большим, чем у пациенток группы контроля, получавших гексопреналин для токолиза.

Через сутки инфузии гексопреналина у беременных с ожирением отмечалось статистически значимое увеличение уровня общего холестерина ($p = 0,009$) и холестерина в составе ЛПНП ($p = 0,007$), а также триглицеридов ($p < 0,001$) по сравнению с показателями липидограммы этих пациенток, полученными при поступлении в клинику (табл. 3).

Нужно отметить, что 24-часовой токолиз в группе контроля не вызвал подобных изменений, однако к ис-

Клинико-лабораторная характеристика групп беременных

Таблица 1

Clinical and laboratory characteristics of groups of pregnant women

Table 1

Признак	Группа с ожирением (n = 68)	Группа контроля (n = 72)	p
Срок гестации при поступлении, неделя, Me (Q1–Q3)	31,0 (28,3–33,7)	32,0 (28,2–32,7)	0,102
Задержка роста плода, n (%)	29 (42,6 %)	13 (18 %)	0,002
Многоводие, n (%)	25 (36,7 %)	9 (12,5 %)	0,001
Маловодие, n (%)	12 (17,6 %)	7 (9,7 %)	0,172
Гестационный сахарный диабет, n (%)	11 (16,1 %)	2 (2,7 %)	0,007
Нейтрофилы, $10^9/л$, Me (Q1–Q3)	9,43 (7,38–10,02)	8,75 (7,59–9,84)	0,097
Лимфоциты, $10^9/л$, Me (Q1–Q3)	1,69 (1,29–2,56)	1,29 (1,19–1,91)	0,018
C-реактивный белок, мг/л, Me (Q1–Q3)	2,60 (1,29–6,28)	2,19 (1,19–5,79)	0,118
Пролонгирование гестации на 48 часов, n (%)	49 (72,09 %)	51 (70,8 %)	0,721
Срок родоразрешения, неделя, Me (Q1–Q3)	33,2 (30,0–34,2)	33,5 (32,0–35,0)	0,274

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных группы с ожирением и группы контроля.

Таблица 2

Данные холтеровского мониторирования ЭКГ при проведении токолиза гексопреналином, Ме (Q1–Q3)

Table 2

Holter ECG monitoring data during tocolysis with hexoprenaline, Me (Q1–Q3)

Показатели	Группа с ожирением (n = 68)		Группа контроля (n = 72)	p
	Дневные часы			
Средняя ЧСС, уд./мин	109,0 (102,0–114,0)		97,0 (88,9–109,1)	0,008
Мощность в диапазоне VLF, мс ²	845,5 (659,5–1009,2)		1060,0 (901,0–1536,2)	0,001
Мощность в диапазоне LF, мс ²	466,5 (372,2–661,2)		521,0 (449,5–897,5)	0,163
Мощность в диапазоне HF, мс ²	184,0 (164,2–219,7)		312,5 (233,7–356,5)	< 0,001
Соотношение LF/HF	2,85 (2,12–3,20)		2,15 (1,42–2,77)	0,014
Наджелудочковые экстрасистолы, n	9,4 (3,1–14,2)		1,6 (0,0–4,6)	< 0,001
Желудочковые экстрасистолы, n	2,0 (0,0–115,2)		0,0 (0,0–5,1)	0,012
Ночные часы				
Средняя ЧСС, уд./мин	91,0 (87,0–98,0)		82,5 (80,0–92,7)	0,029
Мощность в диапазоне VLF, мс ²	1076,5 (1014,2–1421,0)		1294,7 (1042,0–1513,5)	0,374
Мощность в диапазоне LF, мс ²	662,5 (575,7–816,0)		816,5 (698,0–877,2)	0,006
Мощность в диапазоне HF, мс ²	418,0 (290,0–533,2)		497,5 (449,2–569,0)	0,028
Соотношение LF/HF	1,65 (1,25–2,32)		1,50 (1,32–1,77)	0,718
Наджелудочковые экстрасистолы, n	6,0 (2,0–8,7)		0,0 (0,0–1,7)	< 0,001
Желудочковые экстрасистолы, n	0,5 (0,0–11,0)		0,0 (0,0–1,9)	0,272

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных группы с ожирением и группы контроля.

Таблица 3

Показатели липидного спектра и уровня гликемии при токолизе гексопреналином, Ме (Q1–Q3)

Table 3

Indicators of lipid spectrum and glycemic level during tocolysis with hexoprenaline, Me (Q1–Q3)

Показатели	Группа с ожирением (n = 68)		Группа контроля (n = 72)	
	при поступлении	через 24 часа	при поступлении	через 24 часа
Общий холестерин, ммоль/л	4,51 (3,59–5,40)	5,51 (5,45–6,5) (p = 0,009)	4,49 (3,90–5,19)	4,00 (3,60–5,19)
ЛПВП, ммоль/л	1,95 (1,50–2,25)	1,95 (1,80–2,22)	1,08 (0,89–1,69)	0,91 (0,91–1,21) (p _r = 0,029)
ЛПНП, ммоль/л	2,31 (1,99–2,69)	2,59 (2,20–4,15) (p = 0,007)	2,09 (1,79–2,19)	2,11 (1,40–2,19)
Триглицериды, ммоль/л	1,75 (1,60–1,80)	2,32 (2,20–2,82) (p < 0,001)	1,75 (1,72–1,79)	1,75 (1,75–2,21)
Глюкоза, ммоль/л	4,75 (3,45–5,45)	6,30 (5,71–7,10) (p < 0,001)	4,45 (4,10–5,50)	4,21 (3,80–5,39)

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных при поступлении и через 24 часа токолиза в группе с ожирением; p_r – статистическая значимость различий при сравнении данных при поступлении и через 24 часа токолиза в группе контроля.

течению суток у этих беременных отмечалось статистически значимое увеличение концентрации холестерина в составе антиатерогенной фракции ЛПВП (p = 0,029). В группе пациенток с ожирением после суток токолиза отмечено статистически значимое увеличение уровня глюкозы венозной крови при сравнении с аналогичным параметром в этой группе на момент поступления в стационар (p < 0,001). Среди женщин группы контроля увеличения глюкозы венозной крови на фоне токолиза гексопреналином отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые представлены данные исследования ВРС, установленные при холтеровском мониторировании ЭКГ, а также уровня липидов и гликемии у беременных

с ожирением, подвергнутых токолизу гексопреналином при угрожающих ПР. Выявлено, что у пациенток с ожирением на фоне токолитической терапии этим препаратом отмечаются более низкие значения спектральной мощности за счёт показателей в диапазонах VLF днём, LF ночью и HF в течение суток, чем среди респонденток группы контроля. Снижение показателей ВРС при введении бета-адреномиметиков отмечают и другие авторы [10, 12], однако они анализируют 5-минутные отрезки ритмограмм и не учитывают данные ИМТ пациенток. Можно полагать, что установленная закономерность может быть связана с повышающимся при стимуляции периферических бета-адренорецепторов уровнем гликемии, а также инсулинорезистентностью, которая у беременных с ожирением, по данным литературы [14], может иметь латентное те-

чение или манифестирует в виде гестационного сахарного диабета, что установлено для части наблюдений в основной группе. Снижение ВРС может происходить под влиянием лептина, уровень которого у беременных с ожирением повышен, причём данный фактор снижает мощность спектра ритма сердца преимущественно в диапазоне HF, увеличивая при этом соотношение LF/HF [2, 15]. Аналогичная тенденция для маркера симпато-вагусного баланса прослежена нами и в дневные часы мониторинга. На показатели ВРС у беременных с ожирением отрицательно влияют факторы системного воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок), характерного для данной категории женщин [1, 3, 16], что отчасти подтверждено в работе более высоким количеством лимфоцитов в периферической крови у женщин в основной группе. Особого внимания у беременных с ожирением на фоне инфузии гексопреналина заслуживают более низкие при сравнении с контролем показатели мощности в HF-диапазоне днём и ночью. В этой связи уменьшением вагусных влияний на фоне медикаментозной стимуляции периферических бета-адренорецепторов объясняется более выраженная атриовентрикулярная тахикардия в течение всех суток у пациенток с ожирением [14]. Кроме этого, при уменьшении парасимпатических модуляций в ритме сердца у женщин с ожирением, получающих гексопреналин, может снижаться антиаритмогенный барьер [12, 13]. Вероятно, по этой причине у беременных с ожирением количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол статистически значимо больше, чем в группе контроля. Наряду со снижением ВРС у беременных, получающих токолитическую терапию бета-адреномиметиком, может уменьшаться чувствительность кардиального барорефлекса, что в совокупности является предиктором аритмий, ассоциированных с сердечной недостаточностью [5, 12].

В отличие от пациенток группы контроля для беременных с ожирением на фоне токолиза гексопреналином оказалось характерным увеличение концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов, что может быть связано со скрытой исходной дислипидемией, отмечающейся во время гестации у более 40 % пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м², которая манифестирует при стимуляции периферических бета-адренорецепторов [1, 4]. Кроме того, дислипидемия является значимым звеном в патогенезе угрожающих ПР у беременных с ожирением, что подтверждает необходимость контроля обмена липидов у рассматриваемой категории пациенток, получающих гексопреналин [2, 4, 15]. Среди пациенток с ожирением через сутки токолиза отмечено статистически значимое увеличение концентрации глюкозы, но значений индуцированной гипергликемии (более 11 ммоль/л) не было ни у одной пациентки. Однако имеются данные, что беременным с ожирением и гестационным сахарным диабетом, получающим инсулинотерапию на фоне токолиза бета-адреномиметиком, требовалось увеличение дозы инсулина [17]. В группе же контроля уровень глюкозы под влиянием гексопреналина статистически значимо не менялся. Рядом авторов показано, что токолиз этим препаратом значимо влияет на показатели гликемии вне зависимости от ИМТ пациенток [9, 13], хотя частота и выраженность подобных эффектов ниже, чем при использовании других бета-адреномиметиков (ритодрин, тербуталин), применяемых для токолитической терапии при угрожающих ПР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для беременных с ожирением, получающих токолиз гексопреналином, характерна более выраженная тахикардия при более низких показателях ВРС в сочетании со статистически значимо большей частотой наджелудочковых экстрасистол за 24 часа регистрации и желудочковых экстрасистол в дневные часы, чем таковые наблюдаются у пациенток группы контроля с аналогичной токолитической терапией.

В группе пациенток с угрожающими ПР и ожирением по истечению суток инфузии гексопреналина, липидограмма характеризуется статистически значимым увеличением концентрации общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов при сравнении с данными липидного профиля до начала лечения. Аналогичная тенденция в основной группе прослежена и по уровню глюкозы. Для беременных группы контроля статистическая значимость парных сравнений при токолизе гексопреналином установлена только по содержанию ЛПВП и не коснулась показателей гликемии.

Таким образом, у пациенток с ожирением при планировании инфузии гексопреналином, исходная степень сердечно-сосудистого риска должна приниматься как более высокая для обеспечения непрерывного мониторинга параметров гемодинамики на время токолитической терапии этим препаратом. Кроме того, у беременных с ожирением необходим учёт параметров липидограммы и гликемии с поправкой на сопутствующие эндокринные расстройства для обоснованной и безопасной стратегии токолиза в этой категории пациенток.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tersigni C, Neri C, D'Ippolito S, Garofalo S, Martino C, Lanzzone A, et al. Impact of maternal obesity on the risk of preterm delivery: Insights into pathogenic mechanisms. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 1-6. doi: 10.1080/14767058.2020.1817370
2. Pigatti Silva F, Souza RT, Cecatti JG, Passini R Jr, Tedesco RP, Lajos GJ, et al. Role of body mass index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 13093. doi: 10.1038/s41598-019-49704-x
3. Tsur A, Mayo JA, Wong RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB. 'The obesity paradox': A reconsideration of obesity and the risk of preterm birth. *J Perinatol.* 2017; 37(10): 1088-1092. doi: 10.1038/jp.2017.104
4. Smith CJ, Baer RJ, Oltman SP, Breheny PJ, Bao W, Robinson JG, et al. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. *PLoS One.* 2018; 13(12): e0209579. doi: 10.1371/journal.pone.0209579
5. Rath W, Kehl S. Acute tocolysis – a critical analysis of evidence-based data. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018; 78(12): 1245-1255. doi: 10.1055/a-0717-5329
6. *Преждевременные роды. Клинические рекомендации.* М.; 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/213>.
7. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О. Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков. *Гинекология.* 2018; 20(2): 46-50. doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.46-50
8. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О., Баева М.О. Сравнение токолиза атозибаном и гексопреналином при преждевременных родах до 32 и после 32 недель беременности. *Медицинский совет.* 2017; 13: 80-84. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-80-85
9. Зиядинов А.А., Сулима А.Н. Сравнительная оценка эффективности токолитической терапии и перинатальные исходы при преждевременных родах. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2015; (4): 40-45.

10. Попова В.С., Хлыбова С.В., Герасимова А.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л., Ходырев Г.Н. Изменение показателей variability сердечного ритма у женщин с угрозой преждевременных родов. *Медицинский альманах*. 2015; (4): 49-51.

11. Gandhi PH, Mehta HB, Gokhale AV, Desai ChB, Gokhale PA, Shah ChJ. A study on cardiac autonomic modulation during pregnancy by non-invasive heart rate variability measurement. *Int J Med Public Health*. 2014; 4(4): 441-445. doi: 10.4103/2230-8598.144131

12. Vesalainen RK, Ekholm EM, Jartti TT, Tahvanainen KU, Kaila TJ, Erkkola RU. Effects of tocolytic treatment with ritodrine on cardiovascular autonomic regulation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106(3): 238-243. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08237.x

13. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2: CD004352. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3

14. Зенин Д.Ю., Гордиенко А.В., Негруша Н.А. Влияние уровня гликемии на состояние вегетативной регуляции у женщин-военнослужащих в период беременности. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2013; (4): 133-135.

15. Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Juárez M, Linares-Segovia B. Heart sympathetic activity and pulmonary function in obese pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(3): 314-319. doi: 10.1080/00016340802702201

16. Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, Choo TH, Lee S, Sloan RP. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*. 2015; 49: 94-100. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.017

17. Itoh A, Saisho Y, Miyakoshi K, Fukutake M, Kasuga Y, Ochiai D, et al. Time-dependent changes in insulin requirement for maternal glycemic control during antenatal corticosteroid therapy in women with gestational diabetes: A retrospective study. *Endocr J*. 2016; 63(1): 101-104. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0482

REFERENCES

1. Tersigni C, Neri C, D'Ippolito S, Garofalo S, Martino C, Lanzone A, et al. Impact of maternal obesity on the risk of preterm delivery: Insights into pathogenic mechanisms. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 1-6. doi: 10.1080/14767058.2020.1817370

2. Pigatti Silva F, Souza RT, Cecatti JG, Passini R Jr, Tedesco RP, Lajos GJ, et al. Role of Body Mass Index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 13093. doi: 10.1038/s41598-019-49704-x

3. Tsur A, Mayo JA, Wong RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB. 'The obesity paradox': A reconsideration of obesity and the risk of preterm birth. *J Perinatol*. 2017; 37(10): 1088-1092. doi: 10.1038/jp.2017.104

4. Smith CJ, Baer RJ, Oltman SP, Breheny PJ, Bao W, Robinson JG, et al. Maternal dyslipidemia and risk for preterm

birth. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0209579. doi: 10.1371/journal.pone.0209579

5. Rath W, Kehl S. Acute tocolysis – a critical analysis of evidence-based data. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2018; 78(12): 1245-1255. doi: 10.1055/a-0717-5329

6. *Preterm labor. Clinical guidelines*. Moscow; 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/213>. (In Russ.)

7. Baev OR, Vasilchenko ON, Karapetyan AO. Modern tocolysis and adverse effects of tocolytics. *Ginekologiya*. 2018; 20(2): 46-50. doi: 10.26442/2079-5696_2018.2.46-50. (In Russ.)

8. Baev OR, Vasilchenko ON, Karapetyan AO, Baev MO. Comparison of tocolysis by atosiban and hexoprenaline in preterm labor before 32 and after 32 weeks of gestation. *Medicinskij sovet*. 2017; 13: 80-84. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-80-85. (In Russ.)

9. Ziyadinov AA, Sulima AN. Comparative evaluation of tocolytic therapy and perinatal outcomes in preterm labor. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2015; (4): 40-45. (In Russ.)

10. Popova VS, Hlybova SV, Gerasimova AV, Kirkin VI, Dmitrieva SL, Hodyrev GN. Change of indicators of variability of cardiac rhythm in the case of women having the danger of premature delivery. *Medicinskij almanakh*. 2015; (4): 49-51. (In Russ.)

11. Gandhi PH, Mehta HB, Gokhale AV, Desai ChB, Gokhale PA, Shah ChJ. A study on cardiac autonomic modulation during pregnancy by non-invasive heart rate variability measurement. *Int J Med Public Health*. 2014; 4(4): 441-445. doi: 10.4103/2230-8598.144131

12. Vesalainen RK, Ekholm EM, Jartti TT, Tahvanainen KU, Kaila TJ, Erkkola RU. Effects of tocolytic treatment with ritodrine on cardiovascular autonomic regulation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106(3): 238-243. doi: 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08237.x

13. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2: CD004352. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3

14. Zenin DYU, Gordienko AV, Negrusha NA. Influence of glycemic control on state of autonomic regulation at female soldiers during pregnancy period. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2013; (4): 133-135. (In Russ.)

15. Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Juárez M, Linares-Segovia B. Heart sympathetic activity and pulmonary function in obese pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(3): 314-319. doi: 10.1080/00016340802702201

16. Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, Choo TH, Lee S, Sloan RP. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun*. 2015; 49: 94-100. doi: 10.1016/j.bbi.2014.12.017

17. Itoh A, Saisho Y, Miyakoshi K, Fukutake M, Kasuga Y, Ochiai D, et al. Time-dependent changes in insulin requirement for maternal glycemic control during antenatal corticosteroid therapy in women with gestational diabetes: A retrospective study. *Endocr J*. 2016; 63(1): 101-104. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0482.

Сведения об авторах

Гуреева Лариса Викторовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: lara_ego@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8183-8803>

Чистякова Ольга Михайловна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: canyou@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0535-3396>

Парамонова Екатерина Константиновна – ассистент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: paramonova-katya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3973-296X>

Радков Олег Валентинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: unag@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4398-3222>

Information about the authors

Larisa V. Gureeva – Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tver State Medical University, e-mail: lara_ego@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8183-8803>

Olga M. Chistyakova – Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology, Tver State Medical University, e-mail: canyou@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0535-3396>

Ekaterina K. Paramonova – Teaching Assistant at the Department of Therapy and Cardiology, Tver State Medical University, e-mail: paramonova-katya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3973-296X>

Oleg V. Radkov – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Tver State Medical University, e-mail: unag@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4398-3222>

Статья получена: 11.12.2020. Статья принята: 09.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.
Received: 11.12.2020. Accepted: 09.02.2021. Published: 26.02.2021.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.2

Behavioral Characteristics of Gout Patients and Their Impact on the Results of Urate Lowering Therapy

Chen J., Zhou P., Tan W., Zheng W., Oshmianska N.

Chengdu Rheumatism Hospital (121 West 2nd Ring Road, Funan str., Qingyang District, Chengdu city, Sichuan Province, China 610000)

Corresponding author: Oshmianska Nataliia, e-mail: 1283182076@qq.com

Abstract

Background. Gout is frequently accompanied by hypertension, obesity, and/or impaired glucose tolerance, which are often complicated with heavy smoking and dietary violations, especially in male patients.

Objective. To determine the behavioral characteristics of gout patients that could impact the results of urate lowering therapy.

Subjects and methods. The relationship between behavioral characteristics and results of urate lowering therapy were investigated in 74 male gout patients of Chengdu Rheumatism Hospital. The results of treatment were evaluated using serum uric acid contents before and after treatment, VAS pain score before and after treatment. Behavioral characteristics for the last ten years (smoking status, daily volume of drinking water, etc.) were accessed by means of retrospective survey.

Results. In gout patients with poor treatment response, serum uric acid at the beginning of the treatment was already significantly lower ($365.76 \pm 163.06 \mu\text{mol/L}$); this trend was also noted in a "slow progress" group, while patients with higher serum uric acid before treatment had notably better response to urate lowering therapy. During further analysis age negatively correlated with serum uric acid ($r = -0.328$; $p = 0.002$) and uric acid clearance ratio ($r = -0.299$; $p = 0.002$).

In patients with uric acid clearance ratio above 40 % the prevalence of kidney diseases (stones or dysfunction) was significantly lower compared to other groups. There was no significant influence of hypertension, diabetes mellitus, fatty liver or hyperlipidaemia on uric acid clearance ratio ($p > 0.05$).

Amount of drinking water also influenced the serum uric acid clearance ratio. Bigger amount of patients in the "fast progress" group (40.0 % compared to 30.44 and 25.0 %) tended to drink more water.

Conclusion. In most gout patients, serum uric acid levels before treatment acted as the reliable predictor of good response to urate lowering therapy. Treatment response (serum uric acid clearance ratio) correlated positively with the hyperuricemia and drinking sufficient amounts of water, negatively – with prolonged smoking (more than 10 years) and age.

Key words: gout, urate lowering therapy, smoking, uric acid

For citation: Chen J., Zhou P., Tan W., Zheng W., Oshmianska N. Behavioral Characteristics of Gout Patients and Their Impact on the Results of Urate Lowering Therapy. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 13-17. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.2.

Поведенческие особенности пациентов с подагрой и их влияние на результаты уратоснижающей терапии

Чэн Д., Жу П., Тан В., Джен У., Ошмянская Н.Ю.

Ревматологический госпиталь г. Чэнду (610000, Вторая кольцевая дорога № 121, ул. Фунань, Циньян, г. Чэнду, провинция Сычуань, Китай)

Автор, ответственный за переписку: Ошмянская Наталья Юрьевна, e-mail: 1283182076@qq.com

Резюме

Обоснование. Подагра часто сопровождается гипертонией, ожирением и/или нарушением толерантности к глюкозе, которые нередко осложняют тяжёлое курение и нарушения питания, особенно у пациентов мужского пола.

Цель исследования: оценить поведенческие характеристики пациентов с подагрой, которые могут повлиять на результаты урикозурической терапии.

Материалы и методы. Связь между поведенческими характеристиками и результатами уратоснижающей терапии была исследована у 74 пациентов с подагрой в ревматическом госпитале г. Чэнду. Результаты лечения оценивались с использованием содержания мочевой кислоты в сыворотке крови до и после лечения, по шкале болевых ощущений до и после лечения. Поведенческие характеристики за последние десять лет (статус курения, ежедневный объём питьевой воды и т. д.) были оценены с помощью ретроспективного опросника.

Результаты. У пациентов с подагрой, которые демонстрировали неудовлетворительный ответ на лечение, сывороточная мочевая кислота в начале лечения была значительно ниже ($365,76 \pm 163,06$ мкмоль/л); эта тенденция была также отмечена в группе с «медленным прогрессом», в то время как пациенты с более высоким содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови до лечения демонстрировали заметно лучший ответ на терапию. В ходе дальнейшего анализа возраст отрицательно коррелировал с сывороточной мочевой кислотой ($r = -0,328$; $p = 0,002$) и коэффициентом клиренса мочевой кислоты ($r = -0,299$; $p = 0,002$). У пациентов с коэффициентом клиренса мочевой кислоты выше 40 % распространённость заболеваний почек (камни или дисфункция) была значительно ниже по сравнению с другими группами. Значимого влияния гипертонии, сахарного диабета, ожирения печени или гиперлипидемии на коэффициент клиренса мочевой кислоты отмечено не было ($p > 0,05$).

Количество питьевой воды также влияло на клиренс мочевой кислоты в сыворотке крови. Больше количество пациентов в группе «быстрого прогресса» (40,0 % по сравнению с 30,44 и 25,0 %) имели тенденцию пить больше воды.

Заключение. У большинства пациентов с подагрой уровни мочевой кислоты в сыворотке крови до лечения являлись надёжным предиктором удовлетворительного ответа на уратоснижающую терапию. Ответ на лечение (коэффициент клиренса мочевой кислоты в сыворотке крови) положительно коррелировал с гиперурикемией и употреблением достаточного количества воды, отрицательно – с длительным курением (более 10 лет) и возрастом.

Ключевые слова: подагра, уратоснижающая терапия, курение, мочевая кислота

Для цитирования: Чэн Д., Жун П., Тан В., Джен У., Ошмянская Н.Ю. Поведенческие особенности пациентов с подагрой и их влияние на результаты уратоснижающей терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 13-17. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.2.

INTRODUCTION

Gout is one of the most common rheumatic diseases in the world, which affects about 1.14 % of the general population in China, and from 1.4 to 2.5 % in other countries with recent epidemiologic data suggesting that its incidence is increasing [1, 2]. Clinical manifestations of gout include osteoarthritis and associated inflammation as much as system disorders linked to impaired purine metabolism, which often lead to restricted mobility and significantly lower the patients' quality of life.

There is a direct link between the increase of serum uric acid (UA) levels and the deposition of the large number of monosodium urate crystals around the joints [1]. Serum UA levels ≥ 420 $\mu\text{mol/L}$ for men and ≥ 360 $\mu\text{mol/L}$ for women are still widely used as main diagnostic criteria.

The treatment of gout includes controlling the disease by urate lowering therapy (xanthine oxidase inhibitor, allopurinol, etc.) [3, 4]. Additional surgical intervention is needed in cases of gouty arthritis if there is cosmetic deformation or functional disorder of joint.

Multiple studies have assessed the potential effect of smoking on serum UA, either focusing on both serum UA and smoking in the development of gout, or by assessing the effect of smoking and/or serum urate as a secondary variable. There is considerable observational evidence to suggest that cigarette smoking lowers serum UA, however the results have not been consistent, with many reports providing evidence for the opposite effect, or no significant association of smoking and serum UA [12].

In recent years, studies have shown that obesity, oxidative stress, lifestyle and other general factors may also affect the body's uric acid levels, causing resistance to treatment [4]. Recent epidemiologic studies have shed some light on the prognosis of hyperuricemia, but the large scale research is still needed to access the relationship between the urate lowering therapy, behavioral characteristics of gout patients, cardiovascular risk and other comorbidities.

MATERIALS AND METHODS

Medical records of 74 male patients with gout were included to the study. All patients were admitted to Chengdu Rheumatism Hospital in 2019–2020. Patients satisfied the preliminary criteria of gout and were prescribed with urate

lowering therapy. The study was performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Chengdu Rheumatism Hospital. All participants provided written informed consents.

Data collection. In all patients anthropometrical parameters were measured, including waist circumference, body height and weight, body mass index (BMI). In addition, blood pressure at systolic and diastolic phases, blood levels of triglycerides, fasting serum glucose, and creatinine were measured.

Serum UA was measured on the first day and after the end of treatment by standard ELISA method. The progress of UA clearance was calculated as (serum UA after treatment) / (serum UA before treatment) and mean values was 32–33 % independent of age. In order to look further into the reasons of better or worse UA clearance we divided subjects into 4 groups:

Group 1 – no progress, UA clearance ratio was negative;
Group 2 – very slow progress, UA clearance ratio – below 30 %;
Group 3 – slow progress, UA clearance ratio – 30–40 %;
Group 4 – fast progress, UA clearance ratio – above 40 %.

Presence of fatty liver was detected by B-ultrasonography, in some cases with additional MRI or liver biopsy. The diagnosis of renal dysfunction was based on serum creatinine and glomerular filtration rate (GFR); kidney stones was detected by X-ray and B-ultrasonography.

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS statistics software (version 23, IBM Co., Armonk, NY, USA).

RESULTS

General characteristics of patients. A total of 74 male patients with gout were included in this study. The mean age of patients was 49.55 ± 15.54 years, the mean weight was 72.76 ± 10.87 kg, the mean BMI was 25.97 ± 3.43 kg/m^2 . BMI data indicated that majority of patients were overweight according to criteria of obesity by the World Health Organization. The mean serum UA level assessed at the first day of treatment was 495.62 ± 127.81 $\mu\text{mol/L}$, mean serum UA after treatment was 334.89 ± 112.78 . Fatty liver was described in almost half of patients (45.94 %), total of 37.84 % of patients had hypertension and 8.11 % had diabetes mellitus (DM).

TREATMENT CONTROL

All patients were asked to access the level of pain in joints according to VAS pain score before the treatment start and after the last day of treatment. There was a weak link between reported values before treatment and serum UA ($r=0.161$; $p=0.05$), however, after treatment the majority of patients reported significant improvement in pain which was not linked to serum UA.

Therefore, it has been decided to use UA blood levels on the first day and after the end of the treatment as a control points for this paper. Average blood UA before treatment was $493.09 \pm 96.95 \mu\text{mol/L}$, and after treatment – $334.89 \pm 90.93 \mu\text{mol/L}$; only in 13.51 % of all patients the levels of serum UA after treatment was higher of equal to the levels before treatment (Fig. 1).

After that, study groups were analyzed according to the clearance ratio of serum UA. In the “no progress” group mean serum UA at the beginning of the treatment was already significantly lower compared to other groups ($365.76 \pm 163.06 \mu\text{mol/L}$); this trend was also noted in a “slow progress” group, while those patients who had higher serum UA before treatment was notably higher UA clearance ratio in response to urate lowering therapy. During further anal-

ysis age negatively correlated with serum UA ($r = -0.328$, $p = 0.002$) and UA clearance ratio ($r = -0.299$, $p = 0.002$).

In patients with UA clearance ratio above 40 % the prevalence of kidney diseases (stones or dysfunction) was significantly lower compared to other groups. There was no significant influence of hypertension, DM, fatty liver or hyperlipidaemia on UA clearance ratio ($p > 0.05$). For more details, see Table 1.

Further analysis leads to removing the first group from the statistical analysis, because of the ununiformity of the response due to different outer factors. In the remaining three groups, behavioral characteristics were analyzed. In the “slow progress” group mean serum UA was $485.5 \pm 115.87 \mu\text{mol/L}$ before treatment, and $392.45 \pm 92.86 \mu\text{mol/L}$ after treatment; in the “average progress” group it was equal to $533.36 \pm 102.28 \mu\text{mol/L}$ before treatment, and $341.31 \pm 62.06 \mu\text{mol/L}$ after treatment; and in the “fast progress” group – equal to $532.71 \pm 106.61 \mu\text{mol/L}$ before treatment, and $239.95 \pm 72.75 \mu\text{mol/L}$ after treatment.

Groups were not statistically different in BMI or age. The habit of smoking was reported less often in “fast progress” group but differences were not statistically significant. However, after stratifying patients according to the length

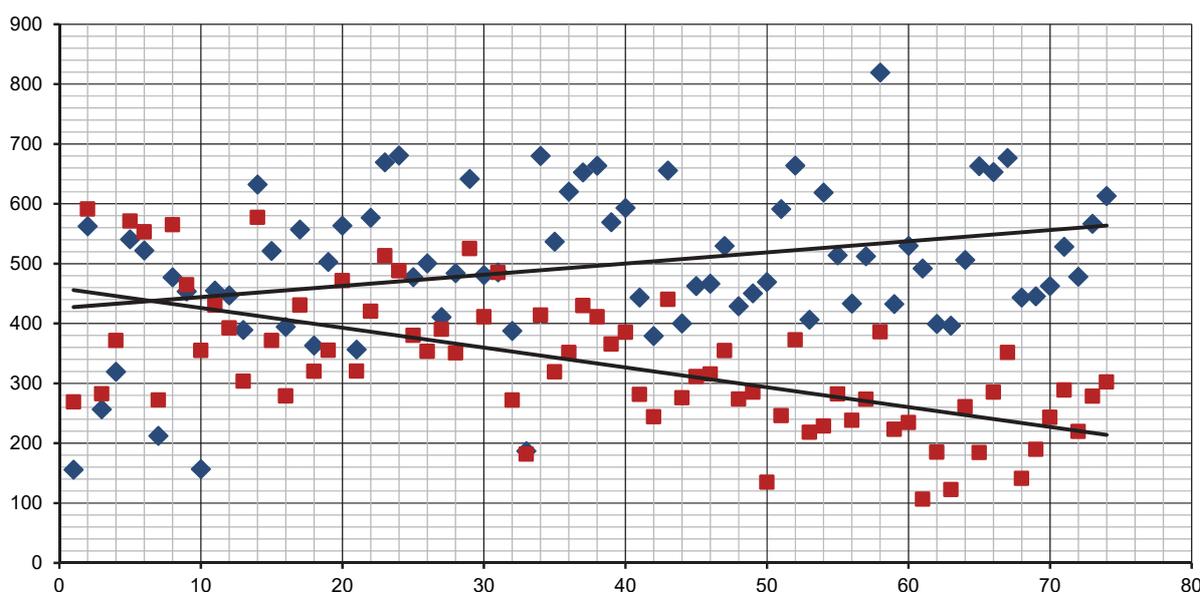


Fig. 1. Serum UA levels in study patients before (blue) and after (red) urate lowering treatment ($\mu\text{mol/L}$)

The prevalence of accompanying diseases and conditions in gout patients according to UA clearance ratio

Table 1

	Group 1 (no progress), <i>n</i> = 10	Group 2 (< 30 %), <i>n</i> = 23	Group 3 (30–40 %), <i>n</i> = 16	Group 4 (> 40 %), <i>n</i> = 25
UA base levels before treatment, $\mu\text{mol/L}$	365.76 ± 163.06	485.5 ± 115.87	533.36 ± 102.28	532.71 ± 106.61
BMI	26.47	26.01	25.89	25.79
Hypertension, %	40	52.17	31.25	28.0
Diabetes mellitus, %	0	8.69	6.25	12.0
Fatty liver, %	40	43.49	50	48.0
Hyperlipidaemia, %	10	39.13	25	16.0
Hepatic dysfunction	10	4.35	18.75	8.0
Renal dysfunction	20	34.78	37.5	20.0
Kidney stone	20	17.39	31.25	8.0

of smoking, it was found than smoking more than 10 years was reported significantly less often in “fast progress” group.

Amount of drinking water also influenced the serum UA clearance ratio. Bigger amount of patients in the “fast progress” group (40.0 % compared to 30.44 and 25.0 %) tended to drink more water.

DISCUSSION

Poor response to urate lowering therapy in gout patients became a real concern of many researchers. According to the one of recent studies by Mu et al. [3], which was conducted on 370 patients, patients with poor response to ULT had younger age and higher proportion of obesity, as well as higher baseline UA. Review by Graham et al. [5] dated 2018, also stated that higher pre-treatment serum UA, younger age of patients, higher BMI and/or total cholesterol was associated with a decreased probability of achieving treatment success.

However, in those studies poor response was determined only by serum UA above 6 mg/dL after the end of treatment, which rules out the cases where the initial serum UA was not very high, or when it was high and lowered gradually in response to treatment, but has not reached the average values yet.

In our study, we used the rate of serum UA clearance to access the effectiveness of urate lowering therapy (Fig. 2). Higher baseline UA was associated with better response to treatment and higher UA clearance, but it is interesting to note that in group 3 and group 4 baseline serum UA was almost the same ($533.36 \pm 102.28 \mu\text{mol/L}$ compared to $532.71 \pm 106.61 \mu\text{mol/L}$) whereas the serum UA levels after treatment were significantly different ($341.31 \pm 62.06 \mu\text{mol/L}$ compared to $239.95 \pm 72.75 \mu\text{mol/L}$).

Many patients with gout have additional renal impairment and others, because of hypertension or concomitant disease states, are taking loop or thiazide diuretics [5]. The influence of renal impairment and diuretics on the response to ULT are therefore of considerable clinical interest.

Renal impairment increases the concentrations of serum UA because the renal clearance of urate is reduced [6], as well as the renal clearance of oxypurinol or other medicine, which

is cleared by the kidney. However, pharmacokinetic modeling indicates a substantial increase in the dose of allopurinol that is required for an adequate response in patients who are taking concomitant thiazide or loop diuretics [7]. In addition to that, it is important to note that pre-treatment concentration of serum UA as well as the serum urate concentration during treatment is higher in patients taking diuretics [8].

It is advised, that in patients who are prescribed with concomitant diuretics the amount of ULT should be, on average, increased in order to achieve response. But as clinical trials showed, percentage of responders to ULT is not influenced statistically in patients with mild or moderate renal impairment [9].

In our study patients with UA clearance ratio above 40 % had significantly lower prevalence of renal impairment (stones or dysfunction) compared to other groups, which indicates the independent role of kidneys in adequate ULT response as there was no significant influence of hypertension, DM, fatty liver or hyperlipidaemia on UA clearance ratio ($p > 0.05$). However, the larger study needed to fully access the efficacy of ULT, taking into account concomitant diuretic therapy and its impact on serum urate concentrations during treatment.

Smoking is associated with some of the known risk factors for gout, especially obesity and alcohol intake, but consensus has yet to be reached as to the effect of smoking on serum UA or gout risk in smokers. Study by Wang and Krishnan [10] published in 2014 showed that after adjustment for age and BMI, cigarette smoking was associated not with higher, but with lower risk of gout. Later, Teng et al. [11] in a prospective cohort study (63 247 participants) obtained the same results.

In our study, we did not find any association between smoking status and response to ULT. However, after analyzing the duration of smoking, we found that in patients who reported smoking more than 10 years, UA clearance ratio was significantly lower.

Those findings might be partially explained by the fact that prolonged smoking may reduce serum UA independently to treatment [12]. Indeed, we found that serum UA levels before treatment were significantly lower in patients who reported smoking more than 10 years.

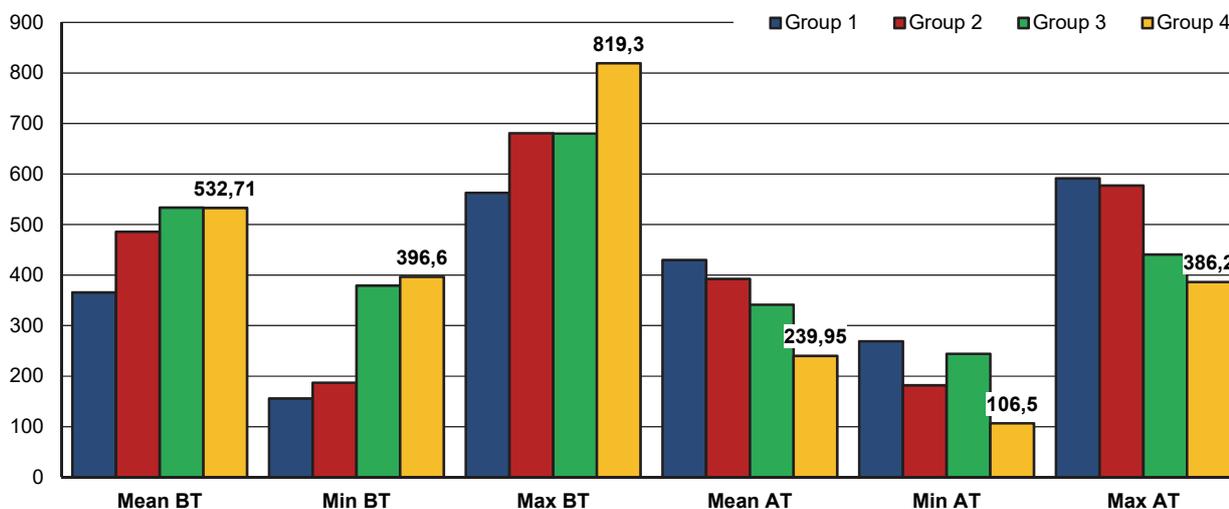


Fig. 2. Mean, minimum and maximum values of serum UA in gout patients before treatment (BT) and after treatment (AT), $\mu\text{mol/L}$, distributed according to UA clearance ratio; group 1 – no progress ($n = 10$); group 2 – UA clearance ratio $< 30\%$ ($n = 23$); group 3 – UA clearance ratio $30\text{--}40\%$ ($n = 16$); group 4 – UA clearance ratio $> 40\%$ ($n = 25$)

As mentioned above, the initial levels of UA before treatment may be a predictor of the response to ULT. Therefore, prolonged smoking, gradually reducing the level of serum UA, can thus affect the effectiveness of treatment.

Drinking sufficient amounts of water also may influence the effectiveness of treatment [13]. In our study, drinking habit also influenced the serum UA clearance ratio. Bigger amount of patients in the "fast progress" group (40.0 % compared to 30.44 and 25.0 %) tended to drink more water.

It is important to note that this link is explained not only by the serum UA increase due to dehydration, but via more complex mechanisms as well, such as oxidative stress and endothelial dysfunction.

Regardless the efficacy of ULT, previous observations identify gout patients with comorbidities as likely to be prescribed with the greater volume of pharmacological treatment. Based on the notion that hyperuricemia alone is insufficient to account for the impact of gout on the development of metabolic syndrome, liver diseases and other comorbidities, studying the behavioral characteristics of patients before treatment could make the prescription of drugs more precise, abiding recent inclination toward the individual-based personalized medicine practices.

Conflict of interest

None of the authors have any conflict of interest regarding this manuscript.

REFERENCES

1. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(7): 380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1
2. Mattiuzzi C, Lippi G. Recent updates on worldwide gout epidemiology. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(4): 1061-1063. doi: 10.1007/s10067-019-04868-9
3. Mu Z, Wang W, Wang J, Lv W, Chen Y, Wang F, et al. Predictors of poor response to urate-lowering therapy in patients with gout and hyperuricemia: A post-hoc analysis of a multicenter randomized trial. *Clin Rheumatol*. 2019; 38(12): 3511-3519. doi: 10.1007/s10067-019-04737-5
4. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(Suppl 1): S2. doi: 10.1186/ar1907
5. Graham GG, Stocker SL, Kannangara DR, Day RO. Predicting response or non-response to urate-lowering therapy in patients with gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; 20(8): 47. doi: 10.1007/s11926-018-0760-2
6. Sánchez-Lozada LG. The pathophysiology of uric acid on renal diseases. *Contrib Nephrol*. 2018; 192: 17-24. doi: 10.1159/000484274
7. Wright DF, Duffull SB, Merriman TR, Dalbeth N, Barclay ML, Stamp LK. Predicting allopurinol response in patients with gout. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 81(2): 277-289. doi: 10.1111/bcp.12799
8. Goldfarb DS. Review: Thiazide, citrate, or allopurinol reduces recurrence after ≥ 2 kidney stone episodes. *Ann Intern Med*. 2013; 159(2): JC12. doi: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-02012
9. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: The CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12(2): R63. doi: 10.1186/ar2978
10. Wang W, Krishnan E. Cigarette smoking is associated with a reduction in the risk of incident gout: Results from the Framingham Heart Study original cohort. *Rheumatology*. 2015; 54(1): 91-95. doi: 10.1093/rheumatology/keu304
11. Teng GG, Pan A, Yuan JM, Koh WP. Cigarette smoking and the risk of incident gout in a prospective cohort study. *Arthritis Care Res*. 2016; 68(8): 1135-1142. doi: 10.1002/acr.22821
12. Fanning N, Merriman TR, Dalbeth N, Stamp LK. An association of smoking with serum urate and gout: A health paradox. *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 47(6): 825-842. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.004
13. Hisatome I, Ohtahara A, Hamada T, Ogino K. Development of Guideline for the management of hyperuricemia and gout in Japan 3rd edition. *Gout and Nucleic Acid Metabolism*. 2018; 42(2): 147-156. doi: 10.6032/gnam.42.147

Information about the authors

Chen Jianchun – Doctor at the Rheumatology Department, Chengdu Rheumatism Hospital, e-mail: cjc18030541834@163.com, <https://orcid.org/0000-0003-2538-2132>

Zhou Pan – Doctor at the Rheumatology Department, Chengdu Rheumatism Hospital, e-mail: 464834845@qq.com, <https://orcid.org/0000-0001-8904-8876>

Tan Wei – Doctor at the Surgical Department, Chengdu Rheumatism Hospital, e-mail: tw18181420391@163.com, <https://orcid.org/0000-0002-8560-1870>

Zheng Wuyan – Cand. Sc. (Med.), Head of the Scientific Research Department, Chengdu Rheumatism Hospital, e-mail: 1642637460@qq.com, <https://orcid.org/0000-0002-5133-9472>

Natalia Y. Oshmianska – Research Officer at the Scientific Research Department, Chengdu Rheumatism Hospital, e-mail: 1283182076@qq.com, <https://orcid.org/0000-0001-8027-5693>

Сведения об авторах

Чэн Дзянчун – врач отделения ревматологии, Ревматологический госпиталь г. Чэнду, e-mail: cjc18030541834@163.com, <https://orcid.org/0000-0003-2538-2132>

Жу Пан – врач отделения ревматологии, Ревматологический госпиталь г. Чэнду, e-mail: 464834845@qq.com, <https://orcid.org/0000-0001-8904-8876>

Тан Вэй – врач отделения хирургии, Ревматологический госпиталь г. Чэнду, e-mail: tw18181420391@163.com, <https://orcid.org/0000-0002-8560-1870>

Джен Уянь – кандидат медицинских наук, заведующая отделом научных разработок и инноваций, Ревматологический госпиталь г. Чэнду, e-mail: 1642637460@qq.com, <https://orcid.org/0000-0002-5133-9472>

Ошмянская Наталья Юрьевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела научных разработок и инноваций, Ревматологический госпиталь г. Чэнду, e-mail: 1283182076@qq.com, <https://orcid.org/0000-0001-8027-5693>

Received: 07.08.2020. Accepted: 27.10.2020. Published: 26.02.2021.

Статья получена: 07.08.2020. Статья принята: 27.10.2020. Статья опубликована: 26.02.2021.

Усовершенствование методики контраст-усиленного ультразвукового исследования почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Борсуков А.В., Горбатенко О.А.

Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии»,
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (214006, г. Смоленск,
ул. Фрунзе, 40, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Горбатенко Ольга Александровна, e-mail: o.gorbatenkon@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить диагностическую значимость методики контраст-усиленного ультразвукового исследования почек у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с дозой вводимого контрастного препарата 0,5 мл.

Материалы и методы. Было проведено обследование 12 пациентов с верифицированным диагнозом СД 2-го типа. Возраст обследованных пациентов составил 31–59 лет, средний возраст – $49 \pm 1,3$ года. Всем пациентам была проведена комплексная диагностика, включающая ультразвуковое исследование почек в В-режиме с дальнейшей доплеровской оценкой состояния гемодинамики в сосудах почек. Далее проводилось контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) почек с применением эхоконтрастного препарата «Соновью» в дозе 2,5 мл (в соответствии с Европейскими рекомендациями для клинической практики по контраст-усиленному ультразвуковому исследованию) и в дозе 0,5 мл (по усовершенствованной методике применения эхоконтрастного препарата внутривенно струйно).

Результаты. При использовании усовершенствованной методики (0,5 мл эхоконтрастного препарата внутривенно струйно) в сравнении с методикой, предложенной Европейскими рекомендациями (2,5 мл эхоконтрастного препарата внутривенно струйно), у пациентов с СД 2-го типа выявлено, что качественные и количественные показатели КУУЗИ были идентичными либо незначительно отличались и не повлияли на интерпретацию результатов.

Заключение. Таким образом, усовершенствованная методика КУУЗИ с применением 0,5 мл эхоконтрастного препарата показала возможности в диагностике диабетической нефропатии у пациентов с СД 2-го типа, а также раскрыла потенциал экономически выгодного распределения эхоконтрастного препарата без потери качества и информативности исследования.

Ключевые слова: контраст-усиленное ультразвуковое исследование, ангионевроз

Для цитирования: Борсуков А.В., Горбатенко О.А. Усовершенствование методики контраст-усиленного ультразвукового исследования почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 18-25. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.3.

Improved Method of Contrast-Enhanced Ultrasound Examination of the Kidneys in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Borsukov A.V., Gorbatenko O.A.

Fundamental Research Laboratory "Diagnostic Researches and Minimally Invasive Technologies", Smolensk State Medical University (Frunze str. 40, Smolensk 214006, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gorbatenko, e-mail: o.gorbatenkon@gmail.com

Abstract

Aim of the research. To evaluate the diagnostic efficacy of the contrast-enhanced ultrasound examination of kidneys in patients with type 2 diabetes mellitus with a dose of 0.5 ml of contrast agent administered.

Materials and methods. We examined 12 patients with a verified diagnosis of type 2 diabetes. The age of the examined patients was 31–59 years, the mean age was 49 ± 1.3 years. All patients underwent complex diagnostics, including ultrasound examination of the kidneys in B-mode with further renal vessels color Doppler imaging to assess vessels hemodynamics. A contrast-enhanced ultrasound examination of the kidneys was carried out using Sonovue contrast agent at the doses of 2.5 ml (according to the European Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound) and 0.5 ml (an improved technique of contrast agent intravenous bolus administration).

Results. The improved technique (0.5 ml of contrast agent intravenous bolus administration) in comparison with the European Recommendations technique (2.5 ml of contrast agent intravenous bolus administration) used in patients with type 2 diabetes showed no or minor differences in the qualitative and quantitative indicators of contrast-enhanced ultrasound examination which did not affect the interpretation of the results.

Conclusion. The improved contrast-enhanced ultrasound examination technique using 0.5 ml of a contrast agent showed its possibilities in diagnosing diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes, and also revealed the potential of an economically beneficial distribution of a contrast agent without losing the quality and information content of the study.

Key words: contrast-enhanced ultrasound, angioneurosis

For citation: Borsukov A.V., Gorbatenko O.A. Improved Method of Contrast-Enhanced Ultrasound Examination of the Kidneys in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 18-25. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.3.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По современным данным, за последнее десятилетие число людей с сахарным диабетом (СД) 2-го типа увеличилось в 2 раза [1]. Количество затраченных средств на лечение диабета к концу 2019 г. составило порядка 760 млрд долларов [1, 2]. Во всём мире за 2019 г. количество смертей вследствие осложнений СД составило 4,2 млн. Одним из грозных осложнений СД является диабетическая нефропатия. На территории России, по данным федерального регистра, доля больных СД 1-го и 2-го типов с данным осложнением составила 17,5 % [1, 2, 3]. По мере прогрессирования хронической болезни почек происходит снижение функции нефронов, что ведёт к изменению гистоархитектоники почек, а следовательно, и к потере изначальной функции [5, 6]. Это важно для своевременной и точной постановки диагноза, а в дальнейшем – для выбора эффективных лечебных мероприятий и прогноза. Биопсия на сегодняшний день является золотым стандартом в диагностике паренхиматозного поражения почек, но отсутствие согласия пациента на проводимое исследование сохраняет необходимость в использовании более безопасного и доступного метода диагностики диабетической нефропатии [7]. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) является перспективным методом современного неионизирующего метода диагностики, внедрение которого в клиническую практику раскрывает новый потенциал в исследованиях очаговых и диффузных заболеваний органов и систем [8, 9, 10, 11]. Доминирующей ценностью КУУЗИ является отсутствие лучевой нагрузки, что позволяет выполнять исследование неоднократно [13, 14]. Отсутствие необходимости отслеживать болюсное введение эхоконтрастного препарата и заранее устанавливать временные точки сканирования является важной частью данного исследования, что увеличивает комфорт работы с КУУЗИ. Отсутствие гепатотоксичности и нефротоксичности контрастных препаратов (КП) и хорошая переносимость позволяют применять их у пациентов с тяжёлой патологией почек [15, 16, 17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить диагностическую значимость методики контраст-усиленного ультразвукового исследования почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с дозой вводимого контрастного препарата 0,5 мл.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2020 г. на базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России г. Смоленска были обследованы 12 пациентов (7 (58,33 %) женщин, 5 (41,66 %) мужчин) с СД 2-го типа. Возраст пациентов составил 31–59 лет, средний возраст – $49 \pm 1,3$ года. Стаж наличия СД 2-го типа у всех пациентов составил ≥ 10 лет. Пациенты были выбраны исходя из результатов имеющихся клиничко-лабораторных данных с исследованием пробы Реберга – Тареева. Также пациенты имели хроническую болезнь почек (ХБП) 3А–3Б стадии. В группе исследуемых пациентов 83,3 % ($n = 10$) имели ХБП 3А стадии, 16,7 % ($n = 2$) – ХБП 3Б стадии. Все пациенты проходили обследование в эндокринологическом отделении по основному заболеванию. Настоящее исследование проведено в соответствии с Ев-

ропейскими рекомендациями для клинической практики по контраст-усиленному ультразвуковому исследованию.

Все пациенты были исследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал в себя 2 этапа.

1-й этап – ультразвуковое исследование почек (Aloka Hitachi Arietta 850 (Hitachi Medical Corporation, Япония) в В-режиме с оценкой размеров правой и левой почек (мм), эхогенности, визуализации крупных и мелких сосудов с использованием метода цветового доплеровского картирования (ЦДК) (рис. 1) УЗИ почек проводилось полипозиционно. Исследование начинают из трансабдоминального доступа, используя продольные, поперечные и косые срезы в положении пациента лёжа на правом или левом боку. При исследовании правой почки для более комфортного введения контрастного препарата пациент укладывается на левый бок, при исследовании левой почки – на правый. Также были использованы транслюмбальный (со стороны спины), при котором датчик располагается на середине заднего отрезка XII ребра параллельно длинной оси почки, и боковой (во фронтальной плоскости) доступы.



Рис. 1. Ультразвуковое исследование сосудов правой почки, режим ЦДК с умеренной гипоперфузией (тип 3 по пятибалльной шкале M. Bertolotto)

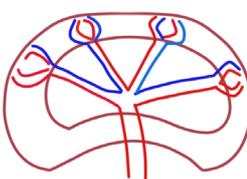
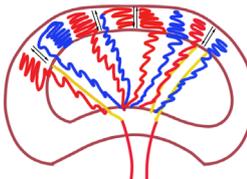
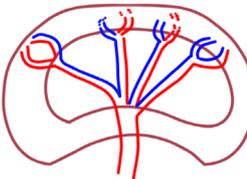
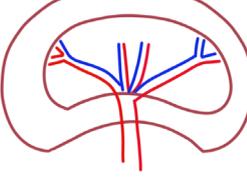
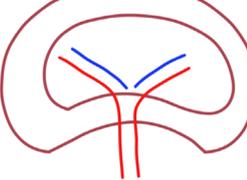
Fig. 1. Ultrasound examination of the right kidney vessels, color Doppler imaging with moderate hypoperfusion (type 3 by M. Bertolotto scale)

Для изображения сосудов почки в режимах ЦДК использовалась индивидуальная настройка параметров для выявления доплеровских сигналов малой интенсивности. Проводилась качественная оценка кровотока почки по продольной оси. Исследование сосудов почек проводилось в положении пациента лёжа на спине путём поперечного сканирования для лучшей оценки устьев артерий. Для оценки дистальных сегментов почечных артерий и интрааренальных сосудов исследование проводилось из задне-латерального доступа в положении пациента лёжа на боку.

Разнообразная степень реактивности интрапаренхиматозных сосудов к эндогенным агентам на фоне СД 2-го типа обуславливает вариабельность кровотока в корковом и мозговом веществе почек. При прогрессировании хронической болезни почек нормальная архитектура почек замещается коллагеном, тем самым снижая функциональную константу основного органа. Для оценки васкуляризации паренхимы почек по данным ЦДК у пациентов с СД 2-го типа использовалась пятибалльная шкала M. Bertolotto (2000 г.) [18, 19], усовершенствованная А.В. Борсуковым с соавт. [20]. В данной

Таблица 1
Полуколичественная оценка визуализации мелких сосудов почек (классификация по пятибалльной шкале М. Bertolotto, усовершенствованной А.В. Борсуковым с соавт.) [18, 19, 20]

Table 2
Semi-quantitative assessment of visualization of kidney small vessels (according to the five-point M. Bertolotto scale, improved by Alexey V. Borsukov et al.) [18, 19, 20]

Тип	Схема	Характеристика
Тип 0		В норме прослеживаются все сосуды почечного синуса и не менее 90 % структур паренхиматозного слоя почки (общая почечная артерия, сегментарные, междольковые, дуговые, междольковые).
Тип 1		При исследовании в режиме Gain определяется общая почечная артерия; сегментарные, междольковые артерии сосудистого русла чётко не оцениваются из-за слияния цветовых зон в одну цветовую зону с разнонаправленным турбулентным кровотоком.
Тип 2		Минимальное снижение характеризуется визуализацией общей почечной артерии, сегментарных, междольковых и частично дуговых (до 50 %) сосудов; междольковые сосуды не определяются.
Тип 3		При умеренном снижении прослеживается общая почечная артерия, сегментарные, частично – междольковые (до 50 %) сосуды; дуговые, междольковые сосуды не определяются.
Тип 4		При максимальном снижении определяется общая почечная артерия, частично – сегментарные сосуды; междольковые, дуговые, междольковые сосуды не определяются.

шкале выделяют типы от 0 до 4 в зависимости от степени васкуляризации сосудов (норма – тип 0; усиление – тип 1; минимальное снижение – тип 2; умеренное снижение – тип 3; максимальное снижение – тип 4) (табл. 1).

2-й этап – контраст-усиленное ультразвуковое исследование почек в соответствии с Европейскими рекомендациями для клинической практики по контраст-усиленному ультразвуковому исследованию [21].

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с СД 2-го типа ($n = 6$), которым было проведено КУУЗИ в соответствии с Европейскими рекомендациями 2018 г. (2,5 мл эхоконтрастного препарата внутривенно струйно); 2-ю группу ($n = 6$) – пациенты с СД 2-го типа, которым было проведено КУУЗИ по усовершенствованной методике (0,5 мл эхоконтрастного препарата внутривенно струйно в положении пациента на правом боку при исследовании левой почки и в положении на левом боку – при исследовании правой почки) (табл. 2).

Таблица 2
Распределение больных клинической группы по возрасту и полу

Table 2
Distribution of patients in the clinical group by age and sex

Группы	Всего		Мужчин		Женщин		Средний возраст
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1	6	50,0	3	50,0	3	50,0	51 ± 1,7
2	6	50,0	2	33,34	4	66,66	48 ± 0,9
Всего	12	100,0	5	41,66	7	58,33	49 ± 1,3

Контраст-усиленное ультразвуковое исследование почек проводили на УЗ-аппарате Aloka Hitachi Arietta 850 (Hitachi Medical Corporation, Япония) в компетентном режиме с низкоамплитудным механическим индексом 0,06 и конвексным датчиком 3–6 МГц. Для проведения настоящего исследования использовался эхоконтрастный препарат «Соновью» (Бракко Свисс СА, Швейцария).

Данный препарат представляет собой лиофилизированный порошок гексафторида серы (1,5 мг), который необходимо растворить в 5,0 мл растворителя 0,9%-го раствора натрия хлорида.

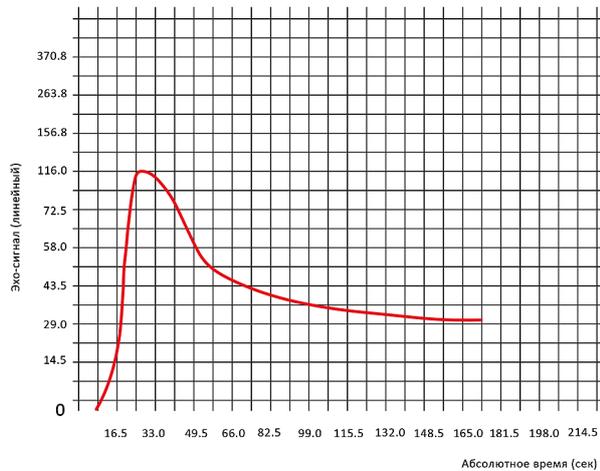


Рис. 2. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование почек: кривые «интенсивность – время». По оси абсцисс – время (с), по оси ординат – среднее значение эхо-сигнала (отн. ед.) [21]. Основные количественные параметры КУУЗИ с дозой эхоконтраста 0,5 мл у пациента с СД 2-го типа в стадии субкомпенсации отображены в следующем порядке: начало артериальной фазы (ТАО) = 14,5 с; время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (ТТР) = 19,4 с; максимальная интенсивность накопления контрастного препарата (PI) = 103,5 с; время полувыведения контрастного препарата (HTWo) = 79,3 с. Полученные результаты подтверждают наличие гипоперфузии почки.

Fig. 2. CEUS examination of the kidneys: "Intensity – time" curves. The abscissa is the time (s), the ordinate is the average value of the echo signal (relative units) [21]. The main quantitative CEUS parameters at 0.5 ml of echocontrast in a patient with type 2 diabetes in the subcompensation stage are displayed in the following order: TAO (beginning of the arterial phase) = 14.5 s; TTP (time to reach the maximum intensity of the accumulation of the contrast agent) = 19.4 s; PI (maximum intensity of contrast agent accumulation) = 103.5 s; HTWo (the half-life of the contrast agent) = 79.3 s. The obtained results confirm the presence of renal hypoperfusion

Заключительным этапом являлось проведение КУУЗИ почек (правой или левой) по усовершенствованной методике. Свежеприготовленный раствор вводили внутривенно струйно через локтевую вену (*v. ulnaris*), используя двухпортовый периферический венозный катетер G19 (диаметр 0,9 мм). Затем для достижения более стремительного результата болюсного введения эхоконтраста дополнительно вводили 5,0 мл 0,9%-го

раствора натрия хлорида. Во время исследования оценивали качественные показатели, где оценивали однородность/неоднородность контрастирования, симметричность накопления эхоконтрастного препарата в корковом и мозговом слоях, однородность/неоднородность вымывания эхоконтрастного препарата и симметричность/асимметричность вымывания контрастного препарата. Также данные показатели можно просмотреть в режиме offline путём анализа записанных ранее видеопетель. После окончания исследования оценивались количественные показатели КУУЗИ путём построения кривых «интенсивность – время для оценки накопления/вымывания (wash-in/wash-out) контрастного препарата», где анализировали начало артериальной и венозной фаз (рис. 2). По завершении исследования оценивали количественные показатели КУУЗИ путём построения кривых для оценки накопления/вымывания (wash-in/wash-out) контрастного препарата. Были проанализированы кортико-медуллярная (артериальная) и паренхиматозная (венозная) фазы контрастирования. Полученные исследования сравнивали в группах пациентов, получающих по 2,5 или 0,5 мл эхоконтрастного препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Количественные показатели, полученные по результатам КУУЗИ почек у пациентов исследуемых групп при введении 2,5 и 0,5 мл эхоконтрастного препарата, представлены в таблице 3.

У пациентов 1-й группы (*n* = 6) с СД 2-го типа, которым было проведено КУУЗИ в соответствии с Европейскими рекомендациями 2018 г., количественные показатели соответствуют начальным проявлениям ангионефро-склероза. При использовании усовершенствованной методики (0,5 мл эхоконтрастного препарата внутривенно струйно), применяемую у пациентов с СД 2-го типа, относящихся ко 2-й группе (*n* = 6), показатели были идентичны, либо незначительно снижены.

Качественные показатели, полученные по результатам КУУЗИ почек у пациентов исследуемых групп при введении 2,5 и 0,5 мл эхоконтрастного препарата, представлены на рисунках 3 и 4.

При использовании усовершенствованной методики (0,5 мл эхоконтрастного препарата внутривенно струйно) у пациентов с СД 2-го типа, относящихся ко 2-й группе (*n* = 6), по сравнению с пациентами 1-й группы, которым было проведено КУУЗИ в соответ-

Количественные показатели контрастно-усиленного ультразвукового исследования почек

Таблица 3

Quantitative indicators of contrast-enhanced ultrasound examination of the kidneys

Table 3

Показатель	Группа	
	1-я группа (<i>n</i> = 6) M ± SD	2-я группа (<i>n</i> = 6) M ± SD
Начало артериальной фазы (ТОА), с	13,5 ± 1,1	13,4 ± 2,4
Время достижения максимальной интенсивности накопления контрастного препарата (ТТР), с	17,1 ± 1,2	18,5 ± 1,2
Максимальная интенсивность накопления контрастного препарата (PI), с	103,3 ± 1,8	103,4 ± 2,1
Время полувыведения контрастного препарата (HTWo), с	86,3 ± 1,9	82,3 ± 2,5

Примечание. M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение

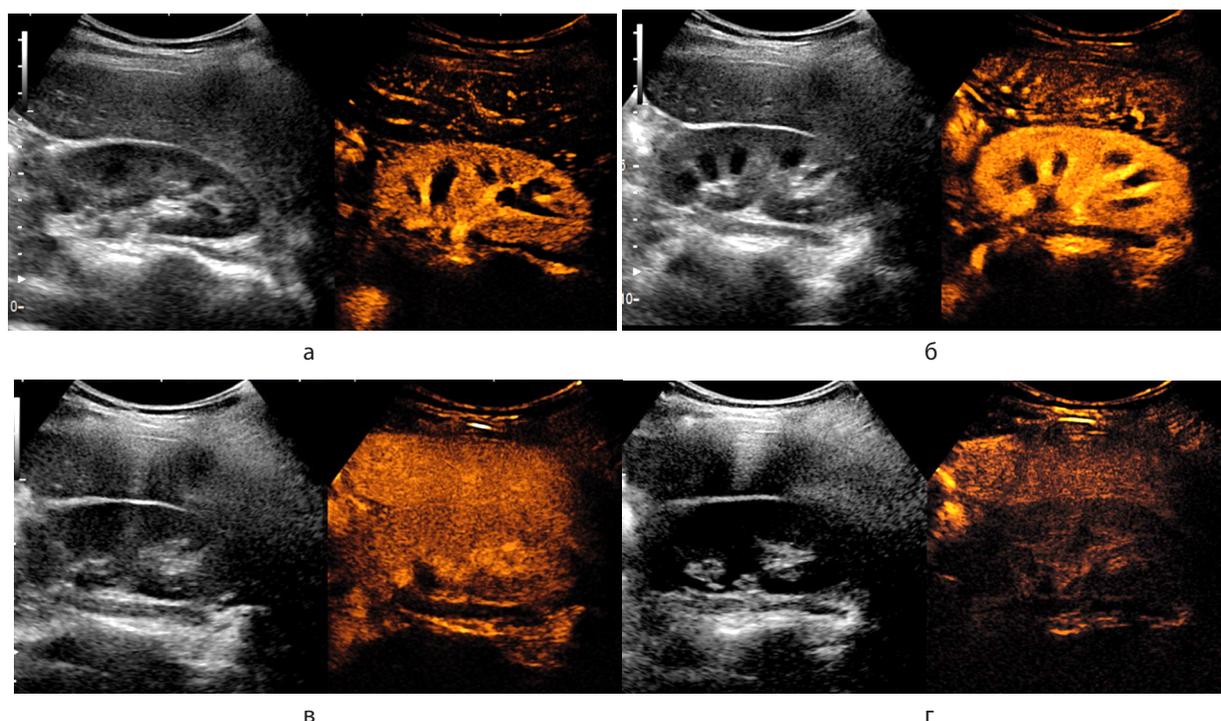


Рис. 3. Сравнительная качественная оценка контрастно-усиленного ультразвукового исследования почек при введении 0,5 и 2,5 мл эхоконтрастного препарата. Патологии не выявлено. а – артериальная фаза, 0,5 мл; б – артериальная фаза, 2,5 мл; в – венозная фаза, 0,5 мл; г – венозная фаза, 2,5 мл

Fig. 3. Comparative qualitative assessment of contrast-enhanced ultrasound examination of the kidneys at the contrast agent doses of 0.5 and 2.5 ml. No pathology was revealed. а – arterial phase, 0.5 ml; б – arterial phase, 2.5 ml; в – venous phase, 0.5 ml; г – venous phase, 2.5 ml

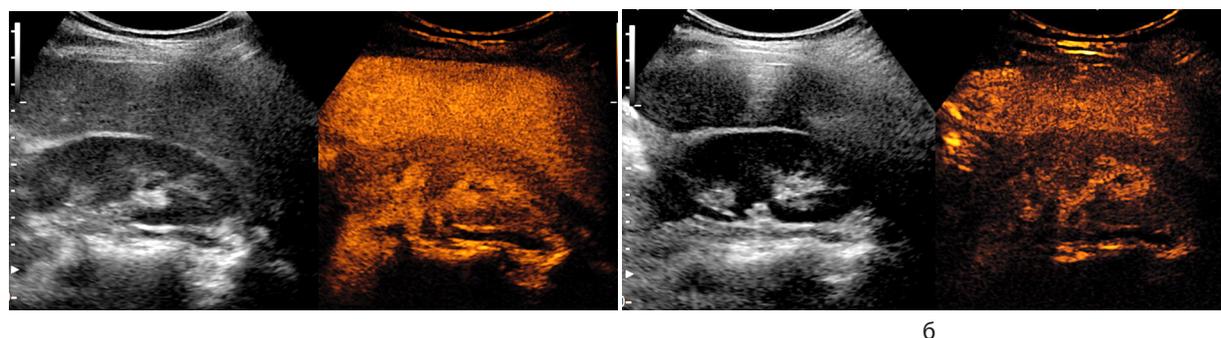


Рис. 4. Сравнительная качественная оценка контрастно-усиленного ультразвукового исследования почек при введении 0,5 мл эхоконтрастного препарата. Гипоперфузия правой почки. а – артериальная фаза, 0,5 мл; б – венозная фаза, 0,5 мл

Fig. 4. Comparative qualitative assessment of contrast-enhanced ultrasound examination of the kidneys at the contrast agent dose of 0.5 ml. Right kidney hypoperfusion. а – arterial phase, 0.5 ml; б – venous phase, 0.5 ml

ствии с Европейскими рекомендациями 2018 г. (2,5 мл эхоконтрастного препарата внутривенно струйно), качество полученных изображений было сохранено, либо отмечалось не принципиальное снижение, не влияющее на интерпретацию результатов. Стоит обратить внимание на то, что интенсивность накопления эхоконтрастного препарата при введении 0,5 мл иллюзорно регистрирует адекватное изображение в виде выраженной перфузии почек на единицу объёма у пациентов с СД 2-го типа в стадии как компенсации, так и субкомпенсации. Качественные параметры оценивались при механическом индексе с низкими позициями (0,06). У пациентов с прогрессирующим ангионефросклерозом в ряде случаев качество изображения может восприниматься менее эксцентрично, но достаточно для сохранения диагностической эффективности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диабетическая болезнь почек – это прогрессирующее и длительное осложнение СД 2-го типа, являющееся результатом воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию и регулирующееся генетическими факторами. Именно поэтому необходим комплексный подход к диагностике конкретной патологии. [2]. Патофизиологический механизм прогрессирования ХБП основан на увеличении уровня капиллярного давления в почечных клубочках, что влечёт повышение системного давления крови, расширение афферентных и сужение эфферентных артериол. По мнению J.A. Sheiman, представленный механизм является центральным в формировании ангионефросклероза [5]. Контрастно-усиленное ультразвуковое исследование как эффективный неионизирующий метод лучевой диа-

гностики совместно с клиническими и лабораторными данными может создать стойкую платформу для контроля прогрессирования диабетической болезни почек. В Европейских клинических рекомендациях по внепеченочному применению ультразвуковых контрастных препаратов [21] большое значение уделялось важности применения эхоконтрастных препаратов у пациентов с прогрессирующей ХБП, что позволяет более углублённо акцентировать внимание в этой области. Исследование, проводимое ранее А.В. Борсуковым с соавт. (2019) в области уменьшения дозы эхоконтрастного препарата, было представлено при КУУЗИ диффузной патологии печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, и результаты были сопоставимы с результатами проведения КУУЗИ по европейским методикам [12]. Главным достоинством предлагаемой методики является сохранение эффективности проведённого КУУЗИ при дозе 0,5 мл эхоконтрастного препарата, что подтверждает потенциал данного направления. A.L. Emanuel et al. [22] (2019) представили методологический обзор КУУЗИ, его развитие, а также влияние программных и аппаратных настроек для визуализации микропузырьков. В данном исследовании отмечалась принципиальная важность калибровки настроек аппарата до начала проведения исследования, а также преимущество КУУЗИ перед компьютерной томографией и магнитно-резонансным методом исследования. В процессе нашего исследования механический индекс использовался в низких позициях в режиме реального времени (0,06), а акустическая мощность была увеличена на 30 %, что увеличило амплитуду отражённых сигналов благодаря гармоническому резонансу, что в дальнейшем улучшило качественные параметры изображений. Калибровка данных режимов не отразилась на качестве визуализации и на последующей интерпретации полученных результатов. Благодаря снижению дозы вводимого эхоконтрастного препарата происходит уменьшение материальных затрат на одного пациента с диабетической нефропатией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, усовершенствованная методика КУУЗИ с применением 0,5 мл эхоконтрастного препарата показала хорошие возможности в диагностике диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, сопоставимые с возможностями методики Европейских рекомендаций для клинической практики по контраст-усиленному ультразвуковому исследованию. Уменьшение количества контрастного препарата будет более выгодно экономически за счёт возможности проведения исследования большему количеству пациентов без потери качества и информативности исследования диффузной патологии почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по борьбе с диабетом на основе Диабетического атласа Международной Федерации Диабета (IDF) 9-го изд.* 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191217_165723_2019_IDF_Advocacy_Guide_RU.pdf.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*; 9-й вып. М.; 2019. doi: 10.14341/DM22151
3. Практические рекомендации KDIGO по диагностике, профилактике и лечению минеральных и костных нарушений

- при хронической болезни почек (ХБП-МКН). *Нефрология*. 2011; 15(1): 88-95. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-1-87-95
4. Громов А.И. Диагностическая эффективность новых методик ультразвукового исследования в урологии. *Радиология-практика*. 2012; (2): 45-52.
5. Шейман Д.А. *Патофизиология почки*. М.: Издательство БИНОМ; 2019.
6. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Yilmaz ME. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv Ther*. 2006; 23(6): 988-998. doi: 10.1007/BF02850219
7. Сенча А.Н., Могутов М.С., Патрунов Ю.Н., Пеняева Э.И., Кашманова А.В., Сенча Е.А. *Ультразвуковое исследование с использованием контрастных препаратов*. М.: Видар-М; 2015.
8. Weskott HP. *Contrast-enhanced ultrasound*; 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2011.
9. Соловьев Я.А., Митина Л.А., Митькова М.Д. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей почек. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2018; (4): 46-64.
10. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2166-2171. doi: 10.2215/CJN.05050610
11. Зубарев А.В., Фёдорова А.А., Чернышев В.В., Варламов Г.В., Соколова Н.А., Федорова Н.А. Применение эхоконтрастных препаратов в клинике и перспективы синхронизации УЗИ, КТ- и МРТ-изображений (собственный опыт и обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2015; (1): 94-114.
12. Тиханкова А.В., Борсуков А.В., Буевверов А.О., Иванов В.В. Усовершенствованная методика контрастно-усиленного ультразвукового исследования при хронических вирусных гепатитах. *Клиническая практика*. 2019; 10(1): 4-9. doi: 10.17816/clinpract1014-9
13. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med*. 2013; 34(1): 11-29. doi: 10.1055/s-0032-1325499
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431
15. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2013; 17(16): 1-243. doi: 10.3310/hta17160
16. Аскерова Н.Н., Кармазановский Г.Г. Контрастное усиление изображения препаратом SONOVUE: пути совершенствования ультразвуковой диагностики очаговой патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства. *Медицинская визуализация*. 2015; (1): 115-125.
17. Como G, Da Re J, Adani GL, Zuiani C, Girometti R. Role for contrast-enhanced ultrasound in assessing complications after kidney transplant. *World J Radiol*. 2020; 12(8): 156-171. doi: 10.4329/wjr.v12.i8.156
18. Bertolotto M, Quaia E, Galli G, Martinoli C, Locatelli M. Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Ultrasound*. 2000; 28(6): 267-276. doi: 10.1002/1097-0096(200007/08)28:6<267::aid-jcu1>3.0.co;2-p
19. Козлова Е.Ю. *Особенности структурно-функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением*: дис. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2018.

20. Борсуков А.В., Бекезин В.В., Козлова Е.Ю. Стандартизация качественной оценки доплерографии почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015; 14(2): 34-37.

21. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med*. 2018; 39(2): e2-e44. doi: 10.1055/a-0586-1107

22. Emanuel AE, Meijer RI, van Poelgeest E, Spoor P, Serné EH, Eringa EC. Contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue perfusion in humans. *Microcirculation*. 2020; 27(1): e12588. doi: 10.1111/micc.12588

23. Bertolotto M, Catalano O. Contrast-enhanced ultrasound: Past, present, and future. *Ultrasound Clinics*. 2009; 4(3): 339-367. doi: 10.1016/j.cult.2009.10.011

24. Борсуков А.В., Горбатенко О.А., Вендиктова Д.Ю., Пулатова И.З. Препарат для контрастно усиленного ультразвукового исследования: новое направление в ранней диагностике ангионеврозы у пациентов с СД второго типа на фоне неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский алфавит*. 2020; (30): 37-41. doi: 10/33667/2078-5631-2020-30-37-41

REFERENCES

1. *Diabetes management guide based on the Diabetes Atlas of the International Diabetes Federation, 9th ed.* 2019. URL: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191217_165723_2019_IDF_Advocacy_Guide_RU.pdf. (In Russ.)

2. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. *Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus; 9th issue*. Moscow; 2019. doi: 10.14341/DM22151. (In Russ.)

3. KDIGO guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2011; 15(1): 88-95. doi: 10.24884/1561-6274-2011-15-1-87-95. (In Russ.)

4. Gromov AI. Diagnostic efficiency of new methods of ultrasound examination in urology. *Radiology – Practice*. 2012; (2): 45-52. (In Russ.)

5. Sheyman D.A. *Kidney pathophysiology*. Moscow: BINOM; 2019. (In Russ.)

6. Sit D, Kadiroglu AK, Kayabasi H, Yilmaz ME. The prevalence of insulin resistance in nondiabetic nonobese patients with chronic kidney disease. *Adv Ther*. 2006; 23(6): 988-998. doi: 10.1007/BF02850219

7. Sencha AN, Mogutov MS, Patrunev YuN, Penyaeva EI, Kashmanova AV, Sencha EA. *Ultrasound examination using contrast agents*. Moscow: Vidar-M; 2015. (In Russ.)

8. Weskott HP. *Contrast-enhanced ultrasound*; 1st ed. Bremen: UNI-MED; 2011.

9. Soloviev YaA, Mitina LA, Mitkova MD. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of malignant and benign renal tumors. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2018; (4): 46-64. (In Russ.)

10. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2166-2171. doi: 10.2215/CJN.05050610

11. Zubarev AV, Fedorova AA, Chernyshev VV, Varlamov GV, Sokolova NA, Fedorova NA. Using contrast agents in the clinic and the prospects for synchronizing ultrasound, CT and MRI images

(own experience and literature review). *Medical Visualization*. 2015; (1): 94-114. (In Russ.)

12. Tikhankova AV, Borsukov AV, Bueverov AO, Ivanov VV. An improved technique of contrast-enhanced ultrasound examination for chronic viral hepatitis. *Journal of Clinical Practice*. 2019; 10(1): 4-9. doi: 10.17816/clinpract1014-9. (In Russ.)

13. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med*. 2013; 34(1): 11-29. doi: 10.1055/s-0032-1325499

14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431

15. Westwood M, Joore M, Grutters J, Redekop K, Armstrong N, Lee K, et al. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2013; 17(16): 1-243. doi: 10.3310/hta17160

16. Askerova NN, Karmazanovsky GG. Contrast image enhancement with SONOVUE: Ways to improve ultrasound diagnostics of focal pathology of the abdominal and retroperitoneal organs. *Medical Visualization*. 2015; (1): 115-125. (In Russ.)

17. Como G, Da Re J, Adani GL, Zuiani C, Girometti R. Role for contrast-enhanced ultrasound in assessing complications after kidney transplant. *World J Radiol*. 2020; 12(8): 156-171. doi: 10.4329/wjr.v12.i8.156

18. Bertolotto M, Quaia E, Galli G, Martinoli C, Locatelli M. Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Ultrasound*. 2000; 28(6): 267-276. doi: 10.1002/1097-0096(200007/08)28:6<267::aid-jcu1>3.0.co;2-p

19. Kozlova EYu. *Features of the structural and functional state of the kidneys in adolescents with obesity*: Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Smolensk; 2018. (In Russ.)

20. Borsukov AV, Bekezin VV, Kozlova EYu. Standardization of the qualitative assessment of renal Doppler ultrasonography in obese children with metabolic syndrome. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2015; 14(2): 34-37. (In Russ.)

21. Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, Gilja OH, Saftoiu A, Bartels E, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in non-hepatic applications: update 2017 (long version). *Ultraschall Med*. 2018; 39(2): e2-e44. doi: 10.1055/a-0586-1107

22. Emanuel AE, Meijer RI, van Poelgeest E, Spoor P, Serné EH, Eringa EC. Contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue perfusion in humans. *Microcirculation*. 2020; 27(1): e12588. doi: 10.1111/micc.12588

23. Bertolotto M, Catalano O. Contrast-enhanced ultrasound: Past, present, and future. *Ultrasound Clinics*. 2009; 4(3): 339-367. doi: 10.1016/j.cult.2009.10.011

24. Borsukov AV, Gorbatenko OA, Venidiktova DY, Pulatova IZ. A drug for contrast-enhanced ultrasound examination: A new direction in the early diagnosis of angioneurosis in patients with type 2 diabetes on the background of non-alcoholic fatty liver disease. *Medical Alphabet*. 2020; (30): 37-41. doi: 10/33667/2078-5631-2020-30-37-41. (In Russ.)

Сведения об авторах

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bor55@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Горбатенко Ольга Александровна – аспирант, Проблемная научно-исследовательская лаборатория «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: o.gorbatenkon@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8820-7713>

Information about the authors

Alexey V. Borsukov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head, Fundamental Research Laboratory “Diagnostic Researches and Minimally Invasive Technologies”, Smolensk State Medical University, e-mail: bor55@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4047-7252>

Olga A. Gorbatenko – Postgraduate, Fundamental Research Laboratory “Diagnostic Researches and Minimally Invasive Technologies”, Smolensk State Medical University, e-mail: o.gorbatenkon@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8820-7713>

Статья получена: 04.10.2020. Статья принята: 09.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 04.10.2020. Accepted: 09.02.2021. Published: 26.02.2021.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.4

Случай успешного лечения грамотрицательного сепсиса, возникшего на фоне токсической миелосупрессии, у пациентки с ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомой

Мориков Д.Д.^{1,2,3}, Карташова В.В.¹, Демченкова М.В.¹, Хороших А.Л.¹

¹ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Россия); ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Мориков Дмитрий Дмитриевич, e-mail: mdd71@mail.ru

Резюме

Представлен клинический случай успешного лечения грамотрицательного сепсиса у пациентки с ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомой. Пациентка поступила в отделение реанимации в крайне тяжёлом состоянии после третьего курса полихимиотерапии по схеме ICE. Тяжесть состояния была обусловлена нозокомиальной пневмонией, септическим шоком, полиорганной недостаточностью, иммуносупрессией на фоне полихимиотерапии и ВИЧ-инфекции, отсутствием специфического лечения ВИЧ-инфекции. Несмотря на отсутствие положительной гемокультуры на протяжении всего периода лечения, диагноз сепсиса не вызывал сомнений и по критериям Международной согласительной конференции по сепсису 2001 г., и третьего определения международных консенсусов для сепсиса и септического шока (Sepsis-3), опубликованному позже. Причиной септического состояния являлось комбинированное воздействие бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*) и грибов (*Candida albicans*, *Candida krusei*) на фоне персистирующей ВИЧ-инфекции. Пневмония у пациентки носила деструктивный характер и дважды отягощалась спонтанными пневмотораксами. В отделении проводилась интенсивная терапия, включающая искусственную вентиляцию лёгких, антибиотикотерапию, заместительную почечную терапию, гепато- и гастропротекцию, гемопоэзстимуляцию, иммунокоррекцию, ежедневную гемотрансфузию с заместительной целью. На начальном этапе интенсивная терапия привела к положительной динамике. Уменьшилась выраженность системного воспалительного ответа, наблюдался регресс острой дыхательной недостаточности, улучшилась рентгенологическая картина, стабилизировались лабораторные показатели. Несмотря на дальнейшее проведение интенсивной терапии в прежнем объёме, на 19-е сутки отмечалась резко отрицательная динамика, приведшая к повторному переводу больной на искусственную вентиляцию лёгких. Смена антибиотиков и проведение специфического лечения ВИЧ-инфекции привели к выздоровлению пациентки. В дальнейшем химиотерапия не проводилась. Пациентка находится в ремиссии заболевания более шести лет.

Ключевые слова: ВИЧ-ассоциированная неходжкинская лимфома, септический шок, нозокомиальная пневмония, миелосупрессия, заместительная почечная терапия

Для цитирования: Мориков Д.Д., Карташова В.В., Демченкова М.В., Хороших А.Л. Случай успешного лечения грамотрицательного сепсиса, возникшего на фоне токсической миелосупрессии, у пациентки с ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомой. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 26-32. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.4.

A Case of Successful Treatment of Gram-Negative Sepsis Associated with Toxic Myelosuppression in a Patient with HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma

Morikov D.D.^{1,2,3}, Kartashova V.V.¹, Demchenkova M.V.¹, Khoroshikh A.L.¹

¹Irkutsk Regional Cancer Center (Frunze str. 32, Irkutsk 664035, Russian Federation); ²Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyny 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ³Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Dmitry D. Morikov, e-mail: mdd71@mail.ru

Abstract

This article presents a clinical case of successful treatment of gram-negative sepsis in a patient with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. The patient was admitted to the intensive care unit in critical condition after the third course

of polychemotherapy according to the ICE scheme. The severity of the condition was due to nosocomial pneumonia, septic shock, multiple organ failure, immunosuppression against the background of PCT and HIV infection, and the lack of specific treatment for HIV infection. Despite the absence of a positive blood culture throughout the entire treatment period, the diagnosis of sepsis was not in doubt, according to the criteria of the 2001 International Consensus Conference on Sepsis. The cause of the septic state was the combined effect of bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*) and fungi (*Candida albicans*, *Candida krusei*) against the background of persistent HIV infection. The patient's pneumonia was destructive and was twice aggravated by spontaneous pneumothorax. At the initial stage, intensive therapy led to positive dynamics. The severity of the systemic inflammatory response decreased, the acute respiratory insufficiency regressed, the X-ray pattern improved, and laboratory parameters stabilized. Despite the continued intensive therapy in the former volume on day 19, a sharply negative dynamics was noted, which led to a re-transfer of the patient to artificial ventilation of the lungs. The replacement of antibiotics and the specific treatment of HIV infection led to the patient's recovery. In the future, chemotherapy was not carried out. Remission of the disease lasts six years.

Key words: HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma, septic shock, nosocomial pneumonia, myelosuppression, renal replacement therapy

For citation: Morikov D.D., Kartashova V.V., Demchenkova M.V., Khoroshikh A.L. A Case of Successful Treatment of Gram-Negative Sepsis Associated with Toxic Myelosuppression in a Patient with HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 26-32. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.4.

Одной из наиболее распространённых причин госпитальной смертности в отделениях интенсивной терапии является сепсис, развивающийся у пациентов в критических состояниях [1]. Смертность при сепсисе составляет 20 %, при септическом шоке – более 60 % [2]. Каждую минуту в мире от сепсиса погибает 14 человек, а ежегодная летальность больше, чем от рака простаты, молочной железы и ВИЧ-инфекции, вместе взятых [3]. Нередко причиной сепсиса является одновременное воздействие на организм пациента нескольких возбудителей – бактерий, грибов и вирусов [4].

Инфекционно-септические осложнения у гематологических пациентов являются основной причиной перевода их в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) и занимают четвёртое место среди причин смертности у данной группы [5]. Пневмония оказалась наиболее частой причиной острой дыхательной недостаточности, возникающей при проведении химиотерапии у больных лимфомами, при этом септический шок возникал в 27 % случаев [6]. Смертность при проведении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) у пациентов с заболеваниями системы крови достигает 72 % [6]. Исход критического состояния зависит в первую очередь от выраженности органной дисфункции и эффективности комплекса интенсивной терапии, а не от течения злокачественного заболевания [7].

Наличие у пациента таких отягощающих факторов, как ВИЧ-инфекция, панцитопения тяжёлой степени, гематологическое заболевание, двусторонняя полисегментарная грамотрицательная пневмония, септический шок, сводят практически к нулю возможность выздоровления. Именно такой эксклюзивный случай мы и хотели представить вниманию читателя.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 1983 г. р., с 2000 г. состоит на учёте по поводу ВИЧ-инфекции в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», специфическое лечение не получала. В 2008 г. родила неинфицированного ребёнка от ВИЧ-инфицированного супруга. В ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска (ИООД) наблюдалась с декабря 2013 г. с диагнозом: В21 Ассоциированная неходжкинская лимфома с поражением нижней челюсти слева, левой гайморовой пазухи, орбиты левого глаза, подчелюстного лимфоузла слева, желудка, 4-я стадия,

4-я клиническая группа. Диагноз поставлен по данным гистологического исследования. Заключение иммунофенотипирования № 2488/13: морфологическое строение и иммунофенотип соответствует диагнозу беркиттоподобной лимфомы.

С декабря 2013 г. по март 2014 г. в отделении химиотерапии № 4 ИООД получила три курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме ICE, дозы препаратов рассчитаны на рост 167 см, вес 71 кг, $S = 1,81 \text{ м}^2$ (ифосфамид 3240 мг, месна 3300 мг, эпозид 144 мг, цисплатин 35 мг) ежедневно в течение трёх суток. Введение химиопрепаратов переносила с лейкопенией 4-й степени, анемией 2-й степени, тромбоцитопенией 3-й степени по NCI-CTC v. 3.0 (Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute, 2005 г.).

Поступила в отделение ОАиР № 4 ИООД 06.03.2014 (1-е сутки) после 3-го курса ПХТ в крайне тяжёлом состоянии, обусловленном полиорганной дисфункцией на фоне нозокомиальной пневмонии, фебрильной нейтропении.

Жалобы при поступлении в ОАиР: выраженная общая слабость, одышка в покое, фебрильная лихорадка с ознобом. ECOG – 4, по Apache II – 23 балла, по SOFA – 10 баллов.

Объективно: уровень сознания – умеренное оглушение, по шкале FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) – 15 баллов. Неврологический статус без особенностей. Вынужденное положение сидя. Температура тела – 38,8 °С. В связи с декомпенсацией дыхательной недостаточности (тахипноэ (ЧДД – 35–40/мин), SpO_2 – 65–70 %) выполнена интубация трахеи с переводом на ИВЛ аппаратом Dräger Evita XL в режиме ВІРАР с параметрами: FiO_2 – 60 %, РЕЕР – 15 см H_2O , Pinsp – 30 см H_2O , f – 14 в минуту, обеспечивающими нормовентиляцию по данным КОС артериальной крови. Аускультативно дыхание жёсткое, ослаблено в задних отделах с обеих сторон, влажные разнокалиберные хрипы, крепитации по всем лёгочным полям. В связи с нестабильной гемодинамикой (АД – 72/30 мм рт. ст., ЧСС – 143 уд./мин) потребовалось проведение инфузии 0,2%-го раствора норадреналина – 0,7 мкг/кг/мин, достаточной для поддержания адекватного среднего АД.

По данным обзорной рентгенограммы грудной клетки от 6.03.2014: двусторонняя полисегментарная пневмония (рис. 1). При проведении фибробронхоскопии отмечены признаки отёка лёгких, наличие бронхообструктивного синдрома.



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки от 03.03.2014
Fig. 1. Plain chest X-ray dated 03.06.2014

В первые сутки пребывания в ОАиР у пациентки отмечалась гипертермия до фебрильных цифр, панцитопения (WBC – $0,1 \times 10^9/\text{л}$; HGB – 83 г/л; RBC – $2,73 \times 10^{12}/\text{л}$; PLT – $22 \times 10^9/\text{л}$), повышение С-реактивного белка до 124,5 мг/л, положительный прокальцитониновый тест (полуколичественный – более 10), олигоанурия с ростом азотемии, кандидозный стоматит.

С начала введения ПХТ (25.02.2014) получала цефтриаксон, меропенем, флуконазол. С первых суток в ОАиР осуществлена смена антибактериальной и антимикотической терапии: пиперациллин + тазобактам, цефтаролина фосамил, ко-тримоксазол. Антимикробное лечение назначено эмпирически с учётом внутригоспитальной флоры. Принимая во внимание агранулоцитоз, лихорадку, данные анамнеза о наличии резистентности к терапии антибиотиками и триазолами, флуконазол заменён на каспофунгин в дозе 70 мг в первый день и 50 мг в последующие дни внутривенно [8].

В комплексе интенсивной терапии с первых дней пребывания в ОАиР начата процедура экстракорпоральной гемокоррекции – продлённая вено-венозная гемофильтрация (CVVH) с целью удаления провоспалительных цитокинов, восстановления иммунного гомеостаза и замещения функций поражённых органов и систем на гемопроцессоре «Aquarius» (Nikkiso, Япония), гемофильтр «Aquatax HF 19». В первые 8–10 часов проводилась высокообъёмная CVVH с целью удаления провоспалительных цитокинов, с дозой замещения 80–90 мл/кг/час, со снижением до 35 мл/кг/час по мере стабилизации гемодинамики. Длительность процедуры составила в общей сложности 111 часов, трижды выполнялась замена магистрали Aqualine в связи с её тромбированием. Во время проведения сеанса CVVH дозы антибактериальных, противогрибковых и препаратов аминокислот увеличивались на 30 %, с учётом возможной элиминации через гемофильтр.

Помимо заместительной почечной терапии интенсивная терапия включала в себя гепатопротекторную (ремаксол, фосфоглив), гастропротекторную (омепразол), гемопоэстимулирующую (филграстим), иммунологическую (иммуноглобулин человека нормальный) терапию, ежедневные гемотрансфузии с заместительной целью. Питание осуществлялось комбинацией парентерального

компонента (СМОФ Кабивен центральный, дипептивен) и энтеральной смеси (Нутрикомп иммуно) в соответствии с энергетическими потребностями пациента.

В динамике пациентке проводился клинико-лабораторный скрининг, бактериологические исследования, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, санационные фибробронхоскопии. С целью лечения острого респираторного дистресс-синдрома осуществлялись повороты в прон-позицию, манёвры рекрутирования альвеол, ингаляции с муколитиками, массаж грудной клетки.

На четвертые сутки отмечена отрицательная динамика (фебрильная лихорадка, WBC – $0,9 \times 10^9/\text{л}$, рост СРБ до 239,7 мг/л, прокальцитонин (количественный) – 32, прогрессирование дыхательной недостаточности). При бактериологическом исследовании мазка из зева определялась культура *Pseudomonas aeruginosa* 10^3 , *Candida albicans* 10^3 . Осуществлена замена пиперациллин + тазобактама на дорипенем, продолжилось лечение ко-тримоксазолом, каспофунгином, цефтаролин фосамилом.

На пятые сутки от поступления в ОАиР у пациентки на фоне ежедневного введения филграстима восстановились показатели лейкоцитарной формулы (WBC – $4,6 \times 10^9/\text{л}$), с последующим увеличением лейкоцитов до 17-го дня лечения.

На восьмые сутки при бактериологическом исследовании аспирата из трахеобронхиального дерева (ТБД) определяется рост культуры *Pseudomonas aeruginosa* 10^3 , назначены ингаляции с Полимиксином Е, отменен цефтаролина фосамил. В гемокультуре рост возбудителя не обнаружен.

Через 11 дней проводимой терапии на фоне положительной динамики, по данным рентгенографии органов грудной клетки и показателям газов крови, после дыхательных тренировок и поэтапного отлучения от аппарата ИВЛ, пациентка начала дышать без поддержки респиратора. Экстубирована.

На двенадцатые сутки у пациентки развился спонтанный пневмоторакс слева с коллапированием лёгкого на фоне деструктивной пневмонии. Выполнено дренирование левой плевральной полости по Бюлау, получен сброс воздуха, серозное отделяемое с белыми хлопьями в большом количестве. Состояние расценено как пиопневмоторакс в исходе деструктивной пневмонии. На мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки получена картина полисегментарной двухсторонней плевропневмонии в стадии неполного разрешения.

На четырнадцатые сутки в связи с распространением грибковой инфекции (рост культуры *Candida krusei* 10^4 в моче и аспирате из ТБД) осуществлена замена каспофунгина на амфотерицин В. Сохранялся рост *Pseudomonas aeruginosa* 10^5 в смывах из просвета бронхов.

На девятнадцатые сутки, учитывая отсутствие сброса воздуха по дренажу и достижение аэростаза по рентгенологической картине (на контрольной рентгенограмме органов грудной клетки в плевральных полостях воздуха не определяется) в течение 3 дней, дренаж по Бюлау слева был удалён.

Спустя 16 часов у пациентки развилась резко отрицательная динамика после натуживания при акте дефекации. При осмотре отмечалось психоэмоциональное возбуждение, цианоз верхней половины туловища. При аускультации

ции лёгких дыхание было равномерно ослаблено слева, ЧДД – 40/мин; АД – 70/50 мм рт. ст., ЧСС – 130–135 уд./мин, SpO₂ – 60–64 %. Выполнена интубация трахеи, начата протективная ИВЛ. Заподозрена тромбоэмболия лёгочной артерии. Проведена компьютерная томография: пневмоторакс слева со смещением средостения вправо, отрицательная динамика по пневмонии, данных за ТЭЛА нет (рис. 2). Произведено дренирование левой плевральной полости Бюлау. Назначен гидроксиметилхиноксалиндиоксид (диоксидин) в дозе 300 мг × 3 раза в сутки внутривенно.



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 25.03.2014

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the chest organs dated 25.03.2014

На двадцать первые сутки в связи с продолжающимся ростом *Candida krusei* 10⁵ из аспирата из ТБД, устойчивой к противогрибковым препаратам группы полиенов, эхинокандинов, проводилась смена антимикотиков на производные триазола (вориконазол).

На двадцать вторые сутки выполнена иммунограмма: CD3⁺CD4⁺ – 6,46 % (22,44), CD3⁺CD8⁺ – 95,08 % (330,12), проведена консультация врача-инфекциониста, назначено специфическое лечение: энфувиртид, ставудин, ламивудин, ралтегравир.

На двадцать третьи сутки в связи с прогнозируемой длительной ИВЛ, с целью уменьшения мёртвого пространства, пациентке выполнена чрескожная трахеостомия трубкой типа Portex.

На двадцать шестые сутки в бактериологическом исследовании крови, мочи, аспирата из ТБД роста культуры не наблюдается. На МСКТ органов грудной клетки отмечается некоторая положительная динамика за счёт уменьшения степени интенсивности инфильтрации паренхимы лёгких.

С 29-х суток после дыхательных тренировок и поэтапного отлучения от аппарата ИВЛ пациентка начала дышать без поддержки респиратора через трахеостому, в дальнейшем ИВЛ не проводилась. На тридцать вторые сутки пациентка переведена в онкологическое отделение № 11 ИООД в стабильном состоянии, деканюлирована.

Адекватность лечения контролировалась по динамике доступных маркёров воспаления. Два раза в сутки анализировался С-реактивный белок и уровень лейко-

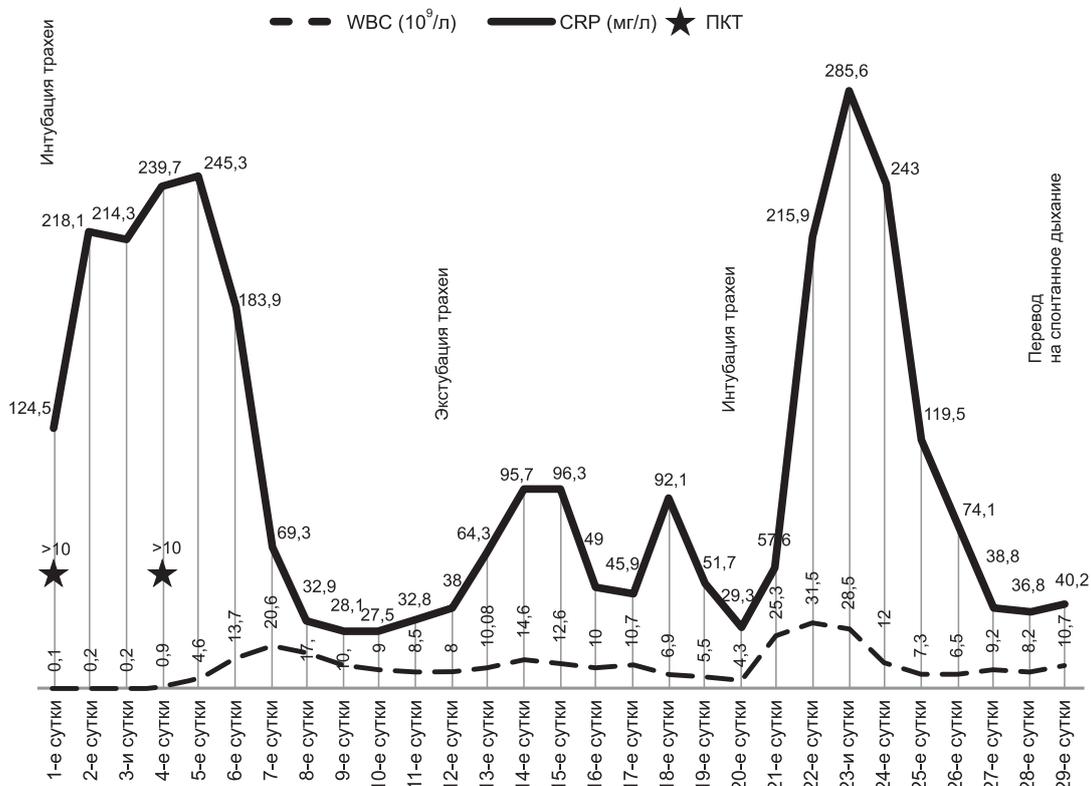


Рис. 3. Динамика показателей системной воспалительной реакции: WBC – уровень лейкоцитов в крови (10⁹/л); CRP – С-реактивный белок (мг/л); ПКТ – прокальцитонин (нг/мл)

Fig. 3. Dynamics of indicators of systemic inflammatory response: WBC – white blood cells (10⁹/L); CRP – C-reactive protein (mg/L); PCT – procalcitonin test (ng/mL)

цитов. Дважды за период лечения выполнялся полуколичественный прокальцитониновый тест.

Динамика показателей системной воспалительной реакции представлена на рисунке 3.

За время нахождения пациентки в палате реанимации было проанализировано 58 бактериологических исследований из шести различных локусов. В 24 (41,3 %) посевах результаты были отрицательные, что связано с проводимым антибактериальным лечением.

В 34 (58,7 %) исследованиях, давших положительный результат, в 25 (74%) подтверждено наличие *Pseudomonas aeruginosa*, в 7 (22 %) – *Candida albicans*, и в 22 (67 %) более поздних результатах выявлена *Candida krusei*. Часть бактериологических исследований пациентки М. за время нахождения в отделении интенсивной терапии представлены в таблице 1.

Отмечался рост резистентности синегнойной палочки, обнаруженной в плевральной жидкости, отделяемом

Результаты бактериологических исследований пациентки М.

Таблица 1

The results of bacteriological studies of patient M.

Table 1

Место забора материала	Выделенный микроорганизм	Дата забора материала	Чувствительность к антибиотикам
Отделяемое из зева	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ³	06.03.2014	S: цефтазидим, имипенем, тобрамицин, амикацин, гентамицин, колистин, цiproфлоксацин, цефепим, меропенем R: ампициллина сульбактам
Отделяемое из зева	<i>Candida albicans</i> 10 ³	06.03.2014	
Кровь из периферической вены	–	06.03.2014	
Моча	–	06.03.2014	
Аспират из ТБД	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁴	11.03.2014	S: цефтазидим, имипенем, тобрамицин, амикацин, гентамицин, колистин, цiproфлоксацин, цефепим, меропенем R: ампициллина сульбактам
Кровь из периферической вены	–	11.03.2014	
Моча	–	11.03.2014	
Кровь из периферической вены	–	12.03.2014	
Кровь из периферической вены	–	19.03.2014	
Моча	<i>Candida krusei</i> 10 ⁴	19.03.2014	
Аспират из ТБД	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ³	19.03.2014	S: цефтазидим, тобрамицин, амикацин, гентамицин, колистин, цiproфлоксацин, цефепим, меропенем I: имипенем R: ампициллина сульбактам
Аспират из ТБД	<i>Candida krusei</i> 10 ³	19.03.2014	
Аспират из ТБД	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁵	27.03.2014	S: цефтазидим, тобрамицин, амикацин, гентамицин, колистин, цiproфлоксацин, цефепим I: имипенем, меропенем R: ампициллина сульбактам
Плевральная жидкость	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁴	27.03.2014	S: цефтазидим, тобрамицин, амикацин, гентамицин, колистин, цiproфлоксацин, цефепим I: имипенем, меропенем R: ампициллина сульбактам
Раневое отделяемое	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶	27.03.2014	S: цефтазидим, тобрамицин, амикацин, гентамицин, колистин, цiproфлоксацин, цефепим I: имипенем, меропенем R: ампициллина сульбактам
Моча	–	27.03.2014	
Кровь из периферической вены	–	27.03.2014	
Моча	–	31.03.2014	
Кровь из периферической вены	–	31.03.2014	
Аспират из ТБД	–	31.03.2014	
Моча	–	31.03.2014	
Аспират из ТБД	–	31.03.2014	
Плевральная жидкость	–	31.03.2014	

Примечание. «–» – при микроскопическом исследовании микроорганизмов не обнаружено.

Таблица 2

Антибактериальная и антимикотическая терапия пациентки М.

Table 2

Antibacterial and antimycotic therapy of patient M.

Название препарата	Дата назначения препарата	Кратность, доза, путь введения	Дата отмены препарата	Количество дней
Пиперациллин + тазобактам	06.03.2014	4500 мг 3 раза в сутки в/в	08.03.2014	3 дня
Ко-тримоксазол	06.03.2014	480 мг внутрь 2 раза в сутки	26.03.2014	18 дней
Каспофунгин	06.03.2014	1-е введение – 70 мг в/в, далее по 50 мг в сутки	23.03.2014	19 дней
Цефтаролина фосамил	06.03.2014	600 мг в/в 2 раза в сутки	13.03.2014	8 дней
Дорипенем	09.03.2014	1000 мг в/в 3 раза в сутки	23.03.2014	15 дней
Полимиксин Е	13.03.2014	2 млн ингаляционно 2 раза в сутки	23.03.2014	11 дней
Амфотерицин В	19.03.2014	5 млн единиц в/в 1 раз в сутки	25.03.2014	7 дней
Вориконазол	26.03.2014	200 мг в/в 2 раза в сутки	05.05.2014	39 дней
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	27.03.2014	300 мг в/в 2 раза в сутки	13.04.2014	17 дней
Пиперациллин + тазобактам	28.03.2014	4500 мг в/в 4 раза в сутки	5.04.2014	9 дней
Ципрофлоксацин	28.03.2014	600 мг в/в 2 раза в сутки	23.04.2014	27 дней
Цефтазидим	6.04.2014.	2000 мг в/в 3 раза в сутки	23.04.2014	17 дней

из зева, аспирате из ТБД, появление в более поздних микробиологических исследованиях умеренной устойчивости к карбопенемам (имипенем, меропенем). И, несмотря на назначение препаратов строго в соответствии с чувствительностью к антимикробным препаратам и рекомендациями клинического фармаколога, применение их не всегда было корректным по дозам и срокам введения.

Полное описание антибактериального и антимикотического лечения представлены в таблице 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотелось бы отметить ключевые аспекты лечения пациентки М. Крайне тяжёлое состояние при поступлении в реанимационное отделение было обусловлено поздней нозокомиальной пневмонией, осложнённой развитием септического шока и полиорганной недостаточности. Дополнительными факторами тяжести состояния являлись применение антибактериальных и антимикотических препаратов в анамнезе, иммуносупрессия на фоне ПХТ и ВИЧ-инфекции, отсутствие специфического лечения ВИЧ-инфекции.

В первые часы проведения интенсивной терапии нами была выбрана тактика мультиорганной протекции, включающая высокообъёмную гемофильтрацию, искусственную вентиляцию лёгких в индивидуальном режиме, инотропную, гепатопротекторную, гастропротекторную, гемопоэзстимулирующую, иммунологическую терапию, что привело к стабилизации состояния пациентки.

Несмотря на отсутствие положительной гемокультуры на протяжении всего периода лечения, диагноз сепсиса не вызывал сомнений и по критериям Международной согласительной конференции по сепсису 2001 г. [9], и третьего определения международных консенсусов для сепсиса и септического шока (Sepsis-3), опубликованному позже [10]. Причиной септического состояния являлось комбинированное воздействие бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*) и грибов (*Candida albicans*, *Candida krusei*) на фоне персистирующей ВИЧ-инфекции.

Нозокомиальная пневмония имела деструктивный характер, дважды возникал спонтанный пневмоторакс с коллабированием лёгкого и развитием острой дыхательной недостаточности. В общей сложности пациентка провела 20 суток с респираторной поддержкой на фоне оротрахеальной интубации и в последующем трахеостомии. Дренаж в левой плевральной полости находился более 50 суток в связи с неубедительным аэрозастомом.

Немаловажную роль также сыграло, на наш взгляд, отсутствие своевременного проведения специфической терапии ВИЧ-инфекции. Антиретровирусные препараты должны были назначаться до проведения лечения лимфомы или в ближайшие недели после его начала [11]. В случае пациентки М. этиотропная терапия была назначена после проведения третьего курса химиотерапии и на 22-е сутки от развития нозокомиальной пневмонии.

Таким образом, нозокомиальная пневмония, осложнившаяся септическим шоком, на фоне токсической миелосупрессии у пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой является крайне грозной патологией, имеющей высокие показатели летальности. Представленный нами клинический пример в очередной раз доказывает, что своевременное и целенаправленное проведение этиотропной и патогенетической терапии может приводить к благоприятному исходу.

Лечение сепсиса у данной категории пациентов должно иметь мультидисциплинарный подход, включающий в себя совместную работу гематологов, реаниматологов, инфекционистов, клинических фармакологов.

Стоит отметить, что на момент подачи данного материала в редакцию пациентка находится в ремиссии по лимфоме и ВИЧ-инфекции, воспитывает двенадцатилетнего сына.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7): 1303-1310. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002
2. Окамура И., Томэ Р. Пресеписин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. *Лаборатория.* 2014; 1:9-10.
3. Карсанов А.М., Сажин В.П., Маскин С.С., Ремизов О.В., Коровин А.Я. *Сепсис.* Владикавказ: ИПЦ ИП Цопанова А.Ю.; 2017.
4. Рябухина Ю.Е., Демина Е.А., Ларионова В.Б. Проблема инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2008; 19(2): 50-61.
5. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Shulman LN, Krill E, Tarbell NJ, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am.* 1995; 1(1): 33-42.
6. Кесельман С.А. *Индукционная противоопухолевая химиотерапия при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами:* автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015.
7. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med.* 2000; 26(12): 1817-1823. doi: 10.1007/s001340051350
8. Климов Н.Н. (ред.) *Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации.* М.: Боргес; 2010.
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4): 530-538. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x
10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Rea D, Scherag A, Rubenfeld G, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 762-774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
11. *Российские клинические рекомендации по диагностике лечению лимфопролиферативных заболеваний.* М.: Медиа Медика; 2013.

REFERENCES

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001; 29(7): 1303-1310. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002
2. Okamura I, Tome R. Presepsin: A new biomarker for predicting and diagnosing sepsis. *Laboratoriya.* 2014; 1:9-10. (In Russ.)
3. Karsanov AM, Sazhin VP, Maskin SS, Remizov OV, Korovin AY. *Sepsis.* Vladikavkaz: CPI IP Tsopanova A.Yu.; 2017. (In Russ.)
4. Ryabukhina YuE, Demina EA, Larionova VB. The problem of infectious complications in patients with Hodgkin's lymphoma with unfavorable prognosis. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2008; 19(2): 50-61. (In Russ.)
5. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Shulman LN, Krill E, Tarbell NJ, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am.* 1995; 1(1): 33-42.
6. Keselman SA. *Induction anticancer chemotherapy for acute respiratory failure in patients with hematological malignancies:* Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Med.). Moscow; 2015. (In Russ.)
7. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med.* 2000; 26(12): 1817-1823. doi: 10.1007/s001340051350
8. Klimko NN (ed.). *Russian national guidelines Diagnosis and treatment of fungal infections in the intensive care unit.* Moscow: Borge; 2010. (In Russ.)
9. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4): 530-538. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x
10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Rea D, Scherag A, Rubenfeld G, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8): 762-774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
11. Poddubnaya IV, Savchenko VG (eds). *Russian clinical guidelines for the diagnosis of treatment of lymphoproliferative diseases.* Moscow: Media Medica; 2013. (In Russ.)

Сведения об авторах

Мориков Дмитрий Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Карташова Виктория Владимировна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реаниматологии № 4, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: viktorija3251@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-8858>

Демченкова Марина Викторовна – заведующая химиотерапевтическим отделением № 4-противоопухолевой лекарственной терапии с блоком трансплантации костного мозга, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: mdemchenkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6606-1154>

Хороших Алена Леонидовна – врач-онколог химиотерапевтического отделения № 4-противоопухолевой лекарственной терапии с блоком трансплантации костного мозга, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: vkchoroshikh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6902-3081>

Information about the authors

Dmitry D. Morikov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Anaesthesiology and Reanimatology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Intensive Care Unit N 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: mdd71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7814-511X>

Victoria V. Kartashova – Anesthesiologist-resuscitator of the Intensive Care Unit N 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: viktorija3251@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9431-8858>

Marina V. Demchenkova – Head of the Department of Chemotherapy N 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: mdemchenkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6606-1154>

Alena L. Khoroshikh – Oncologist of the chemotherapy department № 4, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: vkchoroshikh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6902-3081>

Статья получена: 13.09.2020. Статья принята: 13.01.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 13.09.2020. Accepted: 13.01.2021. Published: 26.02.2021.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.5

Вирусная нагрузка при COVID-19: недооценённый клинический и эпидемиологический маркер

Орлова Е.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Хромова П.А., Синьков В.В.,
Хаснатинов М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Орлова Елизавета Андреевна, e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

Резюме

Обоснование. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2, возбудителя новой коронавирусной инфекции, приобретает всё большее значение в клиническом и эпидемиологическом контекстах. Несмотря на это, существуют значительные ограничения во внедрении количественного измерения вирусной нагрузки в клиническую практику.

Цель данной работы заключалась в разработке подхода для количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 по значению пороговых циклов образца (Ct) относительно Ct внутреннего контрольного образца, получаемых в ходе рутинной лабораторной ПЦР-диагностики вируса, и в его использовании для мониторинга вирусной нагрузки среди первично выявленных пациентов из Иркутской области.

Материалы и методы. С использованием регрессионных моделей на основе метода наименьших квадратов разработан подход для определения количества копий РНК SARS-CoV-2 в 1 мл носоглоточного секрета. Проведён мониторинг вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в образцах носоглотки и зева, полученных от 1370 пациентов из гг. Иркутск и Ангарск с первично диагностированным положительным ПЦР-результатом в период с 1 июля по 10 ноября 2020 г.

Результаты. Выявлено десятикратное увеличение среднемесячной вирусной нагрузки среди пациентов в сентябре-октябре 2020 г. Мы предполагаем, что изменение эпидемиологической модели распространения новой коронавирусной инфекции в этот период ассоциировано с повышением количества контактов в популяции, связанным с началом учебного года. Более высокая вирусная нагрузка наблюдается в группах риска по COVID-19 – среди медицинских работников и взрослых/пожилых пациентов.

Заключение. Разработка стандартизованного количественного определения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в мазке может служить прогностическим клиническим маркером и надёжным инструментом для совершенствования эпиднадзора за COVID-19 при использовании предложенного подхода по оценке средней вирусной нагрузки в географически ограниченной популяции.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вирусная нагрузка, количественная ПЦР, пороговое число циклов, Ct

Для цитирования: Орлова Е.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Хромова П.А., Синьков В.В., Хаснатинов М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Вирусная нагрузка при COVID-19: недооценённый клинический и эпидемиологический маркер. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 33-39. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5.

Viral Load in COVID-19: Underestimated Clinical and Epidemiological Marker

Orlova E.A., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Khromova P.A., Sinkov V.V.,
Khasnatinov M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Elizaveta A. Orlova, e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com

Abstract

Background. The viral load of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the causative agent of the new coronavirus infection, is becoming increasingly important in clinical and epidemiological contexts. Despite this, there are significant complexities in the implementation of viral load quantitative measurement into clinical practice due to the limited approaches to its assessment.

The aim of this work was to develop an approach for SARS-CoV-2 viral load analysis by the value of sample threshold cycles (Ct) relative to the Ct of the internal control sample obtained in routine PCR diagnostics of the COVID-19, and to use this approach for quantitative monitoring of viral load in patients with first positive SARS-CoV-2 test from the Irkutsk region.

Materials and methods. Using regression models based on the least squares method, an approach to determine the number of copies of SARS-CoV-2 RNA in 1 ml of nasopharyngeal secretion was developed. The viral load of SARS-CoV-2 was assessed in nasopharyngeal and pharyngeal samples obtained from 1370 patients from Irkutsk and Angarsk with primary diagnosed positive PCR result in the period from July 1 to November 10, 2020.

Results. A tenfold increase in the average monthly viral load among patients in September-October 2020 was revealed. We assume that the change in the epidemiological pattern of the spread of the new coronavirus infection during this period is associated with an increase in the number of contacts in the population due to the school year beginning. Higher viral loads are observed in populations at risk for COVID-19 – among healthcare workers and adults/elderly patients. **Conclusion.** The development of a standardized quantification of SARS-CoV-2 viral load in the nasopharyngeal samples can be a predictive clinical marker and a reliable tool for improving COVID-19 surveillance using the proposed approach to assess average viral load in a local population.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, viral load, qPCR, cycle threshold, Ct

For citation: Orlova E.A., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Khromova P.A., Sinkov V.V., Khasnatinov M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Viral Load in COVID-19: Underestimated Clinical and Epidemiological Marker. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 33-39. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.5.

ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) впервые был идентифицирован в городе Ухань, Китай, в конце 2019 г. [1], а заболевание, получившее название COVID-19, быстро превратилось в глобальную пандемию. Хотя к настоящему моменту COVID-19 затронул уже более 100 млн пациентов и привёл более чем к 2,2 млн смертельных исходов [2], в наших знаниях о патогенезе заболевания остаются большие пробелы. Было выяснено, что артериальная гипертония и сахарный диабет являются ключевыми предикторами тяжёлого течения заболевания, а более высокая смертность ассоциирована с пожилым возрастом [3], мужским полом [4], рядом сердечно-сосудистых заболеваний и ожирением [5, 6]. Остаётся неясной взаимосвязь между уровнями репликации возбудителя и тяжестью заболевания. При анализе вспышки SARS-CoV-1 вирусная нагрузка в носоглотке была связана с ухудшением тяжести заболевания и увеличением смертности [7, 8]. Однако также очевидно, что существуют значительные различия между вирусами SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, включая различия во времени выделения вируса [9, 10], его трансмиссивности [11], эпидемиологических [12] и клинических проявлениях [13]. Связь между вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 и риском прогрессирования заболевания остаётся в значительной степени неопределённой для COVID-19 [14]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, может ли уровень репликации вируса SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях или других отделах предсказать исход заболевания.

Определение количества копий вируса может также обеспечивать более надёжный эпидемиологический надзор за счёт оценки вирусной нагрузки в сообществе (Community Viral Load) – совокупности индивидуальных вирусных нагрузок людей, инфицированных в конкретной популяции. Этот показатель полезен как мера средней заразности и используется, например, при оценке распространённости ВИЧ-инфекции [15].

Однако несмотря на то, что вирусная нагрузка приобретает всё большее значение в качестве потенциального клинического и эпидемиологического маркера, текущие клинические рекомендации не предусматривают её количественного измерения при диагностике COVID-19. Стандартный молекулярный метод выявления SARS-CoV-2 – это полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени [16], которая предоставляет значение порогового цикла (Ct), обратное пропорциональное вирусной нагрузке. Измерение порогового цикла может служить косвенным методом определения количества копий вирусной РНК

в образце, однако значение Ct зависит от эффективности экстракции РНК и амплификации, что затрудняет интерпретацию результатов.

В рамках настоящего исследования мы предлагаем стандартизованный подход количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 по значению порогового цикла, получаемого в ходе рутинной лабораторной ПЦР-диагностики вируса, с коррекцией потерь при выделении тотальной РНК по Ct внутреннего контрольного образца (ВКО). Используя этот подход, мы провели мониторинг вирусной нагрузки в образцах носоглоточного секрета при исследовании инфицированных субъектов из Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (протокол № 4 от 16.11.2020).

Дизайн исследования

В работе использованы положительные ПЦР-результаты, полученные в рамках рутинных процедур обследования населения Иркутской области на поражённость вирусом SARS-CoV-2. В исследование вошли пациенты с первично диагностированным положительным результатом ПЦР-теста, пациенты с диагнозами COVID-19 или ОРВИ исключены из анализа. Количественную оценку вирусной нагрузки проводили, опираясь на результаты ПЦР-исследования 1265 носоглоточных мазков, полученных в период с 01.07.2020 по 10.11.2020 от жителей г. Иркутска, и 105 носоглоточных мазков, полученных в период с 01.07.2020 по 30.10.2020 от жителей г. Ангарска. Характеристика обследованных выборок представлена в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика обследованных выборок
Table 1
Characteristics of the examined samples

Показатель	Иркутск	Ангарск	Всего
N	1265	105	1370
Мужчины, % (N)	36,5 (462)	47,6 (50)	37,4 (512)
Женщины, % (N)	63,5 (803)	52,4 (55)	62,6 (858)
Средний возраст, лет	41,6 ± 16,9	27,1 ± 19,4	40,5 ± 17,5
Дети, % (N)	9,3 (118)	47,6 (50)	12,3 (168)
Взрослые (18–64 года), % (N)	81,6 (1032)	49,5 (52)	79,1 (1084)
Пожилые (65–88 лет), % (N)	9,1 (115)	2,9 (3)	8,6 (118)
Медработники, % (N)	27 (341)	18,1 (19)	26,3 (360)
Общее население, % (N)	73 (924)	81,9 (86)	73,7 (1010)

Выделение генетического материала из образцов проводили набором реагентов «РеалБест экстракция 100», ПЦР-исследования проводили набором реагентов «РеалБест PHK SARS-CoV-2» для выявления PHK коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе Real-time CFX96 Touch (BioRad) по протоколу производителя. Для стандартизации полученных результатов во всех случаях уровень пороговой флуоресценции для ВКО, положительного контрольного образца (ПКО) и исследуемых клинических образцов устанавливали на значение флуоресценции 1000.

Построение регрессионной модели

Для определения количества копий PHK SARS-CoV-2 в клинических образцах применяли регрессионный анализ на основе метода наименьших квадратов (МНК). Для оценки неизвестных параметров регрессионной модели использовали эмпирические данные, полученные при калибровке ВКО и ПКО.

Используя калибровочную кривую ВКО, описывающую зависимость Ct от серийного разведения ВКО (рис. 1), мы получили степенное уравнение регрессии и преобразовали его в формулу для оценки потерь генетического материала на этапе экстракции PHK (1).

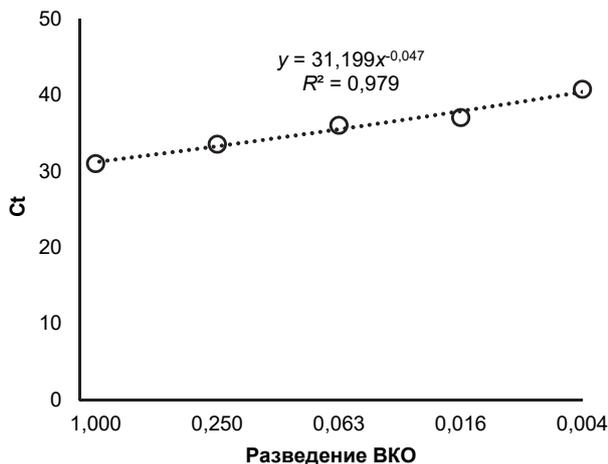


Рис. 1. Калибровочная кривая и эмпирическое уравнение регрессии, описывающее изменения Ct в зависимости от разведения ВКО. По оси абсцисс – логарифмическая шкала разведения ВКО, по оси ординат – значения Ct

Fig. 1. Calibration curve and empirical regression equation for changing the value of threshold cycle (Ct) depending on the internal control (IC) dilution. The abscissa shows the logarithmic scale of IC dilution, the ordinate – Ct values

$$\text{Разведение ВКО} = \frac{Ct^{-1/0,047}}{31,199} \quad (1)$$

Построив аналогичную калибровочную кривую для ПКО (рис. 2), мы получили степенное уравнение регрессии, описывающее зависимость Ct от разведения ПКО.

В качестве минимальной чувствительности теста принимали параметры, заявленные производителем (25 копий SARS-CoV-2 в ПЦР-пробе, что соответствует 1×10^3 копий/мл исходного образца). Пороговое значение Ct, при котором образец считается положительным, принимали равным 40, согласно инструкции. С учётом заявленной чувствительности теста для последующих вычислений мы принимали Ct = 40 соответствующим концентрации 1×10^3 копий в 1 мл раствора ПКО. С учё-

том этих данных с помощью эмпирического уравнения регрессии (см. рис. 2) были приведены в соответствие значения концентрации ПКО (копий/мл) со значениями его серийного разведения. Построив таким образом кривую зависимости Ct ПКО от количества копий/мл образца (рис. 3), мы получили степенное уравнение регрессии и, наконец, преобразовали его в формулу для оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в геном-эквивалентах на 1 мл носоглоточного секрета (2).

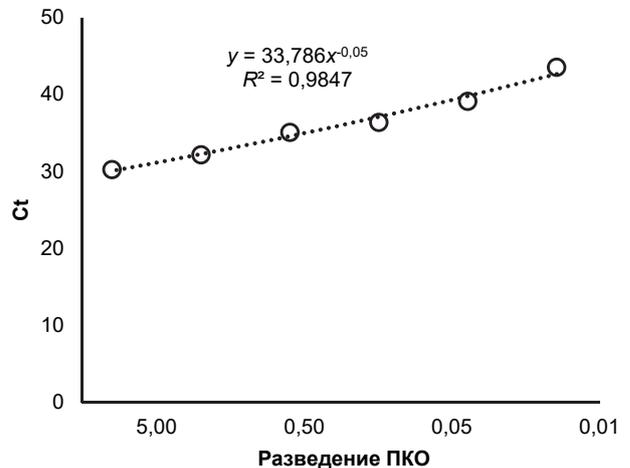


Рис. 2. Калибровочная кривая и эмпирическое уравнение регрессии, описывающее изменения Ct в зависимости от разведения ПКО. По оси абсцисс – логарифмическая шкала разведения ПКО, по оси ординат – значения Ct

Fig. 2. Calibration curve and empirical regression equation for changing the value of Ct depending on the positive control (PC) dilution. The abscissa shows the logarithmic scale of PC dilution, the ordinate – Ct values

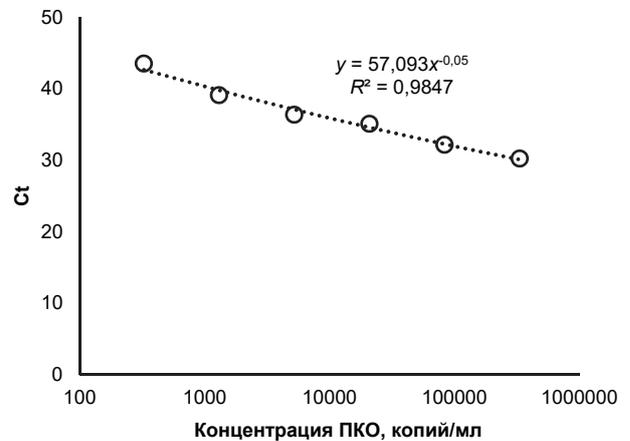


Рис. 3. Калибровочная кривая и эмпирическое уравнение регрессии, описывающее изменения Ct в зависимости от концентрации ПКО. По оси абсцисс – логарифмическая шкала концентрации ПКО (копий/мл), по оси ординат – значения Ct

Fig. 3. Calibration curve and empirical regression equation for changing the value of Ct depending on the PC concentration. The abscissa shows the logarithmic scale of PC concentration (copies/ml), the ordinate – Ct values

$$\text{Количество геном-эквивалентов в 1 мл образца} = \frac{Ct^{-1/0,05}}{57,093} \quad (2)$$

Статистический анализ

Значение вирусной нагрузки для клинических образцов выражали как десятичный логарифм от значения

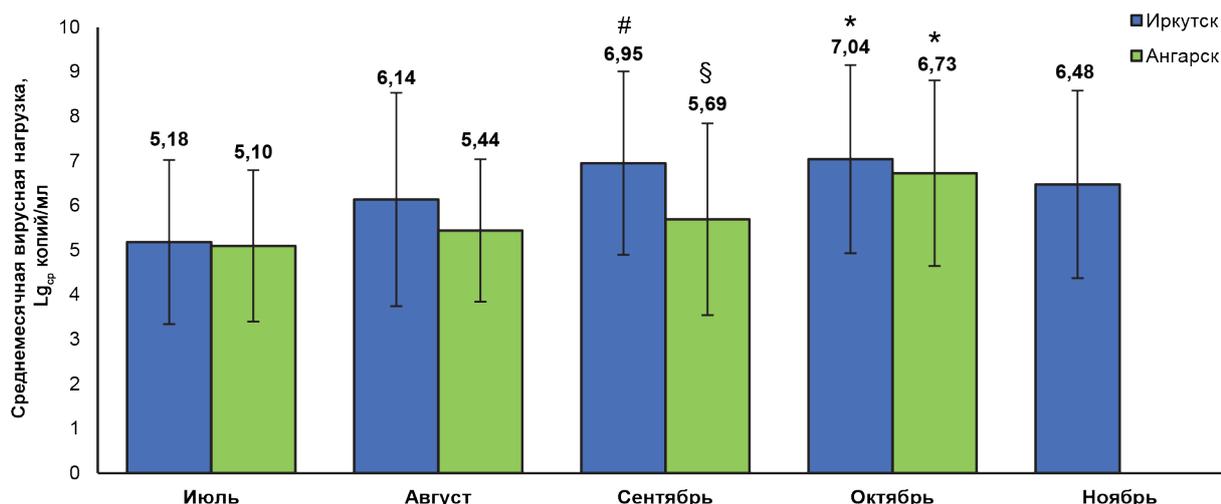


Рис. 4. Среднемесячная вирусная нагрузка среди пациентов из гг. Иркутск и Ангарск в июле-ноябре 2020 г. Здесь и далее по оси ординат – средние логарифмические значения нормализованного количества копий вируса в мл образца (Lg_{cp} копий/мл). Статистически значимые различия пиков среднемесячной вирусной нагрузки: * – в октябре от других месяцев; # – в июле-сентябре для г. Иркутска (P < 0,01); § – в сентябре между гг. Иркутск и Ангарск (P = 0,03)

Fig. 4. Average monthly viral load among patients from Irkutsk and Angarsk in July-November 2020. Hereinafter, the ordinate shows the mean logarithmic values of the normalized number of viral copies per ml of the sample (Lg_{cp} copies/ml). Statistically significant differences between the peaks of the average monthly viral load: * – in October and other months; # – in July-September in Irkutsk (P < 0.01); § – in September between Irkutsk and Angarsk (P = 0.032)

нормализованного по ВКО количества копий вируса в 1 мл образца. Статистическую значимость различий между выборками оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни с учётом нормальности выборок, определяемой по критерию Шапиро – Уилка. Построение регрессионных моделей проводили в пакете программ Microsoft Excel, версия 2101, статистические расчёты проведены с помощью Past3 и STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика средней вирусной нагрузки SARS-CoV-2

Мониторинг динамики средней вирусной нагрузки SARS-CoV-2 среди обследуемых популяций проводили по среднемесячному значению. На рисунке 4 представлена динамика средней вирусной нагрузки среди пациентов гг. Иркутск и Ангарск в течение изучаемого периода. В сентябре произошло почти десятикратное возрастание средней вирусной нагрузки среди пациентов г. Иркутска до значений $6,79 \times 10^9$ копий/мл, различия статистически значимы относительно результатов, полученных в июле (U = 1128; P << 0,01). Аналогичные тренды наблюдались в г. Ангарске, однако различия не достигли статистической значимости, что, наиболее вероятно, связано с существенно меньшим объёмом выборки. Максимум среднемесячной вирусной нагрузки, приходящийся в Иркутске на октябрь 2020 г., составил $1,17 \times 10^{10}$ копий/мл и статистически значимо отличался от других месяцев, кроме сентября (P < 0,01 для каждой сравниваемой выборки). Пик среднемесячной вирусной нагрузки в Ангарске ($1,36 \times 10^{10}$ копий/мл) также пришёлся на октябрь, однако статистически значимо отличался только от июля (U = 399; P << 0,01). Сравнение данных между городами показало, что наблюдаемые изменения среднемесячной вирусной нагрузки в целом синхронно происходили в двух географически ограниченных популяциях. Более низкие титры вируса

у пациентов из г. Ангарска выявлялись только в период сентября (U = 186; P = 0,032).

Анализ средней вирусной нагрузки в группах риска

Для анализа средней вирусной нагрузки среди контингентов, различных по восприимчивости к COVID-19, мы объединили данные о пациентах из двух городов для повышения репрезентативности выборки. Как и ожидалось, средняя вирусная нагрузка среди медработников с первично выявленным COVID-19 статистически значимо выше (U = 1,58E05; P = 0,0005), чем у остального обследованного населения (рис. 5). Среди медработников наблюдались одни из самых высоких титров вируса, выявляемых в данном исследовании, – до $5,33 \times 10^{11}$ копий/мл.

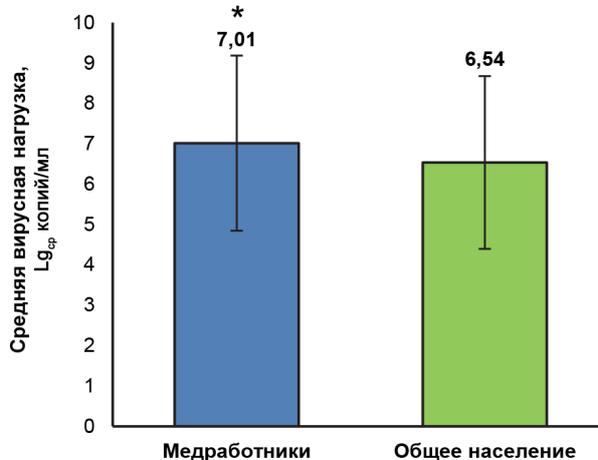


Рис. 5. Средняя вирусная нагрузка у медработников с первично выявленным COVID-19 выше, чем у остального обследованного населения (P = 0,0005)

Fig. 5. Average viral load among healthcare workers with primary diagnosed COVID-19 is higher in comparison with other population (P = 0.0005)

Средняя вирусная нагрузка у детей в 10 раз ниже ($U = 65933$; $P << 0,01$), чем у взрослых пациентов от 18 до 64 лет, и более чем в 10 раз ниже ($U = 6909,5$; $P << 0,01$) по сравнению с пожилыми пациентами от 65 до 88 лет (рис. 6). Наиболее высокий выявленный в данном исследовании уровень вирусной нагрузки ($2,13 \times 10^{12}$ копий/мл) наблюдался у пациентки 71 года.

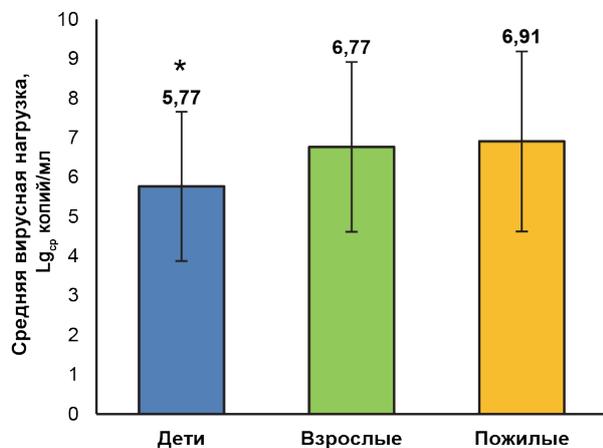


Рис. 6. Средняя вирусная нагрузка у детей в 10 раз ниже, чем у пациентов других возрастных групп ($P << 0,01$)

Fig. 6. Average viral load in children is 10 times lower than in patients of other age groups ($P << 0.01$)

Сравнение средней вирусной нагрузки по полам не выявило статистически значимых различий ($U = 2,12E05$; $P = 0,3$) между мужчинами и женщинами (рис. 7).

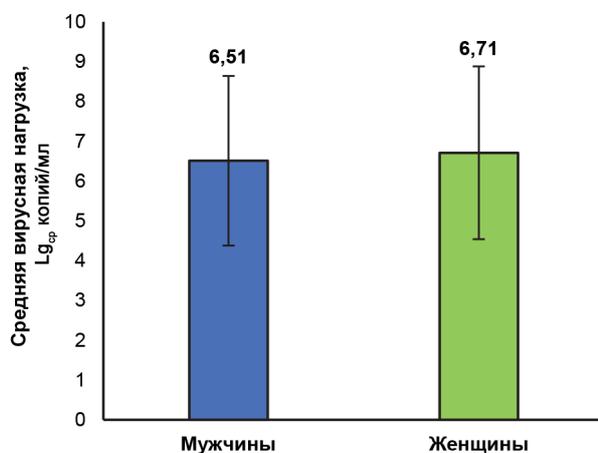


Рис. 7. Средняя вирусная нагрузка у мужчин и женщин

Fig. 7. Average viral load in men and women

ОБСУЖДЕНИЕ

Для диагностики COVID-19 достаточно качественных результатов ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2, но совокупность имеющихся данных указывает на то, что пороговое число циклов при ПЦР имеет связь с тяжестью заболевания и вероятностью передачи вируса [17], поэтому C_t приобретает всё большее значение в клиническом и эпидемиологическом контекстах. Фактические значения C_t , полученные в ходе рутинной диагностики SARS-CoV-2, могут быть преобразованы в вирусную нагрузку, а стандартизацию результатов можно проводить по C_t внутреннего контроля, предусмотренного в большинстве ПЦР-платформ.

Используя регрессионное моделирование на основе МНК, мы разработали подход для количественной оценки вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в носоглоточных мазках на основе значений C_t , измеренных при рутинном обследовании населения на поражённость вирусом. Поскольку экстракция РНК и эффективность ПЦР могут варьировать от партии к партии, мы внесли поправку, экстраполируя данные об изменении C_t ВКО, добавляемого по протоколу производителя к каждому клиническому образцу. Согласно проведённым расчётам, потеря половины генетического материала на этапе экстракции РНК приводит к разнице в 1 цикл при ПЦР-амплификации ВКО. Учитывая эти данные, мы нормировали полученные по формуле 2 (см. Материалы и методы) значения количества геном-эквивалентов вируса SARS-CoV-2 в 1 мл носоглоточного секрета каждого клинического образца. Данный подход доступен для диагностических лабораторий, выявляющих РНК SARS-CoV-2 тест-системами с внутренним контролем экстракции и амплификации нуклеиновых кислот. Расчёт коэффициентов регрессионных уравнений легко воспроизводим эмпирическим путём при построении калибровочных кривых серийных разведений ВКО и ПК. Применив описанный подход, мы провели мониторинг динамики средней вирусной нагрузки SARS-CoV-2 среди 1265 пациентов из г. Иркутска и 105 пациентов из г. Ангарска и сравнили уровни репликации вируса в группах риска по COVID-19 по половозрастному и профессиональному признакам.

Обнаруженный в настоящей работе феномен почти десятикратного возрастания вирусной нагрузки в двух городах Иркутской области свидетельствует, по всей видимости, об изменении в сентябре 2020 г. эпидемиологической модели распространения новой коронавирусной инфекции. С большой долей уверенности можно предполагать, что резкое повышение количества контактов в популяции, связанное с началом учебного года, привело к тому, что среднезаражающая доза SARS-CoV-2 выросла за счёт многократных контактов с инфицированными источниками. В свою очередь возрастание среднего титра вируса с миллиона копий в 1 мл до десятков миллионов неизбежно привело к дальнейшему росту средней вирусной нагрузки в последующие месяцы 2020 г.

Увеличение вирусной нагрузки в группах риска по COVID-19 является характерной чертой эпидемического процесса. Вероятно, множественные заражения от нескольких вирусовывделителей во время оказания помощи больным COVID-19 стали причиной высоких титров вируса среди медицинских работников, а высокая нагрузка SARS-CoV-2 у взрослых и пожилых пациентов отражает большую уязвимость этих групп.

Мы не обнаружили различий в средней вирусной нагрузке среди мужчин и женщин несмотря на то, что мужской пол является одним из факторов риска тяжёлого течения инфекции. Обнаруженный феномен, скорее, может быть связан с ограничением настоящего исследования анализом только пациентов с первично диагностированным положительным результатом ПЦР-теста, чем свидетельствовать против связи между уровнем репликации вируса у мужчин и тяжестью заболевания. Поскольку известно, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 меняется в течение инфекции [11], необходимы продолжительные клинические исследования уровня репликации вируса на разных этапах заболевания у обоих полов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка стандартизованного количественного определения вирусной нагрузки в мазке при COVID-19 может иметь как клиническое, так и эпидемиологическое значение при использовании предложенного нами подхода по оценке средней вирусной нагрузки в географически ограниченной популяции. Десятикратное увеличение среднемесячной вирусной нагрузки среди пациентов гг. Иркутск и Ангарск в сентябре-октябре 2020 г., вероятно, связано с множественным заражением от нескольких вирусовыделителей за счёт увеличения числа контактов в начале учебного года. Более высокая вирусная нагрузка наблюдается в группах риска по COVID-19 – среди медицинских работников и взрослых/пожилых пациентов.

Исследование проведено с использованием оборудования ЦКП «ПЦР-диагностика» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках НИР «Исследование особенностей эпидемического процесса социально значимых и возвращающихся инфекций в Северной Азии» (AAAA-A18-118051190033-0).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798): 265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
2. World Health Organization. *COVID-19 weekly epidemiological update* 22. 2021. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Peckham H, de Groot NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtea C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1-10. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6

5. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146(1): 110-118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
6. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
7. Cheng VCC, Hung IFN, Tang BSF, Chu CM, Wong MML, Chan KH, et al. Viral replication in the nasopharynx is associated with diarrhea in patients with severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(4): 467-475. doi: 10.1086/382681
8. Hung IFN, Cheng VCC, Wu AKL, Tang BSF, Chan KH, Chu CM, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(9): 1550-1557. doi: 10.3201/eid1009.040058
9. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(5): 565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1
10. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 799-806. doi: 10.1093/cid/ciaa351
11. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(5): 672-675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
12. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. 2020; 26(4): 506-510. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7
13. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
14. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 1-9. doi: 10.1038/s41467-020-19057-5
15. Das M, Chu PL, Santos GM, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PLoS One*. 2010; 5(6): e11068. doi: 10.1371/journal.pone.0011068
16. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: Current issues and challenges. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(6): e00512-e00520. doi: 10.1128/JCM.00512-20
17. Tom MR, Mina MJ. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2252-2254. doi: 10.1093/cid/ciaa619

Сведения об авторах

Орлова Елизавета Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Хромова Полина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Хаснатинов Максим Анатольевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iph@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Elizaveta A. Orlova – Junior Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Socially Significant Infections, Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Polina A. Khromova – Junior Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Vyacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemic and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Maksim A. Khasnatinov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Статья получена: 09.02.2021. Статья принята: 17.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 09.02.2021. Accepted: 17.02.2021. Published: 26.02.2021.

Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии

Бородулина Е.А.¹, Васнева Ж.П.², Вдоушкина Е.С.¹, Бородулин Б.Е.¹, Поваляева Л.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия); ² АО «Самарский диагностический центр» (443093, г. Самара, ул. Мяги, 7а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бородулина Елена Александровна, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Резюме

На фоне приоритетного внимания к пандемии COVID-19 встречаются и внебольничные пневмонии иного генеза. Выявление особенностей поражений лёгких при таких заболеваниях является актуальным в период распространения сезонных респираторных инфекций. Изучение динамики гематологических и гемостазиологических параметров крови у пациентов с пневмониями различного генеза в сравнительном аспекте представляет интерес в плане поиска предикторов прогноза развития заболеваний.

Цель. Сравнить особенности клинической симптоматики, гематологических и гемостазиологических показателей у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, и у пациентов с внебольничной пневмонией. **Материалы и методы.** Сформировано две группы: 1-я группа – 92 пациента с диагнозом «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19, средней тяжести», 2-я группа – 40 пациентов с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней тяжести» в рамках одномоментного (cross-sectional) исследования.

Результаты. Было выявлено, что группа пациентов с COVID-19 характеризовалась более старшим возрастом (69 лет vs 39,3 года), более низкой температурой тела при поступлении (37,5 °C vs 38,85 °C), меньшим процентом сниженной сатурации кислорода (менее 89 % в 5,4 % случаев vs 10 % случаев). В большинстве случаев средние значения ряда гематологических показателей у пациентов с COVID-19 не выходили за рамки референсных. Лейкопения (ниже 4×10^9 кл./л) и лимфопения (ниже $1,1 \times 10^9$ кл./л) наблюдались в 26 % и 38 % случаев соответственно, тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл./л) – в 12,2 %, гиперфибриногенемия (более 4 г/л) – в 65,3 % случаев. Выявлена прямая корреляционная связь уровней тромбоцитов с лейкоцитами ($R = 0,53$; $p < 0,001$) и лимфоцитами ($R = 0,29$; $p = 0,06$). По сравнению с пациентами 2-й группы, в среднем по группе пациентов с COVID-19 наблюдались значительно более низкие значения уровней лейкоцитов и лимфоцитов (в 2,5 раза каждый; $p < 0,001$) и повышенный уровень фибриногена (на 45 %; $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, выявлены особенности клинической симптоматики, гематологических и гемостазиологических показателей крови относительно внебольничной неспецифической пневмонии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, внебольничная пневмония, анализ крови

Для цитирования: Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 40-47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6.

Features of Hematological and Hemostasiological Parameters in Coronavirus Infection COVID-19 and Community-Acquired Pneumonia

Borodulina E.A.¹, Vasneva Zh.P.², Vdoushkina E.S.¹, Borodulin B.E.¹, Povalyaeva L.V.¹

¹ Samara State Medical University (Chapaevskaya str. 89, Samara 443099, Russian Federation);

² Samara Diagnostic Center (Myagi str. 7a, Samara 443093, Russian Federation)

Corresponding author: Elena A. Borodulina, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Abstract

Against the background of priority attention paid to the COVID-19 pandemic, there are also cases of community-acquired pneumonia of a different genesis. Identification of the features of lung lesions in such diseases is relevant during the spread of seasonal respiratory infections. The comparative study of the dynamics of hematological and hemostasiological parameters of blood in patients with pneumonia of various origins is of interest in terms of searching for predictors of the prognosis of the diseases development.

Aim. To compare the features of clinical symptoms, hematological and hemostasiological parameters in patients with pneumonia caused by COVID-19 and in patients with community-acquired pneumonia.

Materials and methods. During cross-sectional study two groups were formed: group 1 consisted of 92 patients diagnosed with moderate community-acquired pneumonia caused by COVID-19 infection; group 2 included 40 patients diagnosed with moderate community-acquired bilateral polysegmental pneumonia.

Results. It was found that patients with COVID-19 had an older age (69 vs 39.3 years), a lower body temperature at admission (37.5 vs 38.85 °C), a lower percentage of reduced oxygen saturation (less than 89 % in 5.4 % of cases vs 10 % of cases). In most cases, the average values of some hematological parameters in patients with COVID-19 did not go beyond the reference range. Leukopenia (below 4×10^9 cells/l) and lymphopenia (below 1.1×10^9 cells/l) were observed in 26 % and 38 % of cases respectively; thrombocytopenia (less than 100×10^9 cells/l) – in 12.2 % of cases; hyperfibrinogenemia (more than 4 g/l) – in 65.3 % of cases. A direct correlation was found between platelet levels and leukocytes ($R = 0.53$; $p < 0.001$) and lymphocytes ($R = 0.29$; $p = 0.06$). Compared with the patients of the group 2,

on average, patients with COVID-19 had significantly lower levels of leukocytes and lymphocytes (2.5 times each; $p < 0.001$) and an increased level of fibrinogen (by 45 %; $p < 0.001$).

Conclusion. In patients with pneumonia caused by COVID-19, we revealed the particular features of clinical symptoms, hematological and hemostasiological blood parameters compared to community-acquired nonspecific pneumonia.

Key words: coronavirus infection, pandemic, COVID-19, computed tomography, pneumonia, hemostasiological analysis

For citation: Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyayeva L.V. Features of Hematological and Hemostasiological Parameters in Coronavirus Infection COVID-19 and Community-Acquired Pneumonia. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 40-47. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.6.

Глобальное распространение новой коронавирусной инфекции с января 2020 года приковало к себе внимание всего мирового сообщества. ВОЗ объявила новое заболевание пандемией COVID-19, являющейся чрезвычайной ситуацией международного значения [1, 2, 3]. По официальным данным, в России первые случаи диагностирования коронавирусной инфекции появились с начала апреля 2020 года [4, 5, 6].

Анализ публикационной активности по данной тематике показал, что на время начала пандемии в России (13 апреля 2020 года) в ресурсах PubMed/Medline было опубликовано 3814 статей авторов из Китая и Европы, посвящённых исследованию пациентов с коронавирусной инфекцией [7, 8]. Результаты исследований китайских авторов в период начала пандемии – с конца 2019 года по март 2020 года – показали, что средний возраст пациентов составлял от 38 до 67 лет, мужчины поражались чаще; течение болезни было разной степени выраженности, тяжёлое течение отмечали от 14,1 % до 45,3 % [9, 10]. Отмечено наличие многочисленных микротромботических процессов в различных тканях организма, высокий риск развития ДВС-синдрома и, как следствие, более частое назначение искусственной вентиляции лёгких [3, 11, 12, 13].

Очевидно, что в основе микротромботических явлений при коронавирусной инфекции лежат нарушения в системе свёртывания крови, в том числе в тромбоцитарном звене пациентов. Принимая во внимание, что с возрастом уровень тромбоцитов у 35 % мужчин и 25 % женщин снижается, становится понятной большая удельная доля пожилых и мужчин с тромбоцитопенией среди пациентов с коронавирусной инфекцией. Кроме того, у пожилых людей, как мужчин, так и женщин, тромбоциты обладают большей склонностью к агрегации относительно молодых людей, что ещё более усиливается при патологических состояниях [14]. Кроме того, на функциональные и количественные характеристики тромбоцитов и их фракций могут влиять как внешние, так и внутренние факторы [15, 16, 17, 18].

Любая вирусная инфекция вызывает системный воспалительный ответ и нарушает баланс между прокоагуляционными и антикоагуляционными механизмами гемостаза. В результате исследований прошлых лет получены доказательства о вовлечённости множества факторов в этот процесс [19, 20, 21]. В процессе антигенного распознавания тромбоциты активируются и взаимодействуют с лейкоцитами с целью элиминации патогена путём активации лейкоцитов и формирования сгустка [22].

На основании результатов опубликованных работ китайских учёных наиболее актуальными в изучении данной инфекции признаются как гематологические (тромбоциты, лимфоциты, лейкоциты, нейтрофилы), так и гемостазиологические (протромбиновое время, фибриноген, уровень Д-димеров и др.) параметры. Кроме того, эпидемиологические и гематологические харак-

теристики при коронавирусной инфекции могут иметь особенности, зависящие как от профиля циркулирующих штаммов COVID-19, так и от региональных генетических и иммунологических характеристик популяции [8, 23].

В период приоритетного внимания к пандемии COVID-19 надо отметить, что, помимо «ковидной пневмонии», встречаются и внебольничные пневмонии иного генеза. В связи с этим дифференциальная диагностика пневмоний, особенно в период распространения сезонных респираторных инфекций, представляется особенно актуальной.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить особенности клинической симптоматики, гематологических и гемостазиологических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и пациентов с внебольничной неспецифической пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводили в городской больнице, имеющей два пульмонологических стационарных отделения. В период начала пандемии коронавирусной инфекции в регионе создано отделение для пациентов с диагнозами «новая коронавирусная инфекция (подтверждённая обнаружением ПЦР-РНК SARS-CoV-2 или высоковероятная)», «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19». Получено заключение локального этического комитета при ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 4» о соблюдении этических норм при проведении исследования (выписка № 2 из протокола № 3 от 28.01.2021)

Критериями включения в группы для проведения сравнительного анализа были: средняя степень тяжести процесса, поражение лёгких по данным КТ до 50 %, анализ на РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР. В исследование не включались пациенты с тяжёлой хронической сопутствующей патологией (онкология, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) и ВИЧ-инфекцией.

Сформировано две группы: 1-я группа (группа изучения) – 92 пациента с диагнозом «внебольничная пневмония, вызванная инфекцией COVID-19, средней тяжести», подтверждённая обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР; 2-я группа (группа сравнения) – 40 пациентов с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, с отрицательным анализом ПЦР на SARS-CoV-2».

У всех пациентов проводилось стандартное обследование в соответствии с существующими рекомендациями. Анализ показателей ОАК (содержание лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов) выполнялся с использованием гематологического анализатора Medonic 20. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли по методу Солли. В качестве интегральных

показателей ОАК высчитывали индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) и коэффициент (К), характеризующий отношение процентного содержания нейтрофилов к процентному содержанию лимфоцитов. Лабораторные показатели системы гемостаза (фибриноген по Клауссу, уровень протромбина по Квику (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО)) определяли с использованием коагулометра AutoClot (RAL, Испания).

Данные заносились в стандартизированную базу для сбора данных «Мониторинг госпитализированных пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19» (Свидетельство о государственной регистрации № 2020622119). У всех пациентов оценивалась степень поражения лёгочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ), сатурация кислорода периферической крови (SpO₂) измерялась с использованием напалечного пульсоксиметра (диапазон измерения SpO₂ 35–100 %, шаг 1 %). Оценка степени тяжести поражения лёгких проводилась по системе SMRT-CO [24].

Анализ показателей был проведён в рамках одномерного (cross-sectional) исследования. Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS 5.0 (SPSS Inc.). Расчёт размера выборки был произведён с использованием номограммы Альтмана. Соответствие нормальному закону распределения определяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В случае соответствия характера распределения нормальному использовали среднее арифметическое (X_{ср.}) и стандартное отклонение (SD). Уровень статистической значимости (p_{Стьюдент}) определяли по t-критерию Стьюдента. В случае отклонения распределения от нормального использовали медиану (Me), 25-й и 75-й квартили, для сравнения средних значений – ранговый критерий Манна – Уитни (p_{Манн – Уитни}).

Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе средний возраст обследуемых составил 69 ± 1,2 года, среди которых 35,9 % (n = 33) – женщины, 64,1 % (n = 59) – мужчины. В группе сравнения средний возраст обследуемых составил 39,3 ± 8,4 года, среди которых 32,5 % (n = 13) – женщины, 67,5 % (n = 27) – мужчины (p < 0,05). При поступлении температура тела в среднем по 1-й группе была 37,5 °С (выше 38 °С в 37 % случаев (n = 34)), в группе сравнения – 38,85 °С (выше 38 °С – в 42,5 % случаев (n = 17)).

По данным научных публикаций, по регионам Поволжья средний возраст заболевших COVID-19 составил 59–69 лет, удельная доля пациентов в возрасте от 45 до 65 лет достигала 45 %; статистически значимых отличий по полу и возрасту заболевших в разных регионах не выявлено [25, 26].

Всем пациентам проведена компьютерная томография (КТ) лёгких. По данным КТ двустороннее поражение лёгочной ткани в 1-й группе было обнаружено в 94,57 % (n = 87), во 2-й группе – в 90 % (n = 36) случаев. Выраженных отличий по объёму поражения не отмечено.

В 1-й группе при поступлении сатурация кислорода периферической крови менее 89 % отмечена в 5,43 % (n = 5), от 90 до 94 % – в 31,5 % (n = 29), 95–99 % – у 63,04 % (n = 58) случаев; во 2-й группе – в 10 % (n = 4), 32,5 % (n = 13) и 57,5 % (n = 23) случаев соответственно.

В течение первых суток поступления до начала антибактериальной терапии пациентам группы сравнения с отрицательным анализом на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (n = 40) проводился бактериологический анализ мокроты на выявление возбудителей в 87,5 % (n = 35) слу-

Таблица 1

Показатели ОАК и системы гемостаза пациентов с COVID-19 и группы сравнения

Table 1

Indicators of CBC and hemostasis system in patients with COVID-19 and in comparison group

Показатели	Пациенты с COVID-19 (n = 92)		Группа сравнения (n = 40)		P _{Стьюдент}	P _{Манн – Уитни}
	X _{ср.} ± SD [min–max]	Me [Q25–Q75]	X _{ср.} ± SD [min–max]	Me [Q25–Q75]		
Лейкоциты, × 10 ⁹ кл./л [4–9]	6,13 ± 3,46 [1,2–16,7]	5 [3,9–6,8]	15,4 ± 4 [8–25]	14,2 [12,8–18]	< 0,001	< 0,001
Лимфоциты, × 10 ⁹ кл./л [1,1–3,2]	1,34 ± 0,72 [0,2–4,16]	1,25 [0,8–1,8]	3,4 ± 1,8 [0,5–8,7]	3,65 [2,4–3,65]	< 0,001	< 0,001
ИСЛ, ед. [1,92–2]	2,96 ± 2,3 [0,61 - 19]	2,26 [1,8–3,2]	2,2 ± 1,7 [0,3–11,4]	1,95 [1,35–2,4]	0,06	0,008
К, ед. [1,4–1,8]	4,1 ± 4,2 [0,7–31,3]	2,91 [2,14 –4,29]	2,8 ± 2,4 [0,3–15,2]	2,45 [1,55–3,3]	0,07	0,017
СОЭ, мм/ч [2–15]	16,4 ± 11,76 [2 - 65]	14 [7,5 –21,75]	35 ± 15,7 [10 - 65]	32,5 [22,75– 49,5]	< 0,001	< 0,001
Эритроциты, × 10 ¹² кл./л [3,8–5,6]	4,4 ± 0,58 [2,2–5,68]	4,5 [4–4,9]	4,4 ± 0,7 [1,7–6,1]	4,5 [4,1–4,9]	0,84	0,59
Тромбоциты, × 10 ⁹ кл./л [180–320]	190,13 ± 82,0 [34,5–418]	176,5 [122,7 -233]	186,3 ± 78,5 [76–340]	173 [122–220,5]	0,63	0,47
Фибриноген, г/л [2–4]	4,45 ± 1,1 [1,8–7,1]	4,6 [3,7–4,6]	3,07 ± 0,48 [0,45 - 4]	3,05 [2,8–3,4]	< 0,001	< 0,001
ПТИ, % [70–130]	75,7 ± 10,4 [38–99]	75 [71–82,5]	91,7 ± 17,7 [8,9–194,6]	91,7 [86,1–99,2]	< 0,001	< 0,001
МНО [0,8–1,2]	1,15 ± 0,25 [0,9–3,1]	1,14 [1,08 –1,16]	1,08 ± 0,13 [0,1–1,3]	1,09 [1–1,15]	0,008	0,005

Примечание. min – минимальное значение; max – максимальное значение; Q25 – 25-й квартиль; Q75 – 75-й квартиль.

чаев. Грамположительная флора была выявлена в 45,7 % (16/35), грамотрицательная – в 34,3 % (12/35) случаев.

Анализ показателей ОАК пациентов с COVID-19 показал, что средние значения тромбоцитов и эритроцитов не выходили за рамки референсных и не имели статистически значимых отличий в группах, тогда как уровни лейкоцитов и лимфоцитов у пациентов с COVID-19 относительно пациентов с неспецифической внебольничной пневмонией имеют статистически значимо более низкие средние значения (каждый – в 2,5 раза; $p < 0,001$) (табл. 1).

Лейкопения (ниже 4×10^9 кл./л) у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдалась в 26 % случаев, у пациентов с внебольничной пневмонией – в 12,2 %. Лимфопения (ниже $1,1 \times 10^9$ кл./л) у пациентов с коронавирусной инфекцией отмечалась в 38 % случаев, у пациентов с внебольничной пневмонией – в 26,8 % случаев. Лейкоцитоз (более 9×10^9 кл./л) у пациентов 1-й и 2-й групп регистрировался в 17,4 % и 75,6 % случаев соответственно.

У пациентов с COVID-19 отмечаются значительные изменения в соотношениях популяций белых клеток крови, что выражается более высокими значениями таких интегральных показателей, как ИСЛ (на 34,5 %; $p = 0,008$) и К (в 1,46 раза; $p = 0,017$) по сравнению с внебольничной пневмонией (табл. 1). Кроме того, в данной группе пациентов уровень СОЭ был в 2,13 раза ниже ($p < 0,001$), чем в группе пациентов с внебольничной пневмонией.

При оценке показателей системы свёртывания у пациентов с COVID-19 было получено, что уровень фибриногена в среднем составил 4,45 г/л, что превышает показатели группы сравнения на 45 % ($p < 0,001$) (табл. 1). В 3,2 % случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л (рис. 1).

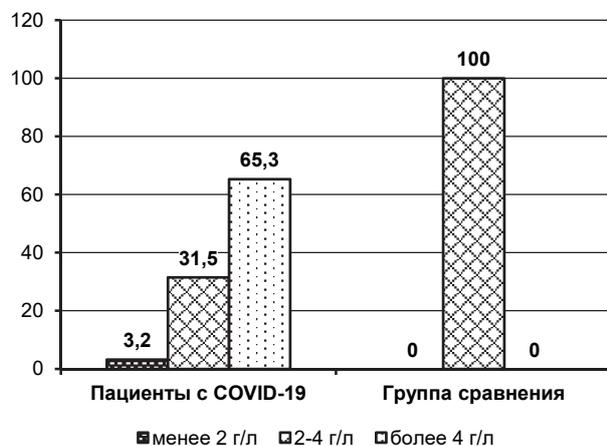


Рис. 1. Распределение показателей уровня фибриногена в группах, %

Fig. 1. Distribution of fibrinogen level indicators in groups, %

В первой группе пациентов выявлены выраженные отклонения средних значений показателей МНО и ПТИ относительно группы сравнения, что может свидетельствовать о наличии нарушений в системе свёртывания крови в сторону гиперкоагуляционных процессов (табл. 1).

Во многих работах численность тромбоцитов рассматривается в качестве критерия прогноза развития новой коронавирусной инфекции. Результаты зарубежных исследователей показывают, что в среднем у паци-

ентов с коронавирусной инфекцией тромбоцитопения наблюдается от 5 до 41,7 % случаев [27, 28]. Так, тромбоцитопения при средней тяжести заболевания отмечается в 36,2 % случаев, при тяжёлой форме – в 57,7 % случаев. Тромбоцитопения ниже 100×10^9 кл./л отмечается у 6 % пациентов со средней тяжестью заболевания, при более тяжёлом течении заболевания её частота составляет от 14 % до 19 %. У пациентов в критическом состоянии удельная доля тромбоцитопении может достигать 49 % [27]. Более частая встречаемость тромбоцитопении отмечается у пациентов с COVID-19 в тяжёлом состоянии [9, 29].

В данном исследовании тромбоцитопения (менее 100×10^9 кл./л) наблюдалась в 12,2 % случаев у пациентов с COVID-19, в группе пациентов с внебольничной пневмонией – в 11,4 %. Средние значения уровней тромбоцитов сравниваемых групп статистически значимых отличий не имели (рис. 2).

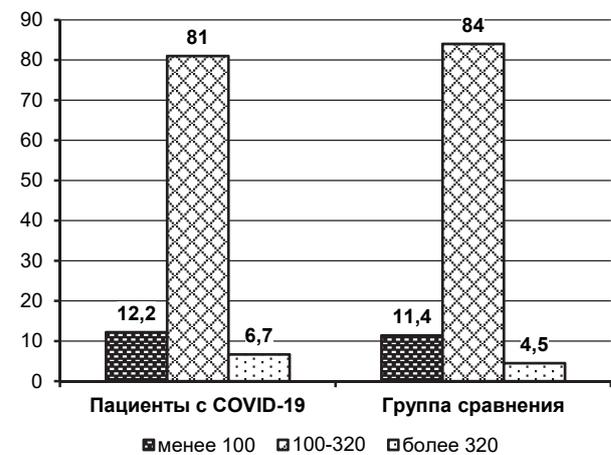


Рис. 2. Распределение показателей количества тромбоцитов ($\times 10^9$ кл./л) в изучаемых группах, %

Fig. 2. Distribution of platelet count indicators ($\times 10^9$ cells/l) in the groups, %

По литературным данным, наблюдаются и разные уровни снижения численности тромбоцитов. Так, по результатам исследования китайских авторов, средний уровень тромбоцитов у пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией колеблется от 159 до 206×10^9 кл./л [27, 28], у мужчин и лиц старшего возраста достигает более низких значений – 105 ($92-116 \times 10^9$ кл./л) [9]. В исследовании 380 человек с коронавирусной инфекцией уровень тромбоцитов в среднем составил $189,5$ ($121,5-271 \times 10^9$ кл./л): при средней тяжести заболевания – 198 ($145,5-249,5 \times 10^9$ кл./л), при тяжёлом течении повышался до 227 ($142,5-328 \times 10^9$ кл./л), а при критическом состоянии, наоборот, резко снижался и достигал 105 ($55,75-200,75 \times 10^9$ кл./л) [28].

Анализ характера распределения уровня тромбоцитов в сравниваемых группах не выявил статистически значимых различий. Среднее значение показателей количества тромбоцитов в группах находилось в пределах референсных значений: в группе пациентов с COVID-19 – $190,13$ ($34,5-418 \times 10^9$ кл./л), в группе с внебольничной неспецифической пневмонией – $186,3$ ($76-340 \times 10^9$ кл./л) ($p = 0,63$) (табл. 1).

В большинстве работ у пациентов с COVID-19 и с тромбоцитопенией были отмечены более высокая

Корреляционные зависимости показателей в группе пациентов с коронавирусной инфекцией

Table 2

Correlation dependences of indicators in the group of patients with coronavirus infection

Показатели	R / p			
	Тромбоциты, × 10 ⁹ кл./л	Фибриноген, г/л	ПТИ, %	МНО, ед.
Возраст	-0,1 / 0,3	-0,22* / 0,04	-0,03 / 0,8	0,16 / 0,1
Пол	0,02 / 0,8	-0,24* / 0,02	0,2 / 0,055	-0,09 / 0,4
Лейкоциты, × 10 ⁹ кл./л	0,53* / < 0,001	0,25* / 0,02	0,2 / 0,06	0,13 / 0,2
Лимфоциты, × 10 ⁹ кл./л	0,29* / 0,006	-0,003 / 1,0	-0,17 / 0,1	0,03 / 0,8
Тромбоциты, × 10 ⁹ кл./л	-	-0,12 / 0,2	0,01 / 0,9	-0,07 / 0,5
ПТИ, %	0,01 / 0,9	0,01 / 0,9	-	-0,7* / < 0,001
МНО, ед.	-0,07 / 0,5	-0,08 / 0,4	-0,7* / < 0,001	-

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости; * – различия статистически значимы при p < 0,05

смертность и более частое применение неинвазивной вентиляции лёгких [10, 28].

По данным зарубежных исследователей, у пациентов с тромбоцитопенией (менее 100 × 10⁹ кл./л) наблюдаются и статистически значимо более низкие показатели лейкоцитов (в среднем – 3,9 × 10⁹ кл./л vs 5 × 10⁹ кл./л), лимфоцитов (в среднем – 0,8 × 10⁹ кл./л vs 1,1 × 10⁹ кл./л) [10].

В нашем исследовании уровень лейкоцитов у пациентов с тромбоцитопенией (менее 100 × 10⁹ кл./л) в среднем составил 4 × 10⁹ кл./л (vs 6,4 × 10⁹ кл./л), лимфоцитов – 1,0 × 10⁹ кл./л (vs 1,4 × 10⁹ кл./л). При этом отмечается прямая корреляционная связь между численностью тромбоцитов и лейкоцитов (R = 0,53; p < 0,001). При уровне тромбоцитов более 100 × 10⁹ кл./л численность лейкоцитов и лимфоцитов была выше – 6,4 × 10⁹ кл./л (1,7–16,7 × 10⁹ кл./л) и 1,4 × 10⁹ кл./л (0,2–3,8 × 10⁹ кл./л) соответственно.

Наличие как гипер-, так и гипофибриногенемии у пациентов с COVID-19 отмечается в работах многих авторов. Так, по данным исследования китайских авторов, уровень фибриногена в среднем по группе пациентов с коронавирусной инфекцией составлял 4,37 (3,39–5,46) г/л: для пациентов средней тяжести – 4,29 (3,42–5,23) г/л, для тяжёлых пациентов – 4,8 (3,62–5,96) г/л. Для пациентов, находящихся в критическом состоянии, было выявлено статистически значимое снижение уровня фибриногена, который в среднем составлял 3,96 (2,6–5,14) г/л. Кроме того, в этой группе пациентов в 20 % случаев уровень фибриногена был ниже 2 г/л. [28]

В нашем исследовании уровень фибриногена у пациентов с COVID-19 в среднем составил 4,45 г/л, в группе пациентов с внебольничной пневмонией – 3,07 (0,45–4) г/л. Доля пациентов с COVID-19 средней тяжести заболевания и с гипофибриногенемией (ниже 2 г/л) составила 3,2 %.

Изучены корреляционные зависимости гемостазиологических (ПТИ, МНО, фибриноген) и гематологических (тромбоциты, лимфоциты, лейкоциты) показателей в обеих группах. В группе пациентов с COVID-19 выявлена слабая прямая корреляционная связь уровня фибриногена с уровнем лейкоцитов, женским полом и обратная – с возрастом. Отмечено отсутствие корреляционной зависимости уровня тромбоцитов и гемостазиологических показателей (ПТИ, МНО) на фоне сильной обратной корреляционной связи ПТИ и МНО (R = -0,7; p < 0,001), выявлена прямая корреляционная связь уровней тром-

боцитов с лейкоцитами (R = 0,53; p < 0,001) и лимфоцитами (R = 0,29; p = 0,06) (табл. 2).

В группе пациентов с внебольничной пневмонией наблюдается аналогичная картина: выявлены корреляционные зависимости численности тромбоцитов с лейко- и лимфоцитами (R = 0,43; p < 0,001 и R = 0,26; p = 0,01 соответственно) (табл. 2).

Выявленные в нашем исследовании корреляционные зависимости между количественным содержанием тромбоцитов и лейко- и лимфоцитов, уровня фибриногена с количеством лейкоцитов могут служить доказательством существующего мнения, что продукция медиаторов иммунновоспалительной реакции при вирусной инфекции являются одним из внешних факторов, запускающих гиперкоагуляционные процессы в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнительном анализе результатов обследования представленных групп отмечено, что группа пациентов с COVID-19 старше по возрасту. Одним из процессов при пневмонии является лейкоцитоз, при этом степень увеличения числа лейкоцитов отражает степень воспаления и имеет прямую корреляционную связь с показателем СОЭ. Данной связи при поражении лёгких коронавирусной инфекцией не отмечено, в 26 % случаев у пациентов с коронавирусной инфекцией отмечается лейкопения (ниже 4 × 10⁹ кл./л), в 56,5 % случаев показатели уровня лейкоцитов находились в пределах референсных значений. Количественные показатели лейкоцитов и лимфоцитов, уровень СОЭ в среднем по группе пациентов с COVID-19 статистически значимо снижены, уровень фибриногена статистически значимо повышен.

При сравнительном анализе гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии выявленные отличия позволяют отметить отсутствие изменений, характерных для внебольничной пневмонии (повышение СОЭ и лейкоцитоз), что, возможно, исключает понятие «пневмония» в привычном смысле, и патогенетические предикторы поражения лёгких ещё будут изучаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоци-

- ированной с вирусом 2019-CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6-15. doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15
2. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Shen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res*. 2020; 7(1): 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0
 3. Kissova J, Bulikova A, Ovesna P, Bourkova L, Penka M. Increased mean platelet volume and immature platelet fraction as potential predictors of thrombotic complications in BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2014; 100(5): 429-436. doi: 10.1007/s12185-014-1673-0
 4. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020; 15(2): 133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598
 5. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архивъ внутренней медицины*. 2020; 10(2): 87-93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
 6. Самородская И.В., Ключников И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере. *Врач*. 2020; 31(4): 19-25. doi: 10.29296/25877305-2020-04-04
 7. Старшинова А.А., Кушнарева Е.А., Малкова А.М., Довгальюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения, профилактики инфекции у взрослых и детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19(2): 123-131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105
 8. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020; 395(10231): 1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9
 9. Gkaliagkousi E, Passacqualo G, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment. *Am J Hypertens*. 2010; 23(3): 229-236. doi: 10.1038/ajh.2009.247
 10. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
 11. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(4): 631-634. doi: 10.1515/CCLM.2011.806
 12. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
 13. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. *JAMA*. 2020; 323(8): 709-710. doi: 10.1001/jama.2020.1097
 14. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Colomer D, Villamor N, Bellosillo B, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2 V617F allele burden. *Am J Hematol*. 2009; 84(2): 102-108. doi: 10.1002/ajh.21338
 15. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
 16. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23: 1060-1081. doi: 10.2741/4633
 17. Sugiyama C, Ishizawa M, Kajita K, Morita H, Uno Y, Matsumura K, et al. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. *Platelets*. 2007; 18(2): 128-134. doi: 10.1080/09537100600819115
 18. Van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, van der Meer JW, ten Cate JW, Brandjes DP. Review: Infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis*. 1999; 180(1): 176-186. doi: 10.1086/314829
 19. Мартусевич А.К. Система крови при инфицировании COVID-19: патогенетические механизмы нарушений и перспективы терапии. *Молекулярная медицина*. 2020; 18(5): 3-10. doi: 10.29296/24999490-2020-05-01
 20. Sevuk U, Bahadir MV, Altindag R, Baysal E, Yaylak B, Ay N, et al. Value of serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1243-1249. doi: 10.2147/TCRM.S89355
 21. Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2008; 84(6): 189-198. doi: 10.2183/pjab.84.189
 22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 23. Воробьев П.А., Момот А.П., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Талипов А.К. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92(11): 51-56. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000887
 24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов П.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; 14(4): 13-48. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48
 25. Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Бородулин Б.Е., Вдоушкина Е.С., Поваляева Л.В., Матеев К.А. Гематологические показатели при поражениях легких, вызванных инфекцией COVID-19. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(11): 676-683. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-676-682
 26. Венедиктова А.А., Саперкин Н.В., Дерябина О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, перенесших COVID-19, в Нижегородской области. *МедуАль*. 2020; (2): 6-9. doi: 10.21145/2225-0026-2020-2-6-9
 27. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016; 213(5): 712-722. doi: 10.1093/infdis/jiv499
 28. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(9): e671-e678. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9
 29. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7): 934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

REFERENCES

4. Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. COVID-19 pathogenesis. *Child's Health*. 2020; 15(2): 133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598. (In Russ.)
5. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYa, Yankovskaya YaD, Burova SV. Novel coronavirus infection (COVID-19): Clinical and epidemiological aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020; 10(2): 87-93. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93. (In Russ.)
6. Samorodskaya IV, Klyuchnikov IV. Problems of diagnosis and treatment of COVID-19 on a clinical example. *The Doctor*. 2020; 31(4): 19-25. doi: 10.29296/25877305-2020-04-04. (In Russ.)
7. Starshinova AA, Kushnareva EA, Malkova AM, Dovgalyuk IF, Kudlai DA. New coronavirus infection: Features of the clinical course, the possibility of diagnosis, treatment, prevention of infection in adults and children. *Current Pediatrics*. 2020; 19(2): 123-131. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2105. (In Russ.)
8. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020; 395(10231): 1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9
9. Gkaliagkousi E, Passacquale G, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Platelet activation in essential hypertension: implications for antiplatelet treatment. *Am J Hypertens*. 2010; 23(3): 229-236. doi: 10.1038/ajh.2009.247
10. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
11. Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events. *Clin Chem Lab Med*. 2012; 50(4): 631-634. doi: 10.1515/CCLM.2011.806
12. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
13. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: Challenges for global health governance. *JAMA*. 2020; 323(8): 709-710. doi: 10.1001/jama.2020.1097
14. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larrán A, Reverter JC, Colomer D, Villamor N, Bellósillo B, et al. Platelet turnover, coagulation factors, and soluble markers of platelet and endothelial activation in essential thrombocythemia: relationship with thrombosis occurrence and JAK2V617F allele burden. *Am J Hematol*. 2009; 84(2): 102-108. doi: 10.1002/ajh.21338
15. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362
16. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 23: 1060-1081. doi: 10.2741/4633
17. Sugiyama C, Ishizawa M, Kajita K, Morita H, Uno Y, Matsumura K, et al. Platelet aggregation in obese and diabetic subjects: association with leptin level. *Platelets*. 2007; 18(2): 128-134. doi: 10.1080/09537100600819115
18. Van Gorp EC, Suharti C, ten Cate H, Dolmans WM, van der Meer JW, ten Cate JW, Brandjes DP. Review: Infectious diseases and coagulation disorders. *J Infect Dis*. 1999; 180(1): 176-186. doi: 10.1086/314829
19. Martusevich AK. The blood system during COVID-19 infection: Pathogenetic mechanisms of disorders and prospects for therapy. *Molecular Medicine*. 2020; 18(5): 3-10. doi: 10.29296/24999490-2020-05-01. (In Russ.)
20. Sevuk U, Bahadir MV, Altindag R, Baysal E, Yaylak B, Ay N, et al. Value of serial platelet indices measurements for the prediction of pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1243-1249. doi: 10.2147/TCRM.S89355
21. Tsuruo T, Fujita N. Platelet aggregation in the formation of tumor metastasis. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2008; 84(6): 189-198. doi: 10.2183/pjab.84.189
22. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
23. Vorobiev PA, Momot AP, Krasnova LS, Vorobiev AP, Talipov AK. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92(11): 51-56. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000887. (In Russ.)
24. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, Avdeev SN, Tyurin IE, Rudnov VA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Russian Pulmonology*. 2014; 14(4): 13-48. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48. (In Russ.)
25. Borodulina EA, Vasneva ZhP, Borodulin BE, Vdoushkina ES, Povalyaeva LV, Mateesku KA. Hematological parameters for lung lesions caused by COVID-19 infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2020; 65(11): 676-683. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-11-676-682. (In Russ.)
26. Venediktova AA, Saperkin NV, Deryabina OI. Clinical and epidemiological characteristics of patients in the Nizhny Novgorod region after COVID-19. *MediAI*. 2020; (2): 6-9. doi: 10.21145/2225-0026-2020-2-6-9. (In Russ.)
27. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016; 213(5): 712-722. doi: 10.1093/infdis/jiv499
28. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020; 7(9): e671-e678. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9
29. Wu C, Chen X, Cai Y, Zhou X, Xu S, Huang H, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7): 934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Васнева Жанна Петровна – кандидат биологических наук, врач-лаборант, АО «Самарский диагностический центр»; доцент кафедры лазерных и биотехнических систем, ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева», e-mail: vasneva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7031>

Вдоушкина Елизавета Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vdoushkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>

Бородулин Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>

Поваляева Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: povalyaeva18@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>

Information about authors

Elena A. Borodulina – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Phthiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>

Zhanna P. Vasneva – Cand. Sc. (Biol.), Laboratory Assistant, Samara Diagnostic Center; Associate Professor at the Department of Laser and Biotechnical Systems, Samara National Research University, e-mail: vasneva@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7024-7031>

Elizaveta S. Vdoushkina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: vdoushkina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6829>

Boris E. Borodulin – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: borodulinbe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8847-9831>

Lyudmila V. Povalyaeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Samara State Medical University, e-mail: povalyaevalv8@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-1837>

Вклад авторов:

Бородулина Е.А. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Васнева Ж.П. – статистическая обработка, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Вдоушкина Е.С. – получение данных для исследования, обсуждение результатов, написание текста рукописи.

Бородулин Б.Е. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, обсуждение результатов.

Поваляева Л.В. – получение данных для исследования, анализ полученных данных, обсуждение результатов.

Статья получена: 31.01.2021. Статья принята: 16.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 31.01.2021. Accepted: 16.02.2021. Published: 26.02.2021.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.7

Изменения в органах экспериментальных животных в динамике инфекционного процесса, вызванного *Bacillus anthracis* с разным плазмидным профилем

Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Кравец Е.В., Иванова Т.А.,
Пятидесятникова А.Б., Юрьева О.В., Брюхова Д.Д., Балахонов С.В.

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора
(664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Дубровина Валентина Ивановна, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Резюме

Обоснование. Актуальным направлением является изучение анатомических и гистологических изменений, вызванных возбудителем сибирской язвы с разным плазмидным профилем. Было установлено, что штаммы *Bacillus anthracis* с однотипным набором плазмид и одинаковыми морфологическими, серологическими и культуральными свойствами порой обладают различной патогенностью.

Цель исследования: сравнительный анализ анатомических и гистологических изменений в органах экспериментальных животных в динамике инфекционного процесса, вызванного *B. anthracis* с разным плазмидным профилем.

Методы. В качестве объекта исследования использовали четыре штамма: *B. anthracis* И-275 (pXO1-/pXO2-), *B. anthracis* И-323 (pXO1-/pXO2-), *B. anthracis* И-217 (pXO1+/pXO2-) и *B. anthracis* 34F₂ Stern (pXO1+/pXO2-). Исследование проводили на 260 сертифицированных беспородных белых мышах. Гистологический материал заливали в парафин, полутонкие срезы окрашивали гематоксилин-эозином, тионином и по Браше. Оценивали степень выраженности патологических изменений, наличие возбудителя в органах животных и пролиферацию плазматических клеток. Обнаруженные при вскрытии животного изменения и результаты гистологического исследования анатомического материала анализировали и обобщали. Микрофотосъёмку и количественный анализ плазматических клеток выполняли, используя пакет прикладных программ «Motic Images Plus 2.0». Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы «Статистика», версия 6 (Новосибирск) с использованием *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, статистически значимыми различия считали при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты. Выявлены различия в анатомических и гистологических изменениях в органах и тканях белых мышей, заражённых *B. anthracis* с однотипным набором плазмид. Установлено, что у животных, заражённых бесплазмидными штаммами *B. anthracis*, пролиферация плазматических клеток заметно снижена по сравнению с животными, заражёнными одноплазмидными штаммами возбудителя сибирской язвы.

Заключение. Полученные данные дают основания предположить, что выявленные анатомические и гистологические различия в органах экспериментальных животных могут быть связаны не только с плазмидным профилем исследованных штаммов, но и с особенностями их ферментативной активности, способности к адгезии и другими факторами. Таким образом, сибирезявенные штаммы, имеющие одинаковые морфологические, серологические и культуральные свойства, порой обладают различной патогенностью. Отсутствие плазмид (pXO1-/pXO2-) у *B. anthracis* приводит к снижению или полной утрате вирулентности. Штаммы, утратившие вирулентность, утрачивают и иммуногенность, о чём свидетельствует соотношение плазматических клеток. Полученные нами результаты могут представлять интерес и указывают на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: сибирская язва, плазмиды, штаммы, патологические изменения, воспаление, дистрофия

Для цитирования: Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Кравец Е.В., Иванова Т.А., Пятидесятникова А.Б., Юрьева О.В., Брюхова Д.Д., Балахонов С.В. Изменения в органах экспериментальных животных в динамике инфекционного процесса, вызванного *Bacillus anthracis* с разным плазмидным профилем. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 48-54. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.7.

Changes in the Organs of Experimental Animals in the Dynamics of the Infectious Process Caused by *Bacillus Anthracis* with Different Plasmid Profiles

Dubrovina V.I., Starovoytova T.P., Vityazeva S.A., Kravets E.V., Ivanova T.A.,
Pyatidesyatnikova A.B., Yurieva O.V., Bryukhova D.D., Balakhonov S.V.

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(Trilissera str. 78, Irkutsk 664047, Russian Federation)

Corresponding author: Valentina I. Dubrovina, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Abstract

Background. The current direction is the study of anatomical and histological changes caused by the causative agent of anthrax with a different plasmid profile. It was found that *Bacillus anthracis* strains with the same set of plasmids and the same morphological, serological and cultural properties sometimes have different pathogenicity.

Aim of the study. Comparative analysis of anatomical and histological changes in the organs of experimental animals in the dynamics of the infectious process caused by the pathogen *B. anthracis* with different genotypes.

Methods. Four strains were used as the study object: *B. anthracis* I-275 (pCO1⁻/pCO2⁻), *B. anthracis* I-323 (pCO1⁻/pCO2⁻), *B. anthracis* I-217 (pCO1⁺/pCO2⁻) and *B. anthracis* 34F, Stern (pCO1⁺/pCO2⁻). The study was conducted on 260 certified white mice. Histological material was embedded in paraffin, semi-thin sections were stained with hematoxylin-eosin, thionine, and according to Brachet. The severity of pathological changes, the presence of the pathogen, and the proliferation of plasma cells were evaluated. The changes detected during the autopsy of the animal and the results obtained during the histological examination of the anatomical material were analyzed and generalized. Microphotography and quantitative analysis of plasma cells were performed using the "Motic Images Plus 2.0" application software package. Statistical processing of the obtained data was performed using the computer program "Statistics", version 6 (Novosibirsk). The results were considered reliable if the probability of error was less than 0.05 ($p < 0.05$) in relation to the control.

Results. Differences in anatomical and histological changes in organs and tissues of white mice infected with *B. anthracis* with the same set of plasmids were revealed. It was found that in animals infected with non-plasmid strains of *B. anthracis*, the proliferation of plasma cells is significantly reduced compared to animals infected with single-plasmid strains of the anthrax pathogen.

Conclusion. The obtained data suggest that the revealed differences are related to the plasmid profile of the studied strains, but also to the peculiarities of their enzymatic activity, adhesion ability, and other factors. Thus, anthrax strains that have the same morphological, serological and cultural properties sometimes have different virulence. And also, anthrax strains that have lost virulence lose their immunogenicity, as evidenced by the ratio of plasma cells.

Key words: anthrax, strains, pathological changes, inflammation, dystrophy

For citation: Dubrovina V.I., Starovoytova T.P., Vityazeva S.A., Kravets E.V., Ivanova T.A., Pyatidesyatnikova A.B., Yurieva O.V., Bryukhova D.D., Balakhonov S.V. Changes in the Organs of Experimental Animals in the Dynamics of the Infectious Process Caused by *Bacillus Anthracis* with Different Plasmid Profiles. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 48-54. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.7.

ВВЕДЕНИЕ

Сибиреязвенный экзотоксин является важнейшим фактором, вызывающим комплекс местных и общих повреждений живых структур, при которых одной из ответных защитно-приспособительных реакций организма является воспаление. Воспаление происходит на структурно-функциональной единице соединительной ткани – гистионе [1, 2]. Данная единица состоит из микроциркуляторного русла и окружающей её соединительной ткани с различными клетками и нервными элементами. Механизм возникновения воспаления – митохондриально-зависимый, происходит из-за повреждения клеток, вследствие чего митохондриальные белки и мтДНК попадают в кровоток. В результате сложного комплекса сосудистых и клеточных реакций образуется многобелковый олигомерный комплекс – инфламмосома, отвечающий за активацию воспалительного ответа [3]. Процесс воспаления делится на три основных стадии. Альтерация (alteration) – повреждение клеток и тканей, которое характеризуется различными некротическими и некробиотическими процессами. Чаще всего оно встречается при инфекциях и интоксикациях в паренхиматозных органах. Экссудация (exudation) – сочетание гиперемии, отёка и инфильтрации тканей клеточными элементами за счёт выхода жидкости и клеток крови из сосудов в ткани и органы. В зависимости от характера экссудата выделяют следующие виды экссудативного воспаления: серозное, геморрагическое, фибринозное, гнойное, катаральное, смешанное. Третья стадия – пролиферация (proliferation) – завершающая фаза развития воспаления, обеспечивающая репаративную регенерацию тканей на месте очага альтерации. Характеризуется доминированием размножения фибробластов и разрастанием соединительной ткани, в результате чего и происходит восстановление целостности ткани (репарация) [4].

При инфекционном процессе, вызванном возбудителем *Bacillus anthracis*, как правило, возникает смешанное серозно-геморрагическое воспаление, при котором

к экссудату примешивается большое количество эритроцитов. Это воспаление может развиваться на фоне серозного. Характеризуется оно обилием и преобладанием в экссудате водянистой, слегка мутноватой, бедной клеточными элементами и богатой белками (3–5 %), жидкости. Воспаление может возникать первично, как геморрагическое. При сибиреязвенном инфекционном процессе экссудат локализуется в полости сердечной сорочки, в брюшной полости, плевральной полости и в лёгких, что приводит к затруднённой работе органов. При геморрагическом воспалении образовавшийся экссудат представлен преимущественно эритроцитами. Механизм его развития связан с резким повышением проницаемости микрососудов, выраженным эритродиapedезом и сниженным лейкодиapedезом. Связано это с отрицательным хемотаксисом в отношении нейтрофилов [5]. При сибиреязвенном менингоэнцефалите и септицемии, благодаря большому содержанию эритроцитов в экссудате, патологические изменения напоминают кровоизлияния. При сибирской язве геморрагическое воспаление встречается в коже, в слизистой верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, в лёгких, в лимфатических узлах, селезёнке и в других органах. Степень выраженности воспалительного процесса зависит от клеточных и гуморальных факторов, которые образуются в ответ на действие антигена [6], а также от характеристики самого возбудителя [7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнить анатомические и гистологические изменения в органах экспериментальных животных в динамике инфекционного процесса, инфицированных *B. anthracis* с разным плазмидным профилем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали четыре штамма *B. anthracis*, полученные из музея живых

культур Иркутского научно-исследовательского противочумного института. Два бесплазмидных штамма (pXO1-/pXO2-) *B. anthracis* И-275 (ЛД₅₀ – 1,5 × 10⁴) и *B. anthracis* И-323 (ЛД₅₀ – 3,1 × 10⁴) обладают атипичными культурально-морфологическими и молекулярно-генетическими свойствами. У штаммов *B. anthracis* И-217 (ЛД₅₀ – 1,2 × 10⁴) и *B. anthracis* 34F₂ Stern (ЛД₅₀ – 3,1 × 10³) отсутствуют гены плазмиды pXO2 (pXO1+/pXO2-), в связи с чем они не способны синтезировать капсулу, но по остальным культурально-морфологическим свойствам являются типичными [8].

Исследование проводили на 260 сертифицированных беспородных белых мышах (НПО «Вектор») обоих полов, массой от 18 до 20 г, стандартных по условиям содержания. Животные были разделены на четыре опытных (по 60 особей) и контрольную (20 особей) группы. Белых мышей опытных групп инфицировали спорами культуры *B. anthracis* однократно подкожно в область правого бедра в объёме 0,5 мл в дозе 1 ЛД₅₀. Контрольной группе животных вводили в том же объёме изотонический раствор хлорида натрия pH 7,2. Наблюдение за животными вели в течение 21 суток.

Мышей выводили из эксперимента под наркозом на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки с момента заражения. Работа с животными проводилась в соответствии Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, а также с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения № 199н от 01.04.2016 г.

Анатомический материал для гистологического исследования (лимфатические узлы, селезёнка, тимус, лёгкие, сердце, печень) фиксировали в 12%-м водном растворе формалина pH 7,0–7,2, обезживали в спиртах с возрастающей концентрацией, заливали в парафин. Полученные полутонкие срезы окрашивали общепринятыми методиками: гематоксилином и эозином, тионином, плазматические клетки выявляли по Браше [8]. Изменения, обнаруженные при вскрытии животного, и результаты, полученные при гистологическом исследовании анатомического материала, анализировались и обобщались. Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Ахисом Icc3» с разрешением 2080 × 1540 = 3,3 Мпикс и компьютерной программы «Motic Images Plus» (версия 2), при увеличении окуляра 10, объектива – 10, 20, 40 и 100. Подсчёт числа плазматических клеток проводили с помощью программы «ВидеоТест-Морфология», версия 4 (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 6 (Новосибирск) с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, различия считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивая анатомические изменения у животных, заражённых возбудителем *B. anthracis* с разным плазмидным составом, отмечают существенные различия в патоморфологических изменениях органов и тканей экспериментальных животных. Так, у белых мышей, заражённых *B. anthracis* И-323, изменений, характерных для сибир-

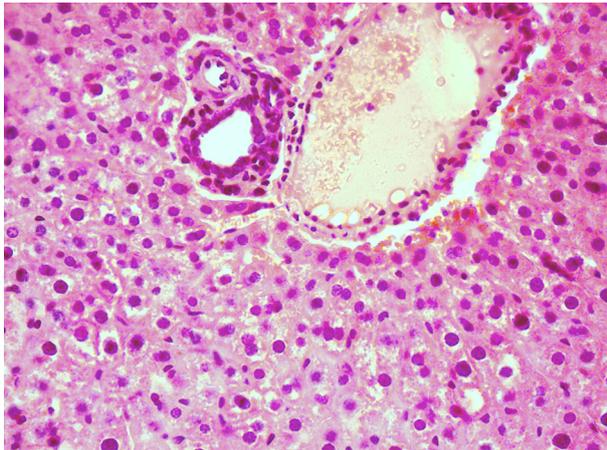
резвенной инфекции или иных патологоанатомических особенностей, не выявлено, за исключением признаков весьма умеренной дистрофии печени. При этом у 16 % животных, заражённых так же бесплазмидным штаммом *B. anthracis* И-275, в течение 7 суток наблюдалось развитие инфекционного процесса, клинические и морфологические проявления которого указывали на сибирезвенную инфекцию. В месте введения микробной взвеси (внутренняя поверхность правого бедра) отмечался резкий отёк клетчатки с захватом паховой области и брюшной стенки, ткань гиперемирована, уплотнена, что характерно для сибирезвенной инфекции. Регионарный лимфатический узел (правый паховый) гиперемирован, но не увеличен в размере, плотный. У остальных животных изменения носили менее выраженный характер или отсутствовали. Патоморфологическая картина исследуемых органов у 50 % белых мышей этой группы соответствовала изменениям, которые выявлялись у животных, заражённых моноплазмидным штаммом *B. anthracis* 34F₂ Stern.

У большинства белых мышей, заражённых *B. anthracis* 34F₂ Stern, с 3-х по 14-е сутки исследования в подкожной клетчатке и мышцах места введения культуры отмечались участки гиперемии и инъекция сосудов. У 40 % животных имело место незначительное увеличение, уплотнение и полнокровие регионарного лимфатического узла. Отдалённые лимфатические узлы были не изменены. В лёгких наблюдались мелкоочаговые кровоизлияния под плеврой. В печени и почках – заметно выраженная дистрофия. Селезёнка у большинства животных была увеличена в размерах, полнокровна. У 10 % животных, взятых в опыт, отмечалось незначительное увеличение сердца с признаками дистрофии и неравномерного полнокровия. К 21-м суткам исследований данные изменения нивелировались.

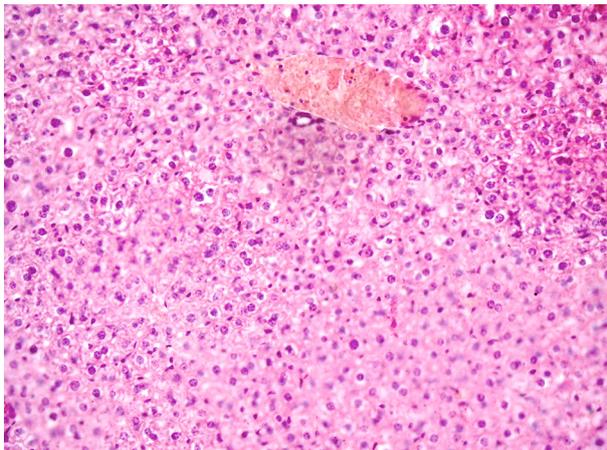
Наиболее заметные изменения при вскрытии регистрировались у белых мышей при инокуляции штамма *B. anthracis* И-275. У 20 % животных в месте введения микробной взвеси при вскрытии на 3-и и 7-е сутки исследований отмечался отёк подкожной клетчатки, в отдельных случаях с захватом паховой области и брюшной стенки, венозное полнокровие. Регионарный лимфатический узел у 50 % животных был несколько увеличен, спаян с отёчной подкожной клетчаткой, гиперемирован. В лёгких у большинства белых мышей на 3-и и 14-е сутки исследования наблюдалось неравномерное полнокровие с мелкоочаговыми кровоизлияниями. Селезёнка с 3-х по 14-е сутки у 80 % животных увеличена и полнокровна. Почка, печень и сердце более чем у 50 % животных полнокровны, с признаками дистрофии, надпочечники увеличены. Все эти изменения указывают на разную степень проявления инфекционного процесса, даже у животных, инфицированных *B. anthracis* с однотипным набором плазмид.

Оценивая микроскопические изменения, установлено, что у белых мышей, заражённых *B. anthracis* И-323, каких-либо выраженных изменений, кроме смешанной дистрофии в печени, не выявлено.

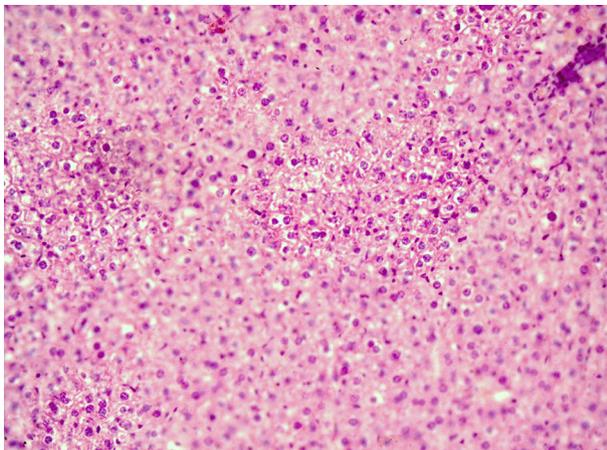
У животных, заражённых *B. anthracis* И-275 и *B. anthracis* 34F₂ Stern, выявленные изменения носили однотипный характер и проявлялись у большинства в виде зернистой и реже – вакуольной дистрофии гепатоцитов (рис. 1а), замедленного тока крови в сосудах микроциркуляторного русла (рис. 1б) и клеточной пролиферации в печени (рис. 1в).



а



б

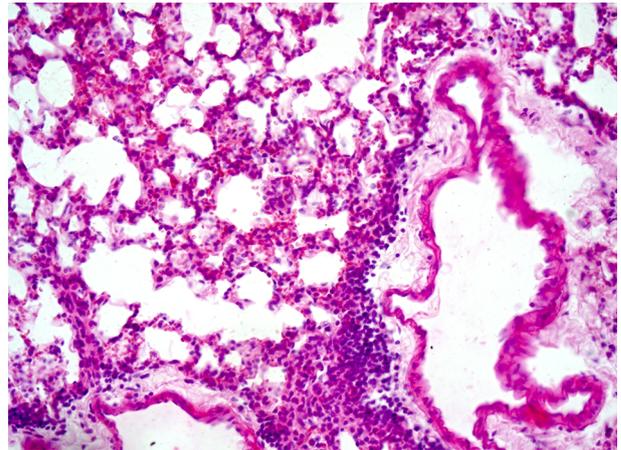


в

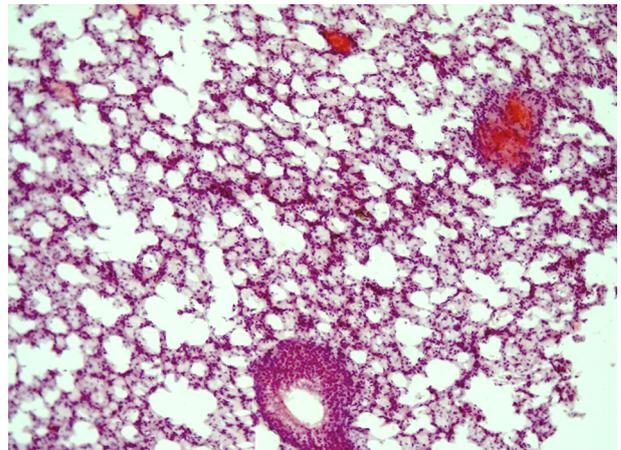
Рис. 1. Печень белой мыши, заражённой *B. anthracis* I-275 (7-е сутки): а – дистрофия; б – стаз; в – клеточная пролиферация. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение окуляра – 10, увеличение объектива – 10

Fig. 1. Liver of a white mouse infected with *B. anthracis* I-275 (day 7): а – dystrophy; б – stasis; в – cell proliferation. Stained with hematoxylin and eosin. Ocular magnification – 10, objective magnification – 10

В лёгких – расширение, полнокровие вен и межальвеолярных капилляров. У белых мышей, заражённых *B. anthracis* 34F₂ Stern, в лёгких на 3–7-е сутки исследования имеет место небольшая лимфоцитарная инфильтрация стромы межальвеолярных перегородок (рис. 2а), стаз в мелких сосудах органа (рис. 2б) и незначительная эмфизема.



а



б

Рис. 2. Лёгкое белой мыши, заражённой *B. anthracis* 34F₂ Stern (7-е сутки): а – небольшая лимфоцитарная инфильтрация стромы межальвеолярных перегородок; б – стаз в мелких сосудах. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение окуляра – 10, увеличение объектива – 20

Fig. 2. Lung of a white mouse infected with *B. anthracis* 34F₂ Stern (day 7): а – small lymphocytic infiltration of the stroma of the interalveolar septa; б – stasis in small vessels. Stained with hematoxylin and eosin. Ocular magnification – 10, objective magnification – 20

У большинства животных отмечалось полнокровие селезёнки и преобладание доли белой пульпы над красной. В регионарном лимфатическом узле – расширение и полнокровие вен и капилляров.

Наиболее выраженные изменения на протяжении всего эксперимента наблюдались у животных, заражённых *B. anthracis* I-217. В месте введения микробной взвеси (3–7-е сутки) микроскопически имело место серозно-геморрагическое воспаление, расширение и полнокровие сосудов с клеточной инфильтрацией, набухание мышечных волокон, кровоизлияния. Среди элементов инфильтрации и в просвете сосудов – скопления микробов (рис. 3).

В регионарном лимфатическом узле на 3–7-е сутки исследования выявлялись скопления микробов, кровоизлияния с гомогенизацией эритроцитов, клеточная инфильтрация клетками лейкоцитарного ряда. У большинства животных – гиперплазия, у отдельных животных – редукция фолликул.

В печени наблюдалось полнокровие расширенных синусов, зернистость, вакуольная дистрофия гепатоцитов и пролиферация клеток. Следует заметить, что зернистая

паренхиматозная дистрофия печени является следствием нарушения белкового и водного обмена, вызванного многими факторами, в том числе и инфекционным процессом.

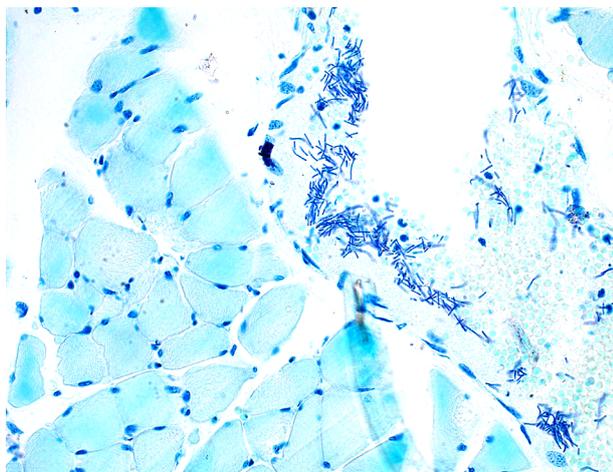


Рис. 3. Место введения микробной суспензии белой мыши, заражённой *B. anthracis* I-217 (3-и сутки). Расширение и полнокровие сосудов. В просвете сосудов – скопление микробов. Окраска – тионин. Увеличение окуляра – 10, увеличение объектива – 40

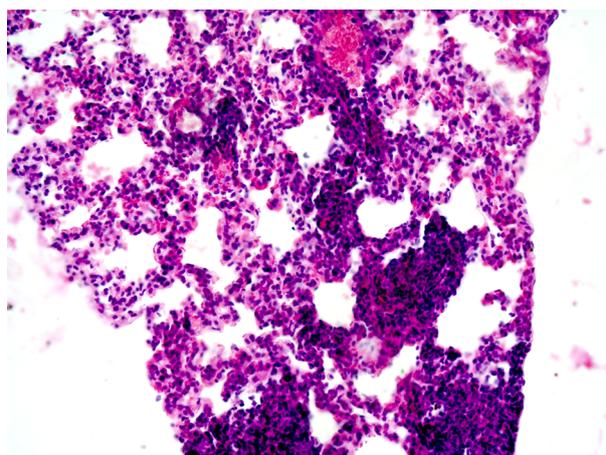
Fig. 3. Injection site of a white mouse infected with *B. anthracis* I-217 (day 3). Dilatation and fullness of blood vessels. There is an accumulation of microbes in the lumen of the vessels. Thionin staining. Ocular magnification – 10, objective magnification – 40

В лёгких – полнокровие, существенное нарушение структуры альвеолярных стенок, серозно-десквамативная мелкоочаговая пневмония, незначительная эмфизема и периваскулярный отёк (рис. 4).

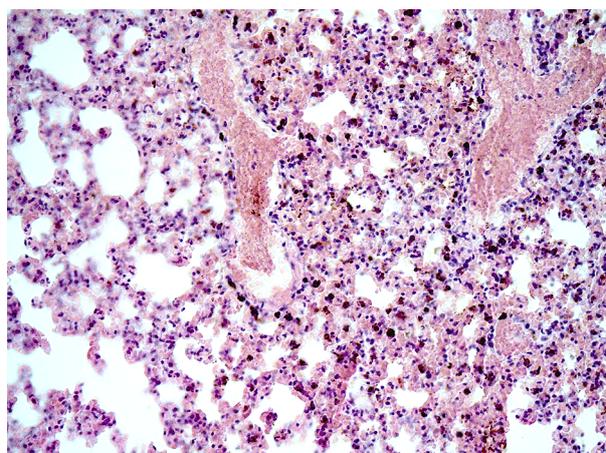
В сердце наблюдалось неравномерное полнокровие вен, стаз.

Следует заметить, что при заражении штаммами *B. anthracis* I-323 и *B. anthracis* 34F₂ Stern на протяжении всего опыта гибели животных не отмечалось. При инокуляции *B. anthracis* I-275 падеж составил 10 %, при *B. anthracis* I-217 – 35,5 % от числа всех животных, взятых в опыт. При этом, как видно из вышеизложенного, наиболее сильная воспалительная реакция отмечалась у животных, заражённых штаммом *B. anthracis* I-217, и выражалась повреждением ткани в виде дистрофических изменений (альтерация), сосудистой реакции (экссудация) и клеточной пролиферации. У белых мышей, заражённых возбудителем *B. anthracis* I-275, так же выявлялись подобные изменения, хоть и менее выраженные. Таким образом, можно считать, что даже при утрате сибиреязвенным микробом обеих плазмид, остаточная вирулентность сохраняется.

У животных, заражённых моноплазмидными штаммами, пролиферация антителообразующих клеток в селезёнке и регионарном лимфатическом узле значительно выше, чем у белых мышей, заражённых бесплазмидными штаммами. Так, наиболее выраженные многочисленные крупно- и мелкоочаговые скопления плазматических клеток наблюдались на 7-е сутки у животных, заражённых *B. anthracis* 34F₂ Stern. Установлено, что их количество увеличивается в селезёнке по сравнению с контролем в 19,6 раза ($9,98 \pm 0,43$, в контроле – $0,51 \pm 0,03$), в мозговых тяжах регионарных лимфатических узлов – в 38,9 раза ($18,68 \pm 0,61$, в контроле – $0,48 \pm 0,02$) (рис. 5).



a



б

Рис. 4. Лёгкое белой мыши, заражённой *B. anthracis* I-217 (7-е сутки). а – серозно-десквамативная мелкоочаговая пневмония, полнокровие, стаз; б – полнокровие, лимфоцитарная пролиферация. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение окуляра – 10, увеличение объектива – 20

Fig. 4. Lung of a white mouse infected with *B. anthracis* I-217 (day 7). а – serous desquamative small-focal pneumonia, full blood, stasis; б – plethora, lymphocytic proliferation. Stained with hematoxylin and eosin. Ocular magnification – 10, objective magnification – 20

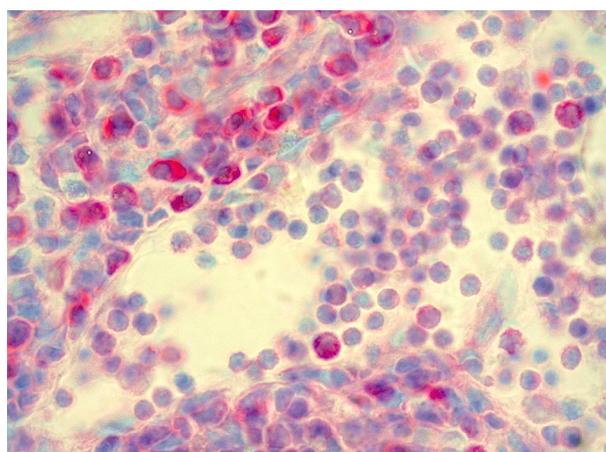


Рис. 5. Регионарный лимфатический узел белой мыши, заражённой *B. anthracis* 34F₂ Stern (7-е сутки). Проплиферация плазматических клеток. Окраска – по Браше. Увеличение окуляра – 10, увеличение объектива – 100

Fig. 5. Regional lymph node of a white mouse infected with *B. anthracis* 34F₂ Stern (day 7). plasma cell proliferation. Brachet staining. Ocular magnification – 10, objective magnification – 100

Эти показатели у животных, заражённых *B. anthracis* И-217, в селезёнке – в 14,8 раза ($7,54 \pm 0,58$), регионарных лимфатических узлах – в 29,5 раза ($14,16 \pm 0,37$) ниже, чем у белых мышей, заражённых *B. anthracis* 34F₂. Пролиферация антителообразующих клеток у животных, заражённых *B. anthracis* И-275 и *B. anthracis* И-323, намного ниже, так в селезёнке – $3,89 \pm 0,21$ и $2,36 \pm 0,43$ соответственно, что в 7,6 и 4,6 раза выше, чем в контроле; в регионарных лимфатических узлах – $5,74 \pm 0,45$ и $4,69 \pm 0,29$, что в 11,9 и 8,9 раза выше соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные дают основания предположить, что выявленные анатомические и гистологические различия в органах экспериментальных животных могут быть связаны не только с плазмидным профилем исследованных штаммов, но и с особенностями их ферментативной активности, способности к адгезии и другими факторами. Таким образом, сибиреязвенные штаммы, имеющие одинаковые морфологические, серологические и культуральные свойства, порой обладают различной патогенностью. Отсутствие плазмид ($pXO1/pXO2$) у *B. anthracis* приводит к снижению или полной утрате вирулентности. Штаммы, утратившие вирулентность, утрачивают и иммуногенность, о чём свидетельствует соотношение плазматических клеток. Полученные в ходе исследования результаты дополняют имеющиеся сведения о патогенезе сибирской язвы и указывают на необходимость дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцев М.А., Аничков Н.М. *Патологическая анатомия: учебник для мед. вузов*. М.: Медицина; 2000.
2. Литвицкий П.Ф. *Патофизиология: учебное пособие*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
3. Тель Л.З., Ласенков С.П., Шарипова Н.Г., Шастун С.А. *Патофизиология и физиология в вопросах и ответах*. М.: МИА; 2007.
4. Kanneganti TD. The inflammasome: Firing up innate immunity. *Immunol Rev*. 2015; 265(1): 1-5. doi: 10.1111/imr.12297

5. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. *Патофизиология воспалительного процесса: учебное пособие*. Иркутск: ИГМУ; 2014.

6. Кравец Е.В., Дугаржапова З.Ф., Такайшвили В.Е., Иванова Т.А., Чеснокова М.В., Балахонов С.В. Изучение биологических и молекулярно-генетических свойств штаммов *Bacillus anthracis*, изолированных на территории Сибири и Дальнего Востока (1959–2013 гг.). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; (3): 54-59. doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-54-59

7. Еременко Е.И., Рязанова А.Г., Цыганкова Е.А., Цыганкова О.И., Куличенко А.Н. Генотипические особенности штаммов *Bacillus anthracis* с разным проявлением признаков, ассоциированных с патогенностью. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; 2(104): 53-56. doi: 10.21055/0370-1069-2010-2(104)-53-56

8. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. *Основы гистологической техники*. СПб.: СпецЛит; 2010.

REFERENCES

1. Paltsev MA, Anichkov NM. *Pathological anatomy: textbook for medical students*. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ.)
2. Litvitsky PF. *Pathophysiology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)
3. Tel LZ, Lasenkov SP, Sharipova NG, Shastun SA. *Pathophysiology and physiology in questions and answers*. Moscow: MIA; 2007. (In Russ.)
4. Kanneganti TD. The inflammasome: Firing up innate immunity. *Immunol Rev*. 2015; 265(1): 1-5. doi: 10.1111/imr.12297
5. Serebrennikova SN, Seminsky IZ. *Pathophysiology of the inflammatory process: textbook*. Irkutsk: ISMU; 2014. (In Russ.)
6. Kravets EV, Dugarzhapova ZF, Takaisvili VE, Ivanova TA, Chesnokova MV, Balakhonov SV. Biological and molecular-genetic properties of *Bacillus anthracis* strains isolated in Siberia and Far East regions (1959–2013). *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018; (3): 54-59. doi: 10.21055/0370-1069-2018-3-54-59. (In Russ.)
7. Eremenko EI, Ryazanova AG, Tsygankova EA, Tsygankova OI, Kulichenko AN. Genotypic peculiarities of *Bacillus anthracis* strains with different manifestation of pathogenicity-associated features. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2010; 2(104): 53-56. doi: 10.21055/0370-1069-2010-2(104)-53-56. (In Russ.)
8. Korzhevsky DE, Gilyarov AV. *Fundamentals of histological technology*. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2010. (In Russ.)

Сведения об авторах

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая отдела микробиологии чумы, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: vityazeva.s@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>

Кравец Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории сибирской язвы отдела эпидемиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7194-6413>

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6016-9610>

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Юрьева Ольга Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: olga.yur1963@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Брюхова Дарья Дмитриевна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Tatyana P. Starovoytova – Research Officer of Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Svetlana A. Vityazeva – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Plague Microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: vityazeva.s@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>

Elena V. Kravets – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer of the Department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7194-6413>

Tatyana A. Ivanova – Head of the Laboratory of Experimental Animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Olga V. Yurieva – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: olga.yur1963@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7357-2219>

Daria D. Briukhova – Junior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5589-9522>

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Вклад авторов

Дубровина В.И. – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи.

Старовойтова Т.П. – постановка реакций, учёт и анализ результатов, оформление статьи.

Витязева С.А. – планирование эксперимента, анализ результатов, оформление статьи.

Кравец Е.А. – планирование эксперимента, анализ результатов, оформление статьи.

Иванова Т.А. – планирование эксперимента, анализ результатов, оформление статьи.

Пятидесятникова А.Б. – постановка реакций, учёт и анализ результатов.

Юрьева О.В. – постановка реакций, учёт, анализ результатов, оформление статьи.

Брюхова Д.Д. – постановка реакций, учёт и анализ результатов.

Балахонov С.В. – планирование научной темы, оформление статьи.

Статья получена: 19.11.2020. Статья принята: 02.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 19.11.2020. Accepted: 02.02.2021. Published: 26.02.2021.

Противовирусные свойства водных экстрактов мицелия *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) в отношении вируса клещевого энцефалита *in vitro* определяются субстратом выращивания

Хаснатинов М.А.¹, Горностай Т.Г.², Соловаров И.С.¹, Полякова М.С.², Данчинова Г.А.¹, Боровский Г.Б.²

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, Россия);

² ФГБУН Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 132, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Хаснатинов Максим Анатольевич, e-mail: khasnatinov@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Вирус клещевого энцефалита, передающийся человеку при укусах иксодовых клещей, является одним из наиболее опасных и эпидемически значимых возбудителей инфекционных заболеваний в Российской Федерации. При этом существует потребность в эффективных противовирусных средствах для лечения и профилактики этой инфекции. Ксилотрофные базидиомицеты широко используются в качестве исходного сырья при поиске новых биологически активных субстанций, в том числе противовирусных средств. Ранее нами было показано, что водные экстракты мицелия *Inonotus rheades* обладают противовирусной активностью в отношении вируса клещевого энцефалита, однако природа этого действия остаётся неясной.

Цель исследования. Проанализировать взаимосвязь между вирулицидными свойствами экстракта *I. rheades* и субстратом, на котором велось культивирование.

Методы. Мицелий получали в стерильных условиях двумя разными способами – на стандартной жидкой среде с суслом и на древесных дисках берёзы. Из образцов мицелия приготавливали экстракты водорастворимых полисахаридов. Концентрацию инфекционного вируса клещевого энцефалита оценивали методом титрования бляшкообразующих единиц (БОЕ). Вирус клещевого энцефалита в количестве 30 000 БОЕ смешивали с равным объёмом соответствующего экстракта *I. rheades* в концентрации 8 мг/мл и инкубировали 30 мин при 37 °С. После этого определяли остаточную инфекционность вируса клещевого энцефалита в сравнении с идентичным образцом вируса, инкубированным с равным объёмом воды.

Результаты. Обработка вируса клещевого энцефалита экстрактом мицелия *I. rheades*, выращенного на дисках берёзы, приводит к полной инактивации вируса. Однако экстракт *I. rheades*, выращенный на среде с суслом, не обладает противовирусными свойствами.

Заключение. Можно предположить, что вирулицидные вещества не являются основными метаболитами мицелия исследуемого гриба, а, вероятно, являются побочными продуктами разложения древесины.

Ключевые слова: противовирусная активность, *Inonotus rheades*, вирус клещевого энцефалита, древесина берёзы

Для цитирования: Хаснатинов М.А., Горностай Т.Г., Соловаров И.С., Полякова М.С., Данчинова Г.А., Боровский Г.Б. Противовирусные свойства водных экстрактов мицелия *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) в отношении вируса клещевого энцефалита *in vitro* определяются субстратом выращивания. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 55-59. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.8.

Antiviral Properties of Water Extracts of Mycelium *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) against the Virus of Tick-Borne Encephalitis Virus *in vitro*

Khasnatinov M.A.¹, Gornostai T.G.², Solovarov I.S.¹, Polyakova M.S.², Danchinova G.A.¹, Borovskii G.B.²

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryaseva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);

² Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS (Lermontova str. 132, Irkutsk 664033, Russian Federation)

Corresponding author: Khasnatinov Maxim Anatolievich, e-mail: khasnatinov@yandex.ru

Abstract

Background. Tick-borne encephalitis virus is dangerous and widespread pathogen that is transmitted to humans through the bites of hard ticks. Wild fungi, such as xylophilic basidiomycetes, are widely used in traditional medicine to treat the infectious diseases and are promising natural sources of new antiviral agents. It was previously shown that aqueous extracts from the mycelium of the *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) fungus exhibit significant antiviral activity against tick-borne encephalitis virus, however, the mechanisms of this activity remain unclear.

Aim. To analyze the relationship between the virucidal properties of *I. rheades* extract and the substrate on which the cultivation was carried out.

Materials and methods. The mycelium was grown either in a standard liquid medium with wort or on wooden disks from birch. Extracts of water-soluble polysaccharides were prepared from both mycelium samples. The concentration of infectious tick-borne encephalitis virus was determined using the method of titration of plaque-forming components (PFU). Approximately 30 000 PFU of tick-borne encephalitis virus was mixed with an equal volume of corresponding *I. rheades* extract at concentration of 8 mg/mL and incubated for 30 min at 37 °C. Afterwards, the residual infectivity of tick-borne encephalitis virus was determined using the identical virus sample incubated with sterile water as a reference.

Results. It was found that treatment of tick-borne encephalitis virus with extracts from *I. rheades* mycelium resulted in inhibition of the infectivity of the virus in the cell culture. However, the same strain of *I. rheades*, grown on medium with wort, did not exhibit antiviral properties.

Conclusions. Virucidal substances are likely to be not the main metabolites of the mycelium of *I. rheades*, but are rather metabolized wood polysaccharides. Further research is needed to more accurately identify the active ingredients and assess their antiviral activity.

Key words: antiviral activity, *Inonotus rheades*, tick-borne encephalitis virus, birch wood

For citation: Khasnatinov M.A., Gornostai T.G., Solovarov I.S., Polyakova M.S., Danchinova G.A., Borovskii G.B. Antiviral Properties of Water Extracts of Mycelium *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) against the Virus of Tick-Borne Encephalitis Virus *in vitro*. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 55-59. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.8.

ОБОСНОВАНИЕ

Флавивирусы – опасные патогены человека. Возбудители лихорадки Денге, жёлтой лихорадки, японского и клещевого энцефалита являются флавивирусами. Специфических лекарственных средств против них не существует. Наиболее эпидемически значимым флавивирусом в Российской Федерации является вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), передающийся людям при укусах иксодовых клещей [1, 2]. Широкое распространение природных очагов клещевого энцефалита (КЭ) на территории РФ, низкий уровень вакцинации населения и недостаток специфических противовирусных препаратов делают актуальной разработку новых лекарственных средств против КЭ. Одним из активно развивающихся направлений в разработке новых противовирусных препаратов является поиск активных химических соединений в продуктах естественного происхождения.

К числу потенциальных источников природных метаболитов с противовирусной активностью относят ксилотрофные базидиомицеты, из которых наиболее изученным и широко распространённым объектом является склероций трутовика скошенного *Inonotus obliquus* (чага) [3]. Для различных экстрактов из склероция *I. obliquus* показан широкий диапазон противовирусной активности *in vitro* в отношении: вирусов гриппа птиц (субтип А/Н5N1) [4], ВИЧ-1 [5, 6], простого герпеса (HSV) [7], натуральной оспы и осповакцины [8]. Также показано действие извлечений на активность вируса герпеса: при внутрибрюшинном введении водных экстрактов *I. obliquus* 0,4–2,0 мг сухого вещества на мышь за сутки до заражения животных вирусом простого герпеса II типа была выявлена 90%-ная выживаемость животных [9].

Ранее нами было показано, что один из представителей рода *Inonotus* – трутовик лисий *Inonotus rheades* (Pers.) P. Karst. (1882) – содержит в мицелии водорастворимые вещества, обладающие сильными вирулицидными свойствами в отношении ВКЭ [10]. В связи с этим стоит задача получения необходимого объёма сырья для извлечения и последующего изучения искоемых соединений. Синтез определённых метаболитов у грибов в значительной степени определяется субстратным фактором [11]. В литературе отмечено, что модификация субстратов приводила к увеличению биоактивности экстрактов из широко используемых в традиционной медицине грибов, таких как *Ganoderma lucidum* (рейши) [12] и *I. obliquus* [13]. Для экстрактов из *I. obliquus* выявлена противовирусная активность из сырья, полученного при жидкофазном культивировании и на древесине, для экстрактов *Lentinula edodes* (шиитакэ) и *Pleurotus ostreatus* (вешенка устричная) – при получении плодовых тел на пшеничном зерне [5, 9], такие данные демонстрируют, что субстрат оказывает влияние на биологическую активность получаемого сырья. При этом древесина разных пород и мест произрастания в качестве субстрата может давать на выходе различную противовирусную

активность извлечений [14]. О специфичности наработки противовирусных веществ в зависимости от субстрата у *I. rheades* опубликованных данных нет.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать взаимосвязь между вирулицидными свойствами экстракта *I. rheades* и субстратом, на котором велось культивирование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования был базидиальный гриб *I. rheades* штамм 287, из коллекции грибных культур ЦКП «Биоресурсный центр» СИФИБР СО РАН, который культивировали на жидкой среде и древесных дисках *Betula pendula* Roth (Betulaceae). Среда и субстрат были стерилизованы и после этого инокулированы мицелием *I. rheades*. Культивирование на жидкой среде и на древесине проводили в течение 30 и 60 дней соответственно, при 25 ± 1 °C, в темноте.

Из полученных в ходе культивирования мицелия и культуральной жидкости выделяли фракции водорастворимых полисахаридов (ВРПС) с использованием методики Бабицкой с соавт. [15]. Перерастворение делали с использованием стерильной бидистиллированной воды и после пропускали через бактериальный фильтр с порами диаметром 22 мкм. Раствор общей полисахаридной фракции хранили при -20 °C.

Для оценки противовирусной активности использовали охарактеризованный ранее изолят ВКЭ 92М [16]. Культивирование ВКЭ производили в клеточной линии почки эмбриона свиньи СПЭВ (ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург). Инфекционность вируса определяли с помощью титрования бляшкообразующих единиц в культуральной среде и выражали в виде lg БОЕ/мл. Поддержание культур клеток осуществляли на среде RPMI 1640 с добавлением антибиотиков и 5%-ной эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) NuClone (ThermoScientific, Великобритания).

Противовирусную активность определяли в соответствии с Гулд и Клегг [17] с модификациями. Для оценки ингибирующего действия экстрактов на вирионы ВКЭ, 100 мкл среды RPMI 1640 (без сыворотки), содержащей 30 000 БОЕ ВКЭ, смешивали с равным объёмом тестируемого экстракта в концентрации 8 мг/мл. Таким образом, рабочая концентрация экстрактов составляла 4 мг/мл. Референс-образец приготавливали, смешивая 100 мкл вирусной суспензии с равным объёмом стерильной бидистиллированной воды. В качестве положительного контроля использовали донорский иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (Томск). Исходный препарат разбавляли стерильной бидистиллированной водой до рабочей концентрации иммуноглобулина 1 мг/мл. Смеси инкубировали при 37 °C в течение 30 минут и затем определяли концентрацию инфекционного ВКЭ в каждом

образце, используя метод титрования БОЕ. Индекс ингибирования (ИИ) рассчитывали как разницу титра ВКЭ (в логарифмическом выражении) в референс-образце и титра ВКЭ в образце, обработанном исследуемым препаратом. Для каждого препарата и контрольных образцов проводили три независимых повтора эксперимента, результаты представляли в виде среднего значения трёх наблюдений. Для оценки внутригрупповой вариабельности результатов рассчитывали стандартное отклонение. Обработку результатов производили с помощью программы MS Office EXCEL (Microsoft, США). Исследования проводились в лаборатории, лицензированной для работ с возбудителями инфекционных заболеваний II–IV группы патогенности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы были получены фракции ВРПС из культуральной жидкости (ВР-1), из мицелия, полученного на жидкой среде (ВР-3) и из мицелия, выращенного на древесных дисках (ВР-6), с выходом ВРПС 2,49, 0,08 и 1,06 г соответственно. При обработке флавириусов препаратами, снижение титра вируса на 1 lg и более свидетельствует о наличии вируснейтрализующей или вирулицидной активности [17]. Индекс ингибирования экстрактов ВР-1 и ВР-3 составил $0,6 \pm 0,05$ и $0,06 \pm 0,1$ соответственно, что свидетельствует об очень низкой или отсутствующей ингибирующей активности. ИИ экстракта ВР6 составил $5,56 \pm 0,05$. Этот показатель был сопоставим с индексом ингибирования специфичного иммуноглобулина против ВКЭ (также $5,56 \pm 0,05$) и стабильно воспроизводился в трёх независимых повторах, что свидетельствует о выраженной вирулицидной активности экстракта ВР6. При обработке экстрактами ВР-1 и ВР-3 в концентрации 4 мг/мл не выявлено различий инфекционности ВКЭ с референс-образцом, тогда как экстракт ВР-6 полностью уничтожил ВКЭ (рис. 1). Различия между препаратами более чем в три раза превышали стандартное отклонение средних значений любого из препаратов (рис. 1).

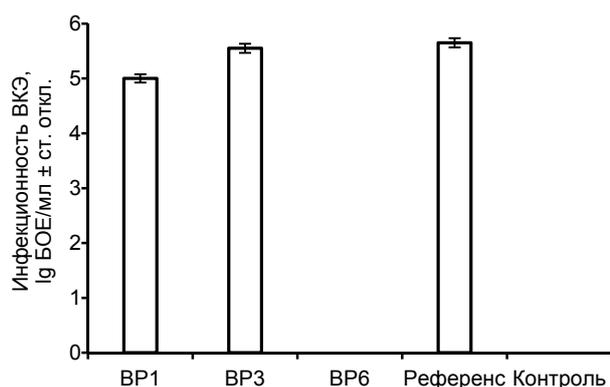


Рис. 1. Противовирусная активность экстрактов *I. rheades* в рабочей концентрации 4 мг/мл. ВР-1 – экстракт из культуральной жидкости; ВР-3 – из мицелия, полученного на жидкой среде; ВР-6 – из мицелия, выращенного на древесных дисках; референс – стерильная бидистиллированная вода; контроль – иммуноглобулин человека против КЭ. Планки погрешностей отражают стандартное отклонение среднего по результатам трёх независимых экспериментов

Fig. 1. Antiviral activity of *I. rheades* extracts at working concentration of 4 mg/mL. ВР-1 – extract from culture medium; ВР-3 – from mycelium obtained in a liquid medium; ВР-6 – from mycelium grown on wooden discs; reference – sterile double distilled water; control – human immunoglobulin against tick-borne encephalitis. Error bars represent the standard deviation of the mean from three independent replications

Различия в вирулицидной активности экстрактов, полученных на разных субстратах, могут объясняться двояко. С одной стороны, могут существовать метаболические различия в синтезе соединений *I. rheades* на древесине берёзы, обусловленные наличием в субстрате богатого набора сахаров, отсутствующего в жидкой среде стандартного состава. В этом случае, вероятно, что синтез вирулицидных в отношении ВКЭ компонентов экстракта мицелием *I. rheades* при жидкофазном культивировании возможен, если в среду добавить выделенные из берёзы поли- и моносахариды. С другой стороны, можно предположить, что вирулицидные вещества не являются основными метаболитами мицелия исследуемого гриба, а могут быть побочными продуктами разложения субстрата. Об этом свидетельствует наличие признаков вирусингибирующей активности в культуральной среде (препарат ВР-1, ИИ = 0,6), её полное отсутствие в мицелии, выращенном на этой среде (ВР-3, ИИ = 0,06), и ярко выраженное увеличение антивирусной активности при смене субстрата (ВР-6, ИИ = 5,56).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирулицидные свойства экстрактов *I. rheades* определяются субстратом выращивания гриба. При этом экстракты мицелия, выращенного на стандартной культуральной среде, не проявляют антивирусных свойств, тогда как экстракты мицелия, выращенного на древесине, обладают ярко выраженными вирулицидными качествами. Для выяснения точного механизма противовирусного действия препаратов *I. rheades* необходимо определить физико-химические свойства и проанализировать компонентный состав экстрактов, а также установить, возможен ли синтез мицелием *I. rheades* вирулицидных в отношении ВКЭ веществ из древесины других пород.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 20-44-380010.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова И.В., Ткачев С.Е., Савинова Ю.С., Демина Т.В., Дорошенко Е.К., Лисак О.В., и др. Особенности экологии вируса клещевого энцефалита европейского субтипа на территории Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(1): 22-25. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-22-25
2. Аитов К.А., Бурданова Т.М., Верховина М.М., Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Козлова И.В., и др. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири: этиология, молекулярная эпидемиология, особенности клинического течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018; 7(3): 31-40. doi: 10.24411/2305-3496-2018-13005
3. Zhong X, Ren K, Lu S, Yang S, Sun D. Progress of research on *Inonotus obliquus*. *Chin J Integr Med*. 2009; 15(2): 156-160. doi: 10.1007/s11655-009-0156-2
4. Филиппова Е.И., Мазуркова Н.А., Кабанов А.С. Теплякова Т.В., Ибрагимова Ж.Б., Макаревич Е.В., и др. Противовирусные свойства водных экстрактов, выделенных из высших базидиомицетов, в отношении пандемического вируса гриппа А(Н1N1)2009. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2014; (1): 129-130.
5. Гашникова Н.М., Косогова Т.А., Пучкова Л.И., Балахин С.М., Теплякова Т.В. Противовирусная активность экстрак-

тов из базидиальных грибов в отношении вируса иммунодефицита человека. *Наука и современность*. 2011; (12-1): 12-18.

6. Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенов М.П., Калнина Л.Б., Носик Д.Н. Противовирусное действие водных экстрактов берёзового гриба *Inonotus obliquus* на вирус иммунодефицита человека. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(2): 35-38.

7. Pan HH, Yu XT, Li T, Wu HL, Jiao CW, Cai MH, et al. Aqueous extract from a Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher basidiomycetes), prevents herpes simplex virus entry through inhibition of viral-induced membrane fusion. *Int J Med Mushrooms*. 2013; 15(1): 29-38. doi: 10.1615/IntJMedMushr.v15.i1.40

8. Теплякова Т.В., Булычев Л.Е., Косогова Т.А., Ибрагимова Ж.Б., Юрганова И.А., Кабанов А.С., и др. Противовирусная активность экстрактов из базидиальных грибов в отношении ортопоксвирусов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 3(113): 99-101. doi: 10.21055/0370-1069-2012-3-99-101

9. Разумов И.А., Казачинская Е.И., Пучкова Л.И., Косогова Т.А., Горбунова И.А., Локтев В.Б., и др. Протективная активность водных экстрактов из высших грибов при экспериментальной герпесвирусной инфекции у белых мышей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2013; 58(9-10): 8-12.

10. Горностай Т.Г., Хаснатинов М.А., Соловаров И.С., Данчинова Г.А., Боровский Г.Б. Противовирусные свойства водных экстрактов мицелия *Inonotus rheades* в отношении вируса клещевого энцефалита *in vitro*. В кн.: Бычков И.В., Казаков А.Л. (ред.) *Актуальные проблемы науки Прибайкалья*. Вып. 3. Иркутск: Изд-во ИГУ; 2020: 21-25.

11. Shang Z, Li XM, Li CS, Wang BG. Diverse secondary metabolites produced by marine-derived fungus *Nigrospora* sp. MA75 on various culture media. *Chem Biodiversity*. 2012; 9: 1338-1348. doi: 10.1002/cbdv.201100216

12. You BL, Lee HZ, Chung KR, Lee MH, Huang MJ, Tien N, et al. Enhanced production of ganoderic acids and cytotoxicity of *Ganoderma lucidum* using solid-medium culture. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012; 76(8): 1529-1534. doi: 10.1271/bbb.120270

13. Xu X, Zhu J. Enhanced phenolic antioxidants production in submerged cultures of *Inonotus obliquus* in a ground corn stover medium. *Biochem Eng J*. 2011; 58-59: 103-109. doi: 10.1016/j.bej.2011.09.003

14. Vlasenko VA, Ilyicheva TN, Teplyakova TV, Svyatchenko SV, Asbaganov SV, Zmitrovich IV, et al. Antiviral activity of total polysaccharide fraction of water and ethanol extracts of *Pleurotus pulmonarius* against the influenza A virus. *Curr Res Environ Appl Mycol J Fungal Biol*. 2020; 10(1): 224-235. doi: 10.5943/cream/10/1/22

15. Бабицкая В.Г., Щерба В.В., Пучкова Т.А., Смирнов Д.А., Бисько Н.А., Поединок Н.Л. Влияние условий глубинного культивирования лекарственного гриба *Ganoderma lucidum* (Рейши) на образование полисахаридов. *Биотехнология*. 2007; (6): 34-41.

16. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Злобин В.И., Ляпунов А.В., Арбатская Е.В., Чапоргина Е.А., и др. Вирус клещевого энцефалита в Монголии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2012; (4): 9-12.

17. Gould EA, Clegg JCS. Growth, titration and purification of togaviruses. In: Mahy BWJ. (ed.) *Virology: A Practical Approach*. Oxford: IRL Press; 1985: 43-48.

REFERENCES

1. Kozlova IV, Tkachev SE, Savinova YuS, Demina TV, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. The ecology features of tick-borne encephalitis virus of European subtype in Siberia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16(1): 22-25. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-22-25. (In Russ.)

2. Aitov KA, Burdanova TM, Verkhozina MM, Demina TV, Dzhioev YuP, Kozlova IV, et al. Tick-borne encephalitis in Eastern Siberia: Etiology, molecular epidemiology and peculiarities of the clinical course. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018; 7(3): 31-40. doi: 10.24411/2305-3496-2018-13005. (In Russ.)

3. Zhong X, Ren K, Lu S, Yang S, Sun D. Progress of research on *Inonotus obliquus*. *Chin J Integr Med*. 2009; 15(2): 156-160. doi: 10.1007/s11655-009-0156-2

4. Filippova EI, Mazurkova NA, Kabanov AS, Teplyakova TV, Ibragimova ZB, Makarevich EV, et al. Antiviral properties of aqueous extracts isolated from higher basidiomycetes as respect to pandemic influenza virus A(H1N1)2009. *Nauchnoe obozrenie. Biologicheskije nauki*. 2014; (1): 129-130. (In Russ.)

5. Gashnikova NM, Kosogova TA, Puchkova LI, Balakhnin SM, Teplyakova TV. Anti-viral activity extracts from basidial mushrooms regarding the virus human immunodeficiency. *Nauka I sovremennost*. 2011; (12-1): 12-18. (In Russ.)

6. Shibnev VA, Garaev TM, Finogenova MP, Kalnina LB, Nosik DN. Antiviral activity of aqueous extracts of the birch fungus *Inonotus obliquus* on the human immunodeficiency virus. *Problems of Virology*. 2015; 60(2): 35-38. (In Russ.)

7. Pan HH, Yu XT, Li T, Wu HL, Jiao CW, Cai MH, et al. Aqueous extract from a Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher basidiomycetes), prevents herpes simplex virus entry through inhibition of viral-induced membrane fusion. *Int J Med Mushrooms*. 2013; 15(1): 29-38. doi: 10.1615/IntJMedMushr.v15.i1.40

8. Teplyakova TV, Bulychiev LE, Kosogova TA, Ibragimova ZhB, Yurganova IA, Kabanov AS, et al. Antiviral activity of extracts from basidiomycetes for orthopoxviruses. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2012; 3(113): 99-101. doi: 10.21055/0370-1069-2012-3-99-101. (In Russ.)

9. Razumov IA, Kazachinskaya EI, Puchkova LI, Kosogova TA, Gorbunova IA, Loktev VB, et al. Protective activity of aqueous extracts from higher mushrooms against *Herpes simplex virus* type-2 on albino mice model. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2013; 58(9-10): 8-12. (In Russ.)

10. Gornostay TG, Khasnatinov MA, Solovarov IS, Danchinova GA, Borovskii GB. Antiviral properties of water extracts of mycelium *Inonotus rheades*, against the virus of tick-borne encephalitis virus *in vitro*. In: Bychkov IV, Kazakov AL. (eds.) *Actual problems of science in the Baikal region. Issue 3*. Irkutsk: Izdatelstvo ISU; 2020: 21-25. (In Russ.)

11. Shang Z, Li XM, Li CS, Wang BG. Diverse secondary metabolites produced by marine-derived fungus *Nigrospora* sp. MA75 on various culture media. *Chem Biodiversity*. 2012; 9: 1338-1348. doi: 10.1002/cbdv.201100216

12. You BL, Lee HZ, Chung KR, Lee MH, Huang MJ, Tien N, et al. Enhanced production of ganoderic acids and cytotoxicity of *Ganoderma lucidum* using solid-medium culture. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012; 76(8): 1529-1534. doi: 10.1271/bbb.120270

13. Xu X, Zhu J. Enhanced phenolic antioxidants production in submerged cultures of *Inonotus obliquus* in a ground corn stover medium. *Biochem Eng J*. 2011; 58-59: 103-109. doi: 10.1016/j.bej.2011.09.003

14. Vlasenko VA, Ilyicheva TN, Teplyakova TV, Svyatchenko SV, Asbaganov SV, Zmitrovich IV, et al. Antiviral activity of total polysaccharide fraction of water and ethanol extracts of *Pleurotus pulmonarius* against the influenza A virus. *Curr Res Environ Appl Mycol J Fungal Biol*. 2020; 10(1): 224-235. doi: 10.5943/cream/10/1/22

15. Babitskaya VG, Shcherba VV, Puchkova TA, Smirnov DA, Bisko NA, Poyedinok NL. Effect of the conditions for submerged culturing of the medicinal fungus *Ganoderma lucidum* (Rei Shi) on the polysaccharide production. *Biotechnologia*. 2007; (6): 34-41. (In Russ.)

16. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Zlobin VI, Liapunov AV, Arbatskaya EV, Tchaporgina EA, et al. Tick-borne encephalitis virus in Mongolia. *Sibirskii Medicinskii Zhurnal (Irkutsk)*. 2012; 111(4): 9-12. (In Russ.)

17. Gould EA, Clegg JCS. Growth, titration and purification of togaviruses. In: Mahy BWJ. (ed.) *Virology: A Practical Approach*. Oxford: IRL Press; 1985: 43-48.

Сведения об авторах

Хаснатинов Максим Анатольевич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Горностай Татьяна Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, младший научный сотрудник лаборатории физиологической генетики, ФГБНУ Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, e-mail: t.g.gornostay@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1120-2148>

Соловаров Иннокентий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: keschass@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

Полякова Марина Станиславовна – ведущий инженер лаборатории физиологической генетики научный сотрудник лаборатории физиологической генетики, ФГБНУ Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН; e-mail: poljakova.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4125-0212>

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: dan-chin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6705-3070>

Боровский Геннадий Борисович – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории физиологической генетики, ФГБНУ Сибирский институт физиологии и биохимии растений СО РАН, e-mail: borovskii@sifibr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5089-5311>

Information about the authors

Maxim A. Khasnatinov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Transmissible Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: khasnatinov@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Tatyana G. Gornostai – Cand. Sc. (Pharm.), Junior Research Officer at the Laboratory of Physiological Genetics, Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, e-mail: t.g.gornostay@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1120-2148>

Innokentii S. Solovarov – Junior Research Officer at the Laboratory of Transmissible Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: keschass@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

Marina S. Polyakova – Leading Engineer at the Laboratory of Physiological Genetics, Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, e-mail: poljakova.m@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4125-0212>

Galina A. Danchinova – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: dan-chin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6705-3070>

Gennadii B. Borovskii – Dr. Sc. (Biol.), Chief Research Officer at the Laboratory of Physiological Genetics, Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, e-mail: borovskii@sifibr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5089-5311>

Вклад авторов

Хаснатинов М.А. – разработка дизайна исследования, планирование экспериментов, выполнение экспериментов, анализ, интерпретация и обсуждение результатов, подготовка публикации.

Горностай Т.Г. – разработка дизайна исследования, планирование экспериментов, выполнение экспериментов, анализ, интерпретация и обсуждение результатов, подготовка публикации.

Соловаров И.С. – выполнение экспериментов, анализ, интерпретация и обсуждение результатов, подготовка публикации.

Полякова М.С. – планирование экспериментов, выполнение экспериментов, анализ, интерпретация и обсуждение результатов, подготовка публикации.

Данчинова Г.А. – планирование исследования, анализ, интерпретация и обсуждение результатов, подготовка публикации.

Боровский Г.Б. – разработка дизайна исследования, планирование экспериментов, анализ, интерпретация и обсуждение результатов, написание рукописи.

Статья получена: 15.12.2020. Статья принята: 08.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 15.12.2020. Accepted: 08.02.2021. Published: 26.02.2021.

Эпизоотическая ситуация по анаплазмозу мелких жвачных животных на территории Иркутской области

Сунцова О.В.¹, Рар В.А.², Лисак О.В.¹, Мельцов И.В.³, Дорощенко Е.К.¹, Савинова Ю.С.¹,
Тикуннов А.Ю.², Козлова И.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, Россия);

² ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения

Российской академии наук (630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8); ³ ФГБОУ ВО Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского (664038, Иркутская обл., Иркутский р-н, п. Молодёжный)

Автор, ответственный за переписку: Сунцова Ольга Владимировна, e-mail: olga_syntsova@list.ru

Резюме

Анаплазмозы жвачных животных – это группа природно-очаговых инфекций, вызываемых бактериями из рода *Anaplasma* семейства *Anaplasmataceae*. Основным этиологическим агентом анаплазмоза овец, коз, а также диких жвачных животных является *Anaplasma ovis*, которая паразитирует в эритроцитах этих животных. На сегодняшний день информация о наличии очагов анаплазмоза мелких жвачных животных на территории Иркутской области отсутствовала. Цель данной работы – индикация и идентификация анаплазм в крови овец и коз с помощью молекулярно-генетических методов, получение данных о широте распространения очагов анаплазмозов на территории Иркутской области. На наличие ДНК анаплазм были исследованы 20 образцов крови коз, 611 образцов крови овец и 209 клещей *Dermacentor nuttalli* из 12 районов Иркутской области. Только один вид анаплазм – *A. ovis* – был обнаружен среди генотипированных образцов. *A. ovis* была обнаружена в крови овец и коз во всех исследуемых районах Иркутской области. Доля образцов крови овец, содержащих ДНК анаплазм, варьировала от 30 % до 85 %, коз – от 10 % до 100 % в разных районах региона, составив в среднем по Иркутской области у овец – 57,8 %, у коз – 55,0 %. Заражённость *A. ovis* клещей *D. nuttalli* составила 5,7 %. *A. ovis* выявлена у домашних животных, принадлежащих различным собственникам, что свидетельствует о широком распространении очагов анаплазмоза домашних мелких жвачных животных на территории региона. Нуклеотидные последовательности образцов, выявленные в крови овец и коз на территории Иркутской области, различались между собой единичной нуклеотидной заменой и были идентичны последовательностям типового штамма Haibe, а также последовательностям *A. ovis*, обнаруженным ранее в крови овец из Монголии, оленей из Китая, а также клещей *Dermacentor niveus* и *Dermacentor nuttalli* из Китая. Эти последовательности также были идентичны последовательностям, обнаруженным ранее в крови овец из Алтая и в клещах *D. nuttalli* из Тувы, что свидетельствует о широком распространении данных генотипов *A. ovis* на территории Сибири и о вероятной роли клещей *D. nuttalli* в качестве переносчика возбудителя анаплазмоза мелких жвачных животных в Иркутской области.

Ключевые слова: анаплазмозы жвачных животных, анаплазмы, *Anaplasma ovis*, иксодовые клещи, ген 16S рРНК, филогенетический анализ

Для цитирования: Сунцова О.В., Рар В.А., Лисак О.В., Мельцов И.В., Дорощенко Е.К., Савинова Ю.С., Тикуннов А.Ю., Козлова И.В. Эпизоотическая ситуация по анаплазмозу мелких жвачных животных на территории Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 60-68. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.9.

Epizootic Situation on Anaplasmosis of Small Ruminants in the Irkutsk Region

Suntsova O.V.¹, Rar V.A.², Lisak O.V.¹, Meltsov I.V.³, Doroschenko E.K.¹, Savinova Yu.S.¹,
Tikunov A.Yu.², Kozlova I.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Lavrentyeva av. 8, Novosibirsk 630090, Russian Federation); ³ Irkutsk State University of Agriculture named after A.A. Ezhevsky (Molodezhny settlement, Irkutsk region 664038, Russian Federation)

Corresponding author: Olga V. Suntsova, e-mail: olga_syntsova@list.ru

Abstract

Anaplasmosis of ruminants is a group of natural focal infections caused by bacteria from the genus *Anaplasma* of the *Anaplasmataceae* family. The main etiological agent of anaplasmosis in sheep, goats, and wild ruminants is *Anaplasma ovis*, which parasitizes in the erythrocytes of these animals. The purpose of this study was the finding and identification of *Anaplasma* spp. in the blood of small ruminants using genetic methods and obtaining data on the distribution of anaplasmosis in the Irkutsk region. 20 goat blood samples, 611 sheep blood samples and 209 *Dermacentor nuttalli* ticks from 12 districts of the Irkutsk region were examined for the presence of *Anaplasma* spp. Only one type of *Anaplasma*, *A. ovis*, was found among the genotyped samples. *A. ovis* was found in the blood of sheep and goats in all of the studied districts of the Irkutsk region. The proportion of sheep blood samples containing *Anaplasma* DNA varied from 30 % to 85 %, in goats – from 10 % to 100 % in different districts, and averaged 57.8 % in sheep and 55.0 % in goats. Frequency of infection of *D. nuttalli* ticks with *A. ovis* was 5.7 %. The nucleotide sequences of the samples detected in the blood of small ruminants on the territory of the Irkutsk region differed from each other by a single nucleotide substitution and were identical to the sequences of the type strain Haibe, as well as the sequences of *A. ovis* previously

found in the blood of sheep from Mongolia, deer from China, and *Dermacentor niveus* and *Dermacentor nuttalli* ticks from China. These sequences were also identical to the sequences previously found in the blood of sheep from Altai and in *Dermacentor nuttalli* ticks from Tuva, which indicates the wide distribution of these *A. ovis* genovariants in Siberia and the probable role of *D. nuttalli* as a carrier of the agent of anaplasmosis of small ruminants in the Irkutsk region.

Key words: ruminant anaplasmosis, *Anaplasma*, *Anaplasma ovis*, Ixodidae ticks, 16S rRNA gene, phylogenetic analysis

For citation: Suntsova O.V., Rar V.A., Lisak O.V., Meltsov I.V., Doroschenko E.K., Savinova Yu.S., Tikunov A.Yu., Kozlova I.V. Epizootic Situation on Anaplasmosis of Small Ruminants in the Irkutsk Region. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 60-68. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.9.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, передаваемые через укус иксодовых клещей, представляют собой растущую угрозу для животноводства, а также для здоровья человека во всём мире [1, 2].

Наибольшую эпизоотическую значимость среди гемопаразитов сельскохозяйственных животных имеют бактерии рода *Anaplasma*, которые относятся к классу альфа-протеобактерий, семейству Anaplasmataceae порядка Rickettsiales. Анаплазмы представляют собой мелкие грамотрицательные облигатные внутриклеточные микроорганизмы, обладающие тропизмом к различным клеткам кровеносной системы животных и человека [3, 4, 5].

Анаплазмозы мелких жвачных животных широко распространены в мире. Наиболее распространённым возбудителем анаплазмозов мелких жвачных животных является *A. ovis*, которая обнаружена у овец, коз, а также диких жвачных животных в США, Африке, Восточной и Юго-Западной Азии и некоторых странах Европы [6, 7, 8, 9]. Географическое распределение анаплазмоза мелких жвачных животных в Европе ограничивается преимущественно странами Пиренейского полуострова и Средиземноморья, в том числе Францией, Италией [1, 10], Турцией [11], Португалией [12] и Юго-Восточной Румынией. Установлено, что основными переносчиками *A. ovis* являются клещи родов *Dermacentor*, *Rhipicephalus* [8, 9, 13]. Передача возбудителя может совершаться по ходу метаморфоза клещей от одной стадии к другой (трансфазово). Предполагается, что некоторые виды клещей в одной и той же отаре могут передавать *A. ovis* жвачным животным только путём перемещения частично напитавшихся взрослых клещей от инфицированных животных к неинфицированным [14]. Этот путь передачи может объяснить, почему в некоторых эндемичных районах (юг Словакии и юг Западной Сибири) *A. ovis* не была обнаружена у клещей, несмотря на высокую распространённость возбудителя у мелких жвачных [15, 16].

A. ovis обычно вызывает лёгкое заболевание у жвачных животных [6], но при наличии коинфекций с представителями рода *Babesia*, *Theileria* или в стрессовых ситуациях клиническое течение может быть тяжёлым и характеризоваться лихорадкой, гемолитической анемией, желтухой, депрессией, анорексией и потерей веса [17, 18, 19, 20]. После острого заболевания у животных может наблюдаться длительная персистенция *A. ovis* [21]. Тяжёлая вспышка анаплазмоза овец была зарегистрирована на востоке Испании в 2014 г., где эта инфекция ранее не регистрировалась [21]. Пострадало более 30 % овцеводческих хозяйств и от 2 % до 30 % овец в каждом стаде. Клинические признаки во время вспышки были неспецифическими и включали тяжёлую анемию, крайнюю слабость, анорексию и потерю веса. Примечательно, что первый окот стал ключевым моментом, вызвавшим

клинические признаки болезни [21]. Не так давно описан случай детекции *A. ovis* в крови пациента с острова Кипр, что указывает на то, что данный возбудитель, по всей видимости, имеет не только зоонозный потенциал [22].

Анаплазмоз мелких жвачных животных может быть вызван и другими этиологическими агентами – возбудителем гранулоцитарного анаплазмоза *Anaplasma phagocytophilum* и возбудителем моноцитарного анаплазмоза *Anaplasma bovis*. При этом инфекции, вызванные *A. phagocytophilum*, наиболее распространены в северной части Европы [23], а инфекции, вызванные *A. bovis*, – в Китае [24]. Кроме того, овцы и козы могут быть инфицированы анаплазмами нового, формально не признанного вида – *Anaplasma capra* [4], а также анаплазмами, не относящимися ни к одному из известных видов [25]. Следует отметить, что наибольшее разнообразие анаплазм мелких жвачных животных наблюдается в Китае, где козы и овцы могут быть инфицированы одновременно несколькими видами анаплазм [26].

Официальная статистика по анаплазмозам мелких жвачных животных в РФ не ведётся. Случаи инфицированности овец анаплазмами были зарегистрированы на территории Ставропольского края [27, 28], а также на территории Республики Алтай [16]. На территории Иркутской области в крови овец также была обнаружена ДНК *A. ovis*, однако эти исследования были сделаны на небольшой выборке животных [29]. К настоящему времени участие других видов анаплазм в инфицировании мелких жвачных животных на территории России не установлено, возможно, из-за незначительного числа подобных исследований.

В настоящее время для диагностики анаплазмозов мелких жвачных животных применяют различные методы: микроскопические, серологические и молекулярно-генетические.

Наиболее достоверно видовая принадлежность возбудителя может быть установлена с помощью современных молекулярно-генетических методов, таких как видоспецифическая ПЦР, секвенирование или гибридизация продуктов ПЦР с олигонуклеотидными зондами. При экспериментальных исследованиях эти методы достаточно широко применяются с целью идентификации возбудителя в крови больных и переболевших животных, а также для индикации возбудителей анаплазмозов в иксодовых клещах и насекомых. Применение ПЦР особенно важно при диагностике анаплазмоза в состоянии носительства при отсутствии клинических симптомов и для идентификации геноварианта возбудителя. Однако на практике по-прежнему решающим остаётся положительный результат микроскопии, который не исключает возможности постановки неправильного диагноза.

В связи с интенсивным развитием животноводства в Иркутской области эпизоотическое и ветеринарно-санитарное благополучие территории региона в от-

ношении опасных инфекционных агентов является одним из важных факторов, определяющих социально-экономическую ситуацию в области, перспективы её развития, повышение рентабельности животноводства и перерабатывающих отраслей. Эпизоотическая безопасность – необходимое условие устойчивого развития отрасли животноводства, решения проблемы импортозамещения товаров Иркутской области. Все вышесказанное предопределило необходимость осуществления данного исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Индикация и идентификация внутриэритроцитарных анаплазм в крови коз и овец с помощью современных молекулярно-генетических методов, получение данных о широте распространения очагов анаплазмозов на территории Иркутской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На наличие ДНК анаплазм были исследованы 611 образцов крови овец и 20 образцов крови коз из различных сельскохозяйственных организаций, фермерских

хозяйств и частных подворий из 12 районов Иркутской области (рис. 1). Кровь от клинически здоровых сельскохозяйственных животных (по 1 мл от каждого животного) отбирали в стандартные стерильные пробирки (erpendorf 1,5 мл), содержащие по 100 мкл 0,05 М раствора ЭДТА. Также на наличие ДНК анаплазм были исследованы 209 экземпляров клещей *Dermacentor nuttalli* из 5 районов Иркутской области.

Суммарные нуклеиновые кислоты экстрагировали из образцов с помощью набора «Рибо-преп» («Амплипрайм», Москва). ДНК анаплазм выявляли методом двухраундовой ПЦР в присутствии праймеров из области гена 16SpPНК, как описано в [29]. Все образцы, содержащие ДНК анаплазм, были дополнительно проанализированы на наличие ДНК *A. phagocytophilum* посредством проведения ПЦР с видоспецифичными праймерами [31]. Видовая принадлежность анаплазм была установлена путём секвенирования полученных продуктов ПЦР длиной 450 н. о. с использованием набора реагентов BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems Inc., США). Для ряда образцов были определены нуклеотидные последовательности фрагмента гена 16S рПНК длиной

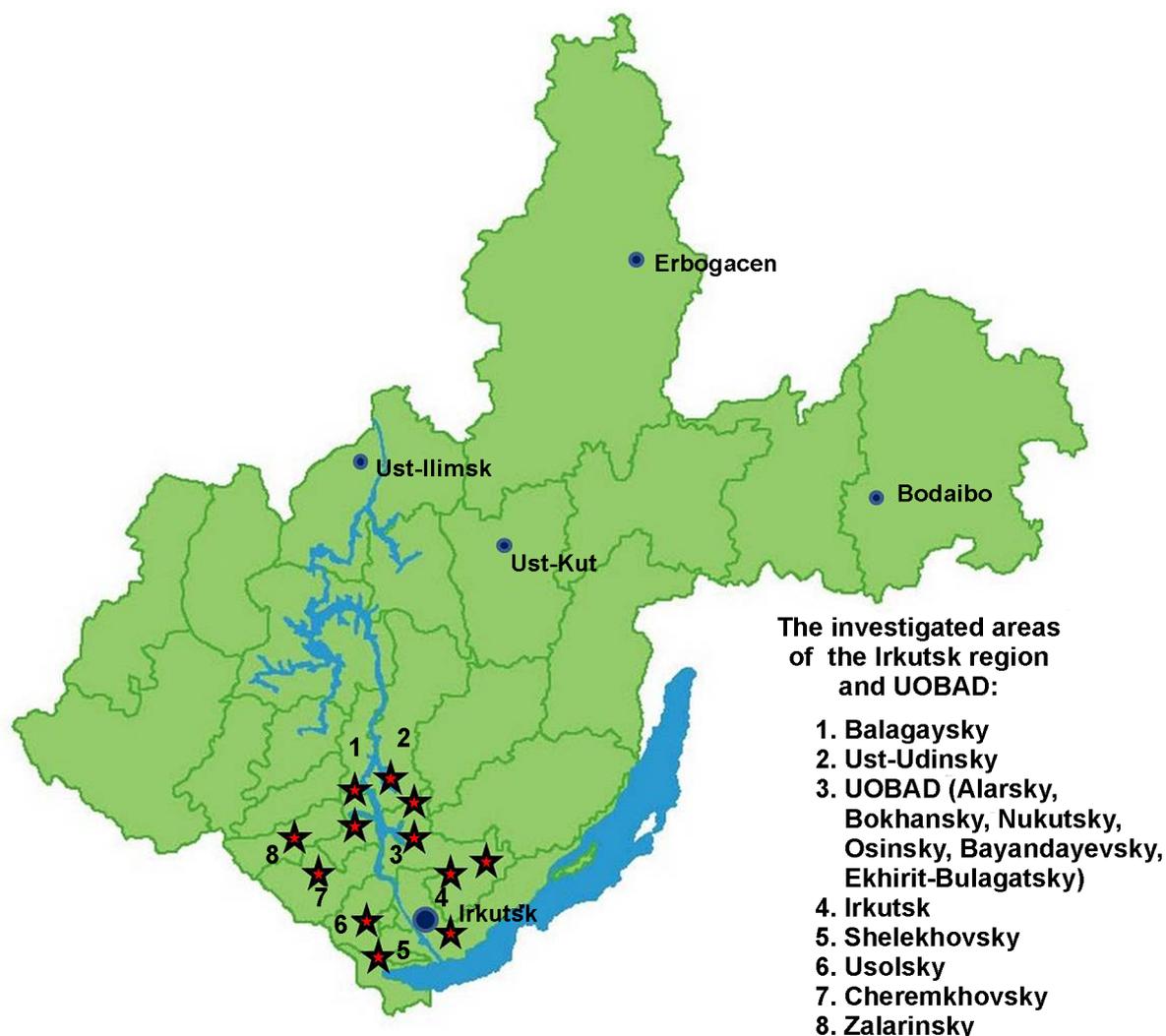


Рис. 1. Обнаружение ДНК *Anaplasma* spp. в крови мелких жвачных животных в разных районах Иркутской области
 Fig. 1. Districts of the Irkutsk region, where the study of small ruminants for the presence of *Anaplasma* spp. DNA was conducted

1300 н. о., как описано ранее [31]. Сравнение и анализ полученных нуклеотидных последовательностей выполнены с использованием программ Blastn (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>) и ClustalW (<http://www.ebi.ac.uk/clustalw/index.html>), а филогенетический анализ – с помощью пакета филогенетических программ MEGA 7.0 (<http://www.megasoftware.net/manual.html>). Нуклеотидные последовательности фрагмента гена 16S рРНК, нового для *A. ovis*, зарегистрированы в базе данных GenBank под номерами MW365551, MW365552, MW600400, MW600401, MW600402, MW600403, MW600404, MW600405, MW600406, MW600407, MW600408, MW600409, MW600410, MW600411, MW600412, MW600413.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ведущей отраслью специализации сельского хозяйства Иркутской области является мясное и молочное животноводство.

Оно является традиционной отраслью в шести районах Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО), а также в Ольхонском и Заларинском районах. Наибольшее развитие оно получило в УОБО и Ольхонском районе, где имеются обширные степи. поголовье овец и коз в Иркутской области в 2019 г. достигало 115,2 тыс. голов, из них 1,2 % приходится на сельскохозяйственные организации, 24,2 % поголовья овец и коз содержится в крестьянских (фермерских) хозяйствах, 74,6 % – в личных хозяйствах населения. Концентрация животноводства преимущественно в южных и центральных районах области определила выбор исследованных нами районов.

Осуществлена детекция ДНК *Anaplasma* spp. в крови овец и коз на территории 12 районов центральной и юж-

ной частей Иркутской области. Результаты исследования приведены в таблице 1.

ДНК *Anaplasma* spp. в крови овец выявлена на территории 12 обследованных нами районов области. При этом в разных районах региона доля образцов крови овец, содержащих ДНК анаплазм, варьировала от 30,0 % до 85,0 %, составив в среднем по Иркутской области 57,8 %. В двух районах области – Аларском и Усольском – на наличие ДНК *Anaplasma* spp. исследовались образцы крови коз. Возможно, из-за небольшой выборки доля образцов, содержащих ДНК анаплазм, варьировала в широких пределах: от 10,0 % в Усольском до 100,0 % в Аларском районах. В среднем же инфицированность коз составила 55,0 %, что примерно соответствовало средней инфицированности овец (57,8 %).

При исследовании коз из различных провинций Китая в 2011–2015 гг. их инфицированность *A. ovis* варьировала от 0 до 100 % [32]. Интересно, что в Республике Алтай ДНК *A. ovis* в крови коз выявлялась в 100 % случаев [16].

В УОБО, где разведение мелких жвачных животных является традиционной отраслью животноводства, средняя инфицированность овец *Anaplasma* spp. составила 53,2 %, у коз – 100 %. Самые высокие показатели инфицированности овец в УОБО зафиксированы в Нукутском и Эхирит-Булагатском районах (77,5 и 67,5 % соответственно). В Осинском и Боханском районах УОБО инфицированность овец была значительно ниже (30 % и 38,4 % соответственно).

В Усольском районе при 80 % инфицированности овец *Anaplasma* spp. инфицированность коз составила только 10 %. Доля образцов крови овец, содержащих ДНК анаплазм, была также высокой в Качугском, Бала-

Таблица 1
Результаты детекции ДНК анаплазм в крови мелких жвачных животных на территории Иркутской области
Table 1
The results of anaplasma DNA detection in the blood and small ruminants in the Irkutsk region

Район сбора	Овцы		Козы	
	Число образцов	Число (%) образцов, содержащих ДНК анаплазм	Число образцов	Число (%) образцов, содержащих ДНК анаплазм
Усть-Ордынский Бурятский автономный округ				
Аларский	35	19 (54,3 %)	10	10 (100,0 %)
Баяндаевский	80	50 (62,5 %)	–	–
Боханский	86	33 (38,4 %)	–	–
Нукутский	40	31 (77,5 %)	–	–
Осинский	70	21 (30,0 %)	–	–
Эхирит-Булагатский	80	54 (67,5 %)	–	–
Всего	391	208 (53,2 %)	10	10 (100,0 %)
Другие районы Иркутской области				
Балаганский	30	21 (70,0 %)	–	–
Заларинский	30	18 (60,0 %)	–	–
Качугский	20	17 (85 %)	–	–
Усольский	20	16 (80 %)	10	1 (10,0 %)
Усть-Удинский	70	47 (67,1 %)	–	–
Черемховский	50	26 (52,0 %)	–	–
Всего	220	145 (65,9 %)	10	1 (10,0 %)
ВСЕГО по всем районам	611	353 (57,8 %)	20	11 (55,0 %)

ганском, Усть-Удинском, и Заларинском районах (85,0 %, 70,0 %, 67,1 % и 60 % соответственно). В Черемховском районе ДНК анаплазм обнаружена в крови 52,0 % овец. Определение видовой принадлежности анаплазм было проведено с помощью секвенирования для 24 случайно выбранных образцов из разных районов области. Все генотипированные образцы относились к одному виду – *A. ovis*.

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. Так, например, в Португалии средняя инфицированность овец *A. ovis*, установленная с помощью ПЦР, составила 82,5 % (91,7 % в северной части и 68,8 % в южной), в Монголии – около 70 %, в Ираке – 66,7 % [6, 8]. При этом доля образцов крови овец, содержащих ДНК *A. ovis* в северных, южных и центральных частях этих стран значительно различалась. Инфицированность овец в разных провинциях Китая варьировала в широких пределах – от 0 до 70 % [32]. В Республике Алтай инфицированность овец *A. ovis* составляет 96,7 % [16]. В то же время инфицированность овец в Иркутской области была значительно выше, чем в таких странах, как Судан (от 33,3 до 41,7 % в разные годы исследования), Италия (37,0 %) и Турция (31,4 %) [6, 33, 34].

Исследованная нами выборка овец была преимущественно представлена женскими особями (83,1 %), на долю баранов приходилось 16,9 %. Заражённость овец и баранов составила 54,3 % и 66,1 % соответственно. Статистически значимой разницы в инфицированности особей женского и мужского пола не выявлено. Нами исследовались животные разных возрастов – от 0 до 6 лет. Интересно, что инфицированность овец анаплазмами была статистически значимо ниже ($p < 0,001$) у особей молодого возраста (от 0 до 3 лет) по сравнению с животными старшего возраста (от 4 до 6 лет) – $61,5 \pm 2,4$ % и $80,0 \pm 6,3$ % соответственно. При этом отмечен рост процента инфицированности овец по мере увеличения возраста животных. Так, самые низкие показатели заражённости овец анаплазмами регистрировались у животных в возрасте до одного года – $23,5 \pm 10,3$ %. После года жизни инфицированность овец возрастала и начиная с трёх лет была статистически значимо выше по сравнению с животными в возрасте от 0 до 2 лет ($p < 0,001$).

Проведённый анализ определённых в данной работе нуклеотидных последовательностей фрагмента гена 16S рРНК показал, что циркулирующие на территории Иркутской области *A. ovis* высоко консервативны по данному

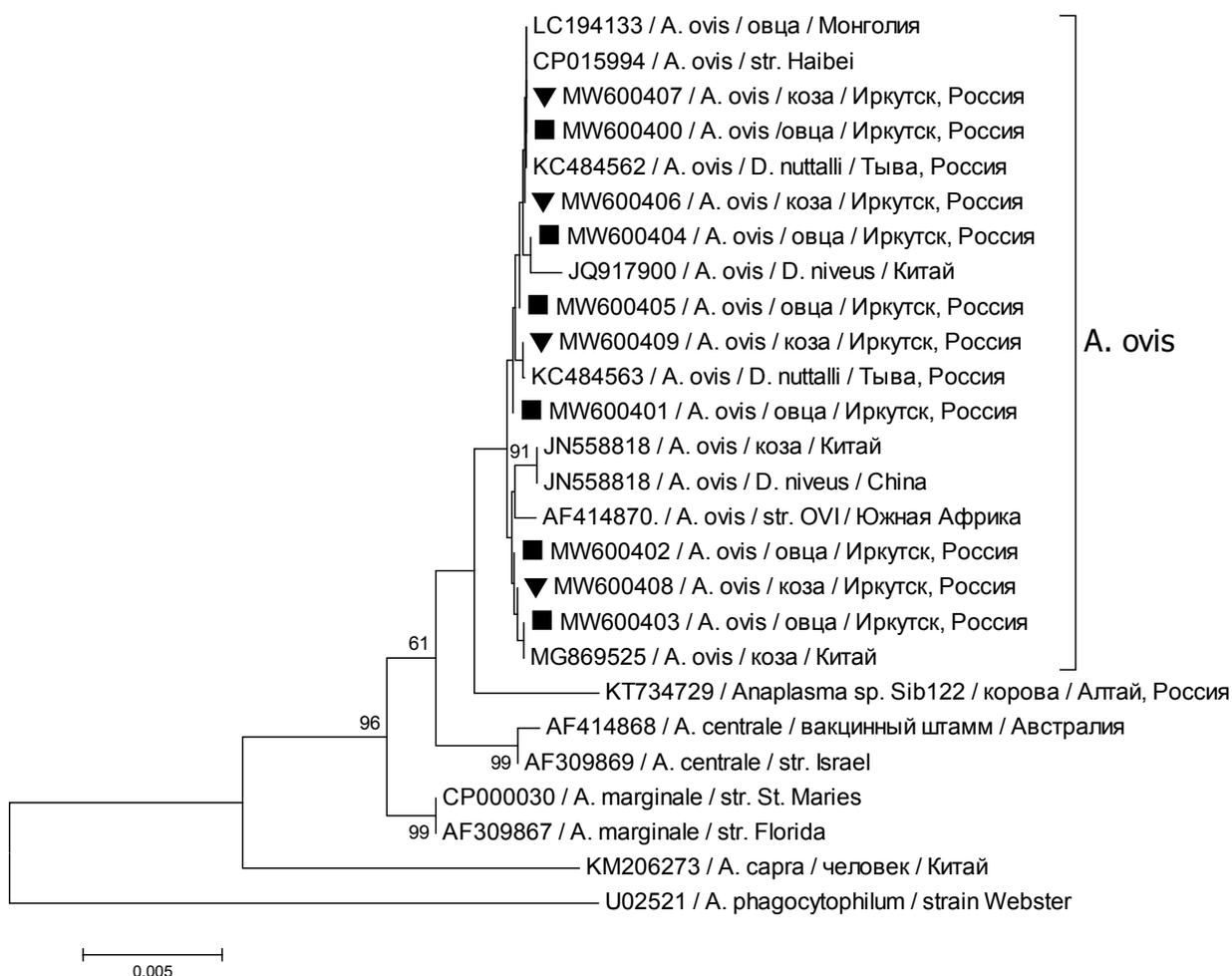


Рис. 2. Дендрограмма сходства нуклеотидных последовательностей фрагмента гена 16S рРНК *Anaplasma* spp. (длиной 1295 н. п.), построенная с использованием метода NJ. Шкала представляет 1 % дивергенции. Определённые в этой работе последовательности отмечены квадратами (овцы) и треугольниками (козы)

Fig. 2. Dendrogram of the nucleotide sequence similarity of the 16S rRNA gene fragment of *Anaplasma* spp. (1295 bp length), plotted using the NJ method. The scale represents 1 % divergence. Identified sequences in this work are marked by squares (sheep) and triangles (goats)

гену и различаются между собой единичной нуклеотидной заменой (рис. 2).

Нуклеотидные последовательности образцов, выявленные в клещах *D. nuttalli*, в крови овец и коз на территории Иркутской области, соответствовали последовательностям типового штамма *Haibei* (CP015994), а также последовательностям *A. ovis*, обнаруженным ранее в крови овец из Алтая (Россия), Монголии (LC194133), оленей (KJ639879) и клещей *D. niveus* (JQ917876) и *D. nuttalli* (KJ410244, KJ410246) из Китая [35, 36]. Нуклеотидные последовательности *A. ovis*, выявленные в образцах на территории нашего региона, также соответствовали последовательностям, обнаруженным ранее в крови овец из Алтая и в клещах *D. nuttalli* из Тувы (KC484562, KC484563), что свидетельствует о широком распространении данных геновариантов *A. ovis* на территории Сибири (рис. 2).

Следует отметить, что *A. ovis* были обнаружены в крови овец во всех обследованных нами хозяйствах на территории всех изучаемых районов, что говорит о широком распространении очагов анаплазмоза мелких жвачных животных на территории области. Учитывая тот факт, что образцы крови у овец в основном были взяты уже после завершения периода максимальной активности клещей (сентябрь-ноябрь), полученные нами данные, свидетельствуют в пользу возможной персистенции анаплазм в крови мелких жвачных. Исследователями из Китая показано, что у коз и овец с отсутствием клинических симптомов анаплазмоза при наличии *A. ovis* в крови возбудитель может выделяться с молоком, что делает его небезопасным для употребления людьми [37]. В связи с этим требуются дальнейшие уточнения вопросы о том, способны ли выявленные в ходе исследования генетические варианты *A. ovis* вызывать у овец и коз острые формы инфекции и могут ли они проникать в молоко животных.

При исследовании 209 клещей *D. nuttalli* из пяти районов области (Эхирит-Булагатский, Баяндаевский, Боханский, Заларинский, Усть-Удинский) выявлена ДНК *A. ovis* в 12 образцах (5,7%). Установлено, что в Китае переносчиками *A. ovis* являются *D. nuttalli*, *Hyalomma asiaticum*, *R. pumilio*, *D. abaisensis*, *Haemaphysalis tibetensis* [13, 14]. Кроме того, в базе данных GenBank зарегистрированы последовательности *A. ovis*, выявленные в различных видах клещей, относящихся к родам *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Hyalomma* и *Ixodes*, на территории Китая, Ирана, Турции, США, ЮАР и юга Европы. В европейской части России основным переносчиком *A. ovis* является *D. marginatus* [28]. Можно предположить, что наиболее вероятным переносчиком *A. ovis* на территории Восточной Сибири является *D. nuttalli*.

На сегодняшний момент на наличие ДНК *Anaplasma* spp. нами исследованы *I. persulcatus*, *H. concinna*, собранные на территории разных районов Иркутской области. Ни в одном из этих видов клещей ДНК *A. ovis* не обнаружена. Напротив, другой возбудитель анаплазмоза мелких жвачных животных – *A. phagocytophilum* – был обнаружен в клещах *I. persulcatus* [30]; уровень инфицированности *I. persulcatus* данным видом анаплазм на территории Иркутской области составляет $3,1 \pm 0,3$ %. Однако обнаружить ДНК *A. phagocytophilum* в крови сельскохозяйственных животных на территории области (как и в других регионах Сибири) к настоящему времени не удалось, в отличие от ряда европейских стран [23]. Вероятно, это связано с различиями биологических свойств *A. phagocytophilum*, ассоциированных с разными видами

клещей, – *I. ricinus* в Европе и *I. persulcatus* в России. Следует отметить, что в ряде азиатских и африканских стран (Китай, Тунис, Эфиопия) домашние жвачные животные могут быть инфицированы одновременно несколькими видами анаплазм, а также анаплазмами и другими видами гемопаразитов [7, 26, 38]. На сегодняшний день сведения о наличии коинфекции анаплазмоза с другими видами гемопаразитов, передаваемых через укусы иксодовых клещей, на территории Байкальского региона отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования впервые с помощью молекулярно-генетических методов на основании изучения представительной выборки образцов домашних мелких жвачных животных осуществлена индикация и идентификация анаплазм в крови овец и коз на территории Иркутской области. Только один вид анаплазм – *A. ovis* – был обнаружен среди генотипированных образцов. ДНК *A. ovis* была обнаружена в крови овец на территории 12 изучаемых районов, а также в крови коз из двух районов области. В разных районах региона доля образцов крови мелких жвачных животных, содержащих ДНК анаплазм, варьировала от 30,0 % до 85,0 % у овец, от 10,0 % до 100,0 % у коз, составив в среднем по Иркутской области 57,8 % и 55 % соответственно. Впервые в территории Иркутской области в клещах *D. nuttalli* выявлена ДНК *A. ovis*, инфицированность клещей составила 5,7 %. *A. ovis* выявлена у мелких жвачных животных, принадлежащих различным собственникам: сельскохозяйственным организациям, фермерским хозяйствам и частным лицам. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о широком распространении очагов анаплазмоза мелких жвачных животных на территории региона. Так как образцы крови у большей части животных были взяты уже после завершения периода активности клещей, полученные нами данные свидетельствуют о персистенции анаплазм в крови мелких жвачных.

Нуклеотидные последовательности фрагмента гена 16S рРНК образцов *A. ovis*, выявленных в крови овец и коз, а также в клещах *D. nuttalli* на территории Иркутской области, были высоко консервативны и различались между собой единичной нуклеотидной заменой. Эти последовательности были идентичны последовательностям типового штамма *Haibei*, а также последовательностям *A. ovis*, обнаруженным ранее в крови овец из Монголии, оленей из Китая, а также клещей *D. niveus* и *D. nuttalli* из Китая. Нуклеотидные последовательности *A. ovis*, выявленные в образцах крови овец и коз, также соответствовали последовательностям, обнаруженным ранее в крови овец из Алтая и в клещах *D. nuttalli* из Тувы, что свидетельствует о широком распространении данных геновариантов *A. ovis* на территории Сибири и о вероятной роли клещей *D. nuttalli* в качестве переносчика возбудителя анаплазмоза мелких жвачных животных в нашем регионе.

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-016-00156. Работа частично поддержана проектом Государственного задания ИХБФМ СО РАН № 0245-2021-0008.

ЛИТЕРАТУРА

1. Torina A, Vicente J, Alongi A, Scimeca S, Turlá R, Nicosia S, et al. Observed prevalence of tick-borne pathogens in domestic animals in Sicily, Italy during 2003-2005. *Zoonoses Public Health*. 2007; 54(1): 8-15. doi: 10.1111/j.1863-2378.2007.00989.x
2. Battilani M, de Arcangeli S, Balboni A, Dondi F. Genetic epidemiology of Anaplasma. *Infect Genet Evol*. 2017; 49: 195-211. doi: 10.1016/j.meegid.2017.01.021
3. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: Unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2001; 51(6): 2145-2165. doi: 10.1099/00207713-51-6-2145
4. Li H, Zheng YC, Ma L, Jia N, Jiang BG, Jiang RR, et al. Human infection with a novel tick-borne Anaplasma species in China: A surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 663-670. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70051-4
5. Silaghi C, Santos AS, Gomes J, Christova I, Matei IA, Walder G, et al. Guidelines for the direct detection of Anaplasma spp. in diagnosis and epidemiological studies. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017; 17(1): 12-22. doi: 10.1089/vbz.2016.1960
6. Renneker S, Abdo J, Salih DE, Karagenc T, Bilgiç H, Torina A, et al. Can Anaplasma ovis in small ruminants be neglected any longer? *Transbound Emerg Dis*. 2013; 60(Suppl 2): 105-112. doi: 10.1111/tbed.12149
7. Ben Said M, Belkahia H, Messadi L. Anaplasma spp. in North Africa: A review on molecular epidemiology, associated risk factors and genetic characteristics. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018; 9(3): 543-555. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.01.003
8. Enkhtaivan B, Narantsatsral S, Davaasuren B, Otgonsuren D, Amgalanbaatar T, Uuganbayar E, et al. Molecular detection of Anaplasma ovis in small ruminants and ixodid ticks from Mongolia. *Parasitol Int*. 2019; 69: 47-53. doi: 10.1016/j.parint.2018.11.004
9. Friedhoff KT. Tick-borne diseases of sheep and goats caused by Babesia, Theileria or Anaplasma spp. *Parassitologia*, 1997; 39(2): 99-109.
10. De la Fuente J, Massung RF, Wong SJ, Chu FK, Lutz H, Meli M, et al. Sequence analysis of the msp4 gene of Anaplasma phagocytophilum strains. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 1309-1317. doi: 10.1128/JCM.43.3.1309-1317.2005
11. Sayin F, Dyncer S, Karaer Z, Cakmak A, Yukary BA, Eren H, et al. Status of the tick-borne diseases in sheep and goats in Turkey. *Parassitologia*. 1997; 39(2): 153-156.
12. Pereira A, Parreira R, Nunes M, Casadinho A, Vieira ML, Campino L, et al. Molecular detection of tick-borne bacteria and protozoa in cervids and wild boars from Portugal. *Parasit Vectors*. 2016; 9(1): 251. doi: 10.1186/s13071-016-1535-0
13. Han R, Yang JF, Mukhtar MU, Chen Z, Niu QL, Lin YQ, et al. Molecular detection of Anaplasma infections in ixodid ticks from the Qinghai-Tibet Plateau. *Infect Dis Poverty*. 2019; 8(1): 12. doi: 10.1186/s40249-019-0522-z
14. Yin H, Luo J. Ticks of small ruminants in China. *Parasitol Res*. 2007; 101: 187-189. doi: 10.1007/s00436-007-0688-3
15. Derdákóvá M, Stefančíková A, Spitalská E, Taragelová V, Košťálová T, Hrklová G, et al. Emergence and genetic variability of Anaplasma species in small ruminants and ticks from Central Europe. *Vet Microbiol*. 2011; 153: 293-298. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.05.044
16. Паp B.A., Марченко B.A., Бирюков И.В. К эпизоотологии анаплазмозов жвачных животных юга Западной Сибири. *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2019; (7): 109-115.
17. Aktas M, Özübek S. Anaplasma ovis genetic diversity detected by major surface protein 1a and its prevalence in small ruminants. *Vet Microbiol*. 2018; 217: 13-17. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.02.026
18. Ciani E, Alloggio I, Petazzi F, Pieragostini E. Looking for prognosticators in ovine anaplasmosis: discriminant analysis of clinical and haematological parameters in lambs belonging to differently susceptible breeds experimentally infected with Anaplasma ovis. *Acta Vet Scand*. 2013; 55(1): 71. doi: 10.1186/1751-0147-55-71
19. Hornok S, Elek V, de la Fuente J, Naranjo V, Farkas R, Gábor Majoros G, et al. First serological and molecular evidence on the endemicity of Anaplasma ovis and A. marginale in Hungary. *Vet Microbiol*. 2007; 122(3-4): 316-322. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.01.024
20. Yasini S, Khaki Z, Rahbari S, Kazemi B, Salar Amoli J, Gharabaghi A, et al. Hematologic and Clinical Aspects of Experimental Ovine Anaplasmosis Caused by Anaplasma ovis in Iran. *Iran J Parasitol*. 2012; 7(4): 91-98.
21. Jiménez C, Benito A, Arnal JL, Ortín A, Gómez M, López A, et al. Anaplasma ovis in sheep: Experimental infection, vertical transmission and colostral immunity. *Small Ruminant Research*. 2019; 178: 7-14. doi: 10.1016/j.smallrumres.2019.07.003
22. Chochlakis D, Ioannou I, Tselentis Y, Psaroulaki A. Human anaplasmosis and Anaplasma ovis variant. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(6): 1031-1032. doi: 10.3201/eid1606.090175
23. Stuen S, Granquist EG, Silaghi C. Anaplasma phagocytophilum – a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013; 3: 31. doi: 10.3389/fcimb.2013.00031
24. Guo WP, Tie WF, Meng S, Li D, Wang JL, Du LY, et al. Extensive genetic diversity of Anaplasma bovis in ruminants in Xi'an, China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020; 11(5): 101477. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101477
25. Guo WP, Huang B, Zhao Q, Xu G, Liu B, Wang YH, et al. Human-pathogenic Anaplasma spp., and Rickettsia spp. in animals in Xi'an, China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018; 12(11): e0006916. doi: 10.1371/journal.pntd.0006916
26. Liu Z, Ma M, Wang Z, Wang J, Peng Y, Li Y, et al. Molecular survey and genetic identification of Anaplasma species in goats from central and southern China. *Appl Environ Microbiol*. 2012; 78(2): 464-470. doi: 10.1128/AEM.06848-11
27. Козлова Н.П. Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения при ассоциированном анаплазмозе крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. вет. наук. Омск; 2007.
28. Логвинов А.Н. Анаплазмоз овец: распространение, патоморфологические проявления и профилактика: автореф. дис. ... канд. вет. наук. Ставрополь: Ставропольский государственный аграрный университет; 2016.
29. Паp B.A., Епихина Т.И., Ефремова Е.А., Марченко B.A., Сунцова О.В., Лисак О.В., и др. Молекулярно-генетический анализ возбудителей анаплазмозов сельскохозяйственных животных на территории Западной и Восточной Сибири. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2015; (5): 83-87.
30. Паp B.A., Епихина Т.И., Ливанова Н.Н., Панов B.B., Дорощенко Е.К., Пуховская Н.М., и др. Изучение гетерогенности гена 16S рРНК и groESL-оперона в образцах ДНК A. phagocytophilum, E. muris и «Candidatus Neoehrlichia mikurensis», выявленных в таежных клещах на территории Урала, Сибири и Дальнего Востока. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2011; (2): 17-23.
31. Rar VA, Pukhovskaya NM, Ryabchikova EI, Vysochina NP, Bakhmetyeva SV, Zdanovskaia NI, et al. Molecular-genetic and ultrastructural characteristics of Candidatus Ehrlichia khabarensis, a new member of the Ehrlichia genus. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015; 6(5): 658-667. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.05.012
32. Han R, Yang J, Liu Z, Gao S, Niu Q, Hassan MA, et al. Characterization of Anaplasma ovis strains using the major surface protein 1a repeat sequences. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1): 447. doi: 10.1186/s13071-017-2363-6
33. Eisawi NM, El Hussein ARM, Hassan DA, Musa AB, Husien MO, Enan KA, et al. A molecular prevalence survey on Anaplasma infection among domestic ruminants in Khartoum State, Sudan. *Trop Anim Health Prod*. 2020; 52(4): 1845-1852. doi: 10.1007/s11250-019-02176-7
34. Torina A, Galindo RC, Vicente J, Di Marco V, Russo M, Aronica V, et al. Characterization of Anaplasma phagocytophilum

and *A. ovis* infection in a naturally infected sheep flock with poor health condition. *Trop Anim Health Prod.* 2010; 42(7): 1327-1331. doi: 10.1007/s11250-010-9580-8

35. Kang YJ, Diao XN, Zhao GY, Chen MH, Xiong Y, Shi M, et al. Extensive diversity of Rickettsiales bacteria in two species of ticks from China and the evolution of the Rickettsiales. *BMC Evol Biol.* 2014; 14: 167. doi: 10.1186/s12862-014-0167-2

36. Ochirkhuu N, Konnai S, Odbileg R, Murata S, Ohashi K. Molecular epidemiological survey and genetic characterization of *Anaplasma* species in Mongolian livestock. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017; 17(8): 539-549. doi: 10.1089/vbz.2017.2111

37. Zhang Y, Lv Y, Cui Y, Wang J, Cao S, Jian F, et al. First molecular evidence for the presence of *Anaplasma* DNA in milk from sheep and goats in China. *Parasitol Res.* 2016; 115(7): 2789-2795. doi: 10.1007/s00436-016-5028-z

38. Hailemariam Z, Krücken J, Baumann M, Ahmed JS, Clausen PH, Nijhof AM. Molecular detection of tick-borne pathogens in cattle from Southwestern Ethiopia. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188248. doi: 10.1371/journal.pone.0188248

REFERENCES

1. Torina A, Vicente J, Alongi A, Scimeca S, Turlá R, Nicosia S, et al. Observed prevalence of tick-borne pathogens in domestic animals in Sicily, Italy during 2003-2005. *Zoonoses Public Health.* 2007; 54(1): 8-15. doi: 10.1111/j.1863-2378.2007.00989.x

2. Battilani M, de Arcangeli S, Balboni A, Dondi F. Genetic epidemiology of *Anaplasma*. *Infect Genet Evol.* 2017; 49: 195-211. doi: 10.1016/j.meegid.2017.01.021

3. Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, Dasch GA, Palmer GH, Ray SC, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: Unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001; 51(6): 2145-2165. doi: 10.1099/00207713-51-6-2145

4. Li H, Zheng YC, Ma L, Jia N, Jiang BG, Jiang RR, et al. Human infection with a novel tick-borne *Anaplasma* species in China: A surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 663-670. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70051-4

5. Silaghi C, Santos AS, Gomes J, Christova I, Matei IA, Walder G, et al. Guidelines for the direct detection of *Anaplasma* spp. in diagnosis and epidemiological studies. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017; 17(1): 12-22. doi: 10.1089/vbz.2016.1960

6. Renneker S, Abdo J, Salih DE, Karagenç T, Bilgiç H, Torina A, et al. Can *Anaplasma ovis* in small ruminants be neglected any longer? *Transbound Emerg Dis.* 2013; 60(Suppl 2): 105-112. doi: 10.1111/tbde.12149

7. Ben Said M, Belkahia H, Messadi L. *Anaplasma* spp. in North Africa: A review on molecular epidemiology, associated risk factors and genetic characteristics. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018; 9(3): 543-555. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.01.003

8. Enkhtaivan B, Narantsatsral S, Davaasuren B, Otgonsuren D, Amgalanbaatar T, Uuganbayar E, et al. Molecular detection of *Anaplasma ovis* in small ruminants and ixodid ticks from Mongolia. *Parasitol Int.* 2019; 69: 47-53. doi: 10.1016/j.parint.2018.11.004

9. Friedhoff KT. Tick-borne diseases of sheep and goats caused by *Babesia*, *Theileria* or *Anaplasma* spp. *Parassitologia.* 1997; 39(2): 99-109.

10. De la Fuente J, Massung RF, Wong SJ, Chu FK, Lutz H, Meli M, et al. Sequence analysis of the msp4 gene of *Anaplasma phagocytophilum* strains. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 1309-1317. doi: 10.1128/JCM.43.3.1309-1317.2005

11. Sayin F, Dyncer S, Karaer Z, Cakmak A, Yukary BA, Eren H, et al. Status of the tick-borne diseases in sheep and goats in Turkey. *Parassitologia.* 1997; 39(2): 153-156.

12. Pereira A, Parreira R, Nunes M, Casadinho A, Vieira ML, Campino L, et al. Molecular detection of tick-borne bacteria and protozoa in cervids and wild boars from Portugal. *Parasit Vectors.* 2016; 9(1): 251. doi: 10.1186/s13071-016-1535-0

13. Han R, Yang JF, Mukhtar MU, Chen Z, Niu QL, Lin YQ, et al. Molecular detection of *Anaplasma* infections in ixodid ticks from the Qinghai-Tibet Plateau. *Infect Dis Poverty.* 2019; 8(1): 12. doi: 10.1186/s40249-019-0522-z

14. Yin H, Luo J. Ticks of small ruminants in China. *Parasitol Res.* 2007; 101: 187-189. doi: 10.1007/s00436-007-0688-3

15. Derdákóvá M, Stefančíková A, Spitalská E, Taragelová V, Košťálová T, Hrklová G, et al. Emergence and genetic variability of *Anaplasma* species in small ruminants and ticks from Central Europe. *Vet Microbiol.* 2011; 153: 293-298. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.05.044

16. Rar VA, Marchenko VA, Biryukov IV. Epizootology of anaplasmosis in ruminants in the south of Western Siberia. *Bulletin of Altai State Agricultural University.* 2019; (7): 109-115. (In Russ.)

17. Aktas M, Özübek S. *Anaplasma ovis* genetic diversity detected by major surface protein 1a and its prevalence in small ruminants. *Vet Microbiol.* 2018; 217: 13-17. doi: 10.1016/j.vetmic.2018.02.026

18. Ciani E, Alloggio I, Petazzi F, Pieragostini E. Looking for prognosticators in ovine anaplasmosis: discriminant analysis of clinical and haematological parameters in lambs belonging to differently susceptible breeds experimentally infected with *Anaplasma ovis*. *Acta Vet Scand.* 2013; 55(1): 71. doi: 10.1186/1751-0147-55-71

19. Hornok S, Elek V, de la Fuente J, Naranjo V, Farkas R, Gábor Majoros G, et al. First serological and molecular evidence on the endemicity of *Anaplasma ovis* and *A. marginale* in Hungary. *Vet Microbiol.* 2007; 122(3-4): 316-322. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.01.024

20. Yasini S, Khaki Z, Rahbari S, Kazemi B, Salar Amoli J, Gharabaghi A, et al. Hematologic and Clinical Aspects of Experimental Ovine Anaplasmosis Caused by *Anaplasma ovis* in Iran. *Iran J Parasitol.* 2012; 7(4): 91-98.

21. Jiménez C, Benito A, Arnal JL, Ortín A, Gómez M, López A, et al. *Anaplasma ovis* in sheep: Experimental infection, vertical transmission and colostral immunity. *Small Ruminant Research.* 2019; 178: 7-14. doi: 10.1016/j.smallrumres.2019.07.003

22. Chochlakis D, Ioannou I, Tselentis Y, Psaroulaki A. Human anaplasmosis and *Anaplasma ovis* variant. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16(6): 1031-1032. doi: 10.3201/eid1606.090175

23. Stuen S, Granquist EG, Silaghi C. *Anaplasma phagocytophilum* – a widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013; 3: 31. doi: 10.3389/fcimb.2013.00031

24. Guo WP, Tie WF, Meng S, Li D, Wang JL, Du LY, et al. Extensive genetic diversity of *Anaplasma bovis* in ruminants in Xi'an, China. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(5): 101477. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101477

25. Guo WP, Huang B, Zhao Q, Xu G, Liu B, Wang YH, et al. Human-pathogenic *Anaplasma* spp., and *Rickettsia* spp. in animals in Xi'an, China. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(11): e0006916. doi: 10.1371/journal.pntd.0006916

26. Liu Z, Ma M, Wang Z, Wang J, Peng Y, Li Y, et al. Molecular survey and genetic identification of *Anaplasma* species in goats from central and southern China. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(2): 464-470. doi: 10.1128/AEM.06848-11

27. Kozlova NP. *Improvement of methods of diagnosis, prevention and treatment of associated anaplasmosis in cattle*: Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Vet.). Omsk; 2007. (In Russ.)

28. Logvinov AN. *Anaplasmosis of sheep: distribution, pathomorphological manifestations and prevention*. Abstract of the Dissertation of Cand. Sc. (Vet.). Stavropol: Stavropol State Agrarian University; 2016. (In Russ.)

29. Rar VA, Epikhina TI, Efremova EA, Marchenko VA, Suntsova OV, Lisak OV, et al. Molecular genetic analysis of anaplasmosis pathogens in farm animals in Western and Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2015; (5): 83-87. (In Russ.)

30. Rar VA, Epikhina TI, Livanova NN, Panov VV, Doroshenko EK, Pukhovskaya NM, et al. Study of the heterogeneity of the 16S rRNA gene and groESL-operon in DNA samples of *A. phagocytophilum*, *E. muris* and "Candidatus Neoehrlichia

mikurensis" identified in taiga ticks in the Urals, Siberia and the Far East. *Molecular genetics, microbiology and virology*. 2011; (2): 17-23. (In Russ.)

31. Rar VA, Pukhovskaya NM, Ryabchikova EI, Vysochina NP, Bakhmetyeva SV, Zdanovskaia NI, et al. Molecular-genetic and ultrastructural characteristics of *Candidatus Ehrlichia khabarensis*, a new member of the Ehrlichia genus. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015; 6(5): 658-667. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.05.012

32. Han R, Yang J, Liu Z, Gao S, Niu Q, Hassan MA, et al. Characterization of *Anaplasma ovis* strains using the major surface protein 1a repeat sequences. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1): 447. doi: 10.1186/s13071-017-2363-6

33. Eisawi NM, El Hussein ARM, Hassan DA, Musa AB, Husien MO, Enan KA, et al. A molecular prevalence survey on *Anaplasma* infection among domestic ruminants in Khartoum State, Sudan. *Trop Anim Health Prod*. 2020; 52(4): 1845-1852. doi: 10.1007/s11250-019-02176-7

34. Torina A, Galindo RC, Vicente J, Di Marco V, Russo M, Aronica V, et al. Characterization of *Anaplasma phagocytophilum*

and *A. ovis* infection in a naturally infected sheep flock with poor health condition. *Trop Anim Health Prod*. 2010; 42(7): 1327-1331. doi: 10.1007/s11250-010-9580-8

35. Kang YJ, Diao XN, Zhao GY, Chen MH, Xiong Y, Shi M, et al. Extensive diversity of Rickettsiales bacteria in two species of ticks from China and the evolution of the Rickettsiales. *BMC Evol Biol*. 2014; 14: 167. doi: 10.1186/s12862-014-0167-2

36. Ochirkhuu N, Konnai S, Odbileg R, Murata S, Ohashi K. Molecular epidemiological survey and genetic characterization of *Anaplasma* species in Mongolian livestock. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017; 17(8): 539-549. doi: 10.1089/vbz.2017.2111

37. Zhang Y, Lv Y, Cui Y, Wang J, Cao S, Jian F, et al. First molecular evidence for the presence of *Anaplasma* DNA in milk from sheep and goats in China. *Parasitol Res*. 2016; 115(7): 2789-2795. doi: 10.1007/s00436-016-5028-z

38. Hailemariam Z, Krücken J, Baumann M, Ahmed JS, Clausen PH, Nijhof AM. Molecular detection of tick-borne pathogens in cattle from Southwestern Ethiopia. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188248. doi: 10.1371/journal.pone.0188248

Сведения об авторах

Сунцова Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Рар Вера Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник, ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5930-5306>

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Мельцов Иван Владимирович – кандидат ветеринарных наук, доцент, ФГБОУ ВО Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского, e-mail: ivanmeltsov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8566-7004>

Дорошенко Елена Константиновна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8209-616X>

Савинова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vippersona2389@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Тикунев Артем Юрьевич – научный сотрудник ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, e-mail: arttik@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5613-5447>

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Information about the authors

Olga V. Suntsova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: olga_syntsova@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4057-2890>

Vera A. Rar – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5930-5306>

Oksana V. Lisak – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: lisak.liza@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3909-7551>

Ivan V. Meltsov – Cand. Sc. (Vet.), Associate Professor, Irkutsk State University of Agriculture named after A.A. Ezhevsky, e-mail: ivanmeltsov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8566-7004>

Elena K. Doroshchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru ORCID 0000-0002-8209-616X;

Yulia S. Savinova – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vippersona2389@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8183-1233>

Artyom Yu. Tikunov – Research Officer, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, e-mail: arttik@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5613-5447>

Irina V. Kozlova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: diwerhoz@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6324-8746>

Вклад авторов

Сунцова О.В. – сбор, обработка и анализ материала, написание статьи, редактирование.

Рар В.А. – секвенирование генома положительных образцов, написание статьи, редактирование.

Лисак О.В. – сбор, обработка и анализ материала.

Мельцов И.В. – сбор и анализ материала, редактирование.

Дорошенко Е.К. – сбор, обработка и анализ материала.

Савинова Ю.С. – сбор, обработка и анализ материала.

Тикунев А.Ю. – секвенирование генома положительных образцов.

Козлова И.В. – сбор и анализ материала, написание статьи, редактирование.

Статья получена: 29.12.2020. Статья принята: 19.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 29.12.2020. Accepted: 19.02.2021. Published: 26.02.2021.

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.12

Уровень продуктов окисления белков в плазме крови при инсомнии у женщин в пери- и постменопаузе

Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Семёнова Наталья Викторовна, e-mail: natkor_84@mail.ru

Резюме

Обоснование. Инсомнические расстройства встречаются более чем у половины женщин в менопаузе. Данные нарушения могут способствовать изменению прооксидантно-антиоксидантного баланса, приводя к повреждению структурных клеточных элементов. В настоящее время отмечается дефицит исследований по данному вопросу.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ уровня продуктов окисления белков у женщин с инсомнией в пери- и постменопаузе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие женщины пери- ($n = 30$) и постменопаузального ($n = 60$) периодов, которые после анкетирования по специальным опросникам сна: тест для оценки субъективной тяжести инсомнии, шкала сонливости Эпворта, Мюнхенский тест, – были разделены на 2 группы в каждой фазе менопаузы (группа контроля и основная группа). Содержание продуктов окисления белков определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов «ImmunDiagnostik» (Германия) на анализаторе «BioTek ELx808» (США). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни.

Результаты. Сравнительный анализ уровней продуктов окисления белков у женщин контрольных групп в зависимости от фазы климактерия показал увеличение их содержания в постменопаузальном периоде по сравнению с перименопаузой ($p < 0,05$). При сравнении показателя окислительной модификации белков между контролем и основной группой в разных фазах климактерия статистически значимые различия в его уровнях выявлены только в перименопаузальном периоде в сторону более высокого содержания у женщин с инсомнией ($p < 0,05$). Наличие инсомнии в постменопаузе сопровождается более высоким уровнем белкового окисления по сравнению с перименопаузальным периодом ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации инсомнии с окислительной модификацией белков только в перименопаузальном периоде.

Ключевые слова: окисление белков, инсомния, менопауза

Для цитирования: Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Бричагина А.С., Колесникова Л.И. Уровень продуктов окисления белков в плазме крови при инсомнии у женщин в пери- и постменопаузе. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.12.

Levels of Advanced Oxidation Protein Products in Blood Plasma of Peri- and Postmenopausal Women with Insomnia

Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Natalya V. Semenova, e-mail: natkor_84@mail.ru

Abstract

Background. Insomnia occurs in more than half of menopausal women. These disorders can contribute to a change in the prooxidant-antioxidant balance, causing the damage to structural cellular elements. Currently, there is a lack of research on this issue.

Aim. To carry out a comparative analysis of the level of advanced oxidation protein products in in peri- and postmenopausal women with insomnia.

Materials and methods. The study included peri- ($n = 30$) and postmenopausal ($n = 60$) women, who were divided into 2 groups (control and main groups) in each menopausal phase after being questioned using special sleep questionnaires: Insomnia Severity Index; Epworth Sleepiness Scale; Munich Chronotype Questionnaire. The advanced oxidation protein products (AOPP) levels was determined by immunoenzymatic assay using ImmunDiagnostik (German) kits on a BioTek ELx808 (USA) analyzer. Statistical analysis was performed using Mann – Whitney test.

Results. Comparative analysis of the AOPP levels in control groups, depending on the menopausal periods, showed an increase in their levels in the postmenopausal period as compared to perimenopause ($p < 0.05$). When comparing the AOPP levels between the control and the main group in different menopausal periods, statistically significant

differences were revealed only in the perimenopausal period towards a higher content in women with insomnia ($p < 0.05$). The presence of insomnia in postmenopausal women is accompanied by a higher AOPP levels as compared to the perimenopausal women ($p < 0.05$).

Conclusion. The obtained results indicate the association between insomnia and oxidative proteins modification only in the perimenopausal period.

Key words: protein oxidation, insomnia, menopause

For citation: Semenova N.V., Madaeva I.M., Brichagina A.S., Kolesnikova L.I. Levels of Advanced Oxidation Protein Products in Blood Plasma of Peri- and Postmenopausal Women with Insomnia. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 69-74. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.12.

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многих лет актуальной является тема репродуктивного старения женщин, ведь климактерический период более чем в 80 % случаев протекает с развитием различных патологий, что приводит к развитию климактерического синдрома, отягочающая жизнь женщин [1, 2]. В силу особенности каждого организма климактерический симптомокомплекс носит индивидуальный характер и может сохраняться продолжительное время после наступления менопаузы. Главным фактором развития менопаузальных нарушений являются изменения гормонального фона, в первую очередь дефицит эстрогенов, что может приводить к развитию окислительного стресса в связи с дисбалансом в системе прооксиданты/антиоксиданты. Известно, что эстрогены обладают антиоксидантными свойствами, соответственно, снижение их концентрации может быть причиной снижения общего антиоксидантного ответа организма. Кроме того, в более низких концентрациях эстрогены способны выступать в качестве прооксидантов, приводя к ещё большему дисбалансу в антиоксидантной системе [3].

Также отмечено, что, помимо половых гормонов, в организме изменяется уровень мелатонина, снижение концентрации которого приводит к увеличению частоты нарушений сна более чем у 60 % женщин как в период менопаузы, так и после неё [4, 5]. Кроме того, мелатонин наряду с эстрогенами может оказывать сильнейший антиоксидантный эффект [6], в связи с чем значительное снижение его уровня может являться дополнительным фактором развития нарушений в антиоксидантном балансе в период менопаузы. Это предположение подтверждается в работе по изучению процессов липопероксидации у женщин с инсомнией в климактерическом периоде, результаты которого свидетельствуют о развитии окислительного стресса при инсомнии в климактерии, где большая выраженность свободнорадикальных нарушений была обнаружена в постменопаузе [7]. Однако маркерами окислительного стресса могут служить высокие уровни продуктов перекисного окисления не только липидов [8], но и белков [9], ведь известно, что процессы окислительной модификации протеинов являются начальной реакцией клетки в ответ на изменение условий её функционирования [10]. К тому же образованные в результате окисления липидов карбонильные продукты, в том числе малоновый диальдегид, способны реагировать с белками, усиливая окисление последних [11]. Основная часть исследований по изучению окислительной модификации белков при нарушениях сна охватывает синдром obstructive sleep apnea сна [12]. Нами найдены единичные исследования по определению уровней продуктов окисления белков при депривации сна в эксперименте [13]. Нет исследований с участием женщин, страдающих инсомнией и имеющих разный

менопаузальный статус, что позволило определить цель настоящего исследования: оценить уровень продуктов окисления белков у женщин с инсомнией в разных фазах климактерия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было проведено на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск). В исследовании приняли участие 90 женщин климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет. Исследование соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, последний пересмотр – Форталеза, Бразилия, 2013). Каждая женщина подписала информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

У женщин был собран анамнез, все они прошли общеклиническое обследование и были осмотрены акушером-гинекологом. Не были включены в исследование женщины, которые имели сахарный диабет, обострение других хронических заболеваний, применяли заместительную гормонотерапию, перешли в стадию менопаузы хирургическим путём, работали по сменам, имели «вечерний» хронотип, применяли гипнотики в течение последних двух недель и имели хронические нарушения сна. Отнесение женщин в одну из групп климактерического периода осуществлялось согласно клиническим рекомендациям [14]. Для количественной оценки выраженности климактерического синдрома использовали опросник модифицированного менопаузального индекса Куппермана в модификации Е.В. Уваровой [15].

Наличие нарушений сна определяли с помощью анкетирования по специальным опросникам: тест для оценки субъективной тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [16]; шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [17]. Для определения хронотипа использовали Мюнхенский тест (Munich Chronotype Questionnaire, MCTQ) [18]. Дополнительными критериями для участниц основных групп были: жалобы на нарушение сна в течение 6 и более месяцев, повторяющиеся 4 и более ночи в неделю, в виде затруднённого засыпания (более 20 минут от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2–3 эпизодов за ночь) [19].

Таким образом, были сформированы следующие группы: контроль, перименопауза ($n = 13$; средний возраст – $48 \pm 2,63$ года); инсомния, перименопауза ($n = 17$; средний возраст – $50 \pm 3,06$ года); контроль, постменопауза ($n = 14$; средний возраст – $55 \pm 4,41$ года); инсомния, постменопауза ($n = 46$; средний возраст – $56 \pm 3,98$ года).

Забор крови для определения уровня продуктов окисления белков осуществляли из локтевой вены в раннее утреннее время, натощак. Содержание про-

дуктов окисления белков (АОРР) определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов «ImmunDiagnostik» (Германия) на анализаторе «BioTek ELx808» (США). Единица измерения – нмоль/л.

Полученные данные обрабатывали в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$) – для возраста и длительности инсомнии; медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]) – для параметра окисления белков. При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали критерий Манна – Уитни. Критический уровень значимости принимался за 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении уровней продуктов окисления белков у женщин контрольных групп в зависимости от фазы климактерия выявлено увеличение их содержания в постменопаузальном периоде по сравнению с перименопаузой (7,5 [5,15; 23,9] нмоль/л и 5 [4,5; 6,25] нмоль/л соответственно) (рис. 1).

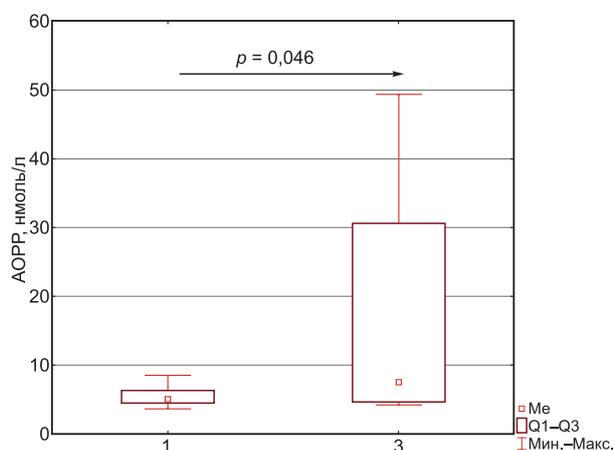


Рис. 1. Уровень продуктов окисления белков у женщин контрольных групп в пери- и постменопаузе: 1 – перименопауза; 3 – постменопауза; → – статистически значимые различия между группами

Fig. 1. AOPP levels in peri- and postmenopausal women of the control groups: 1 – perimenopause, 3 – postmenopause; → – statistically significant differences between the groups

Данный факт может являться следствием увеличения агрессивно окислительных молекул с возрастом либо взаимодействия малонового диальдегида (основная составляющая единица активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП)) с аминокетонами белков, что приводит к окислительной модификации и деструкции белков, образуя увеличение их окисленных форм. В качестве подтверждения этого можно рассматривать результаты проведенного нами ранее исследования, согласно которым уровень ТБК-АП у женщин в постменопаузе ниже по сравнению с перименопаузальным периодом [20]. Наравне с этим результаты других исследований демонстрируют либо более высокий уровень ТБК-АП у женщин в постменопаузе [21], либо отсутствие различий между фазами климактерия, в т. ч. и по уровню АОРР [22]. Авторы последней работы ассоциируют полученный результат с увеличением антиоксидантной активности в организме, которая была выше у женщин

в группе постменопаузы. Результаты других исследований согласуются с нашими результатами, указывая на высокий уровень АОРР в постменопаузе, а также на увеличение уровня карбонильных белков, входящих в состав продуктов белкового окисления, при высоком уровне ТБК-АП [23, 24], что может свидетельствовать об усилении окислительной нагрузки в постменопаузе. Стоит отметить, что в данных работах не была определена тяжесть климактерического синдрома, которая могла отразиться на интенсивности свободнорадикального окисления и активации адаптационных возможностей в период климактерия. В нашем исследовании у женщин в перименопаузе преобладала лёгкая степень тяжести климактерического синдрома, в то время как в постменопаузе частота лёгкой и средней степени тяжести не различалась.

При сравнении показателя АОРР между контролем и основной группой в разных фазах климактерия статистически значимые различия в его уровнях выявлены только в перименопаузальном периоде в сторону более высокого содержания у женщин с инсомнией (контроль – 5 [4,5; 6,25] нмоль/л; инсомния – 6,9 [5,4; 12,5] нмоль/л) (рис. 2, 3).

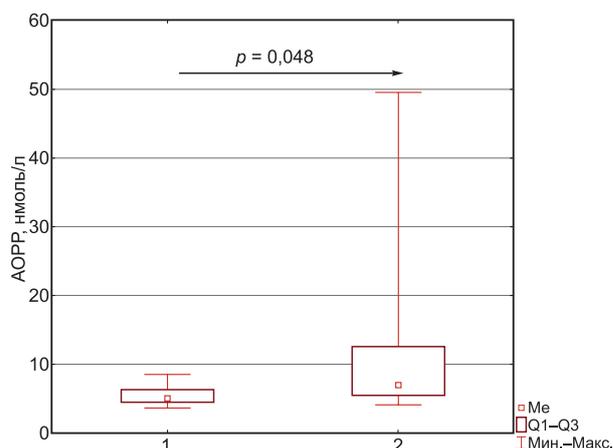


Рис. 2. Уровень продуктов окисления белков у женщин группы контроля и женщин с инсомнией в перименопаузе: 1 – контроль, 2 – инсомния; → – статистически значимые различия между группами

Fig. 2. AOPP levels in perimenopausal women of control group and of group with insomnia: 1 – control group; 2 – women with insomnia; → – statistically significant differences between the groups

Результаты более ранних исследований, в т. ч. собственных, свидетельствуют об ассоциации инсомнии с увеличением продуктов липопероксидации как и в пери-, так и в постменопаузе, однако параметры данного процесса зависят от фазы менопаузы [7, 25]. Исследователями выдвинуто предположение о включении адаптационных механизмов по утилизации продуктов липопероксидации у женщин с инсомнией в перименопаузе и развитию дизадаптационных процессов в постменопаузе. Исходя из полученных в данном исследовании результатов, одним из предположений может быть то, что системное окисление у женщин с инсомнией в постменопаузе не затрагивает белки, либо адаптационные механизмы меняют своё направление в пользу защиты протеинов.

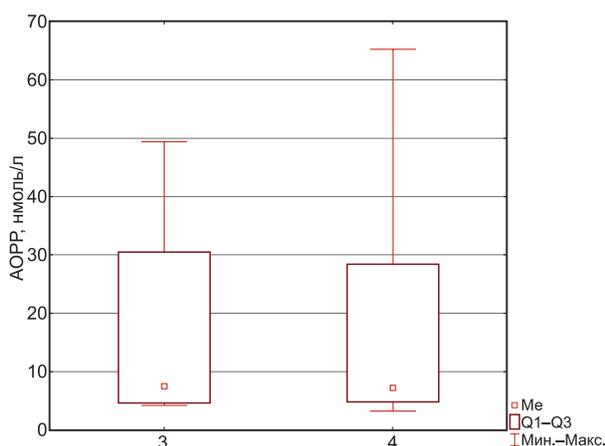


Рис. 3. Уровень продуктов окисления белков у женщин группы контроля и женщин с инсомнией в постменопаузе: 3 – группа контроля; 4 – группа женщин с инсомнией

Fig. 3. AOPP levels in postmenopausal women of control group and of group with insomnia: 3 – control group, 4 – women with insomnia

При сравнении групп с инсомнией в разных фазах климактерического периода выявлен более высокий уровень АОРР в постменопаузе по сравнению с перименопаузальным периодом (7,2 [4,9; 25,8] и 6,9 [5,4; 12,5] нмоль/л соответственно). При этом длительность инсомнии у женщин в перименопаузе составила $1,45 \pm 1,02$ года, в постменопаузе – $5,34 \pm 1,22$ года. Если в постменопаузе инсомния ассоциирована с увеличением уровня продуктов липопероксидации и, вероятно, с защитой белковых структур, то у женщин в перименопаузе инсомния ассоциирована с увеличением продуктов окисления белков. Вероятно, перекрёстное влияние данных факторов проявляется активацией различных путей свободнорадикального окисления, что говорит о важности фактора воздействия (менопауза, инсомния) на дальнейшее развитие окислительных процессов. С другой стороны, учитывая факт появления нарушений сна у участниц нашего исследования при наступлении менопаузы, т. е. при одинаковой продолжительности действия факторов, влияющих на окислительную модификацию белков, можно предположить, что при старении организма скорость процессов окисления протеинов выше, чем при инсомнии. Это может объяснять отсутствие различий между контрольной и основной группами по изучаемому показателю в постменопаузе. В связи с тем, что работ в данной области проводится крайне мало, сложно определить конкретные выводы; для этого требуется проведение дополнительных исследований.

В настоящее время допустимо наличие окислительного стресса устанавливать по отдельным видам окислительной модификации белков, например, по карбонильным группам белков [26, 27]. В нашей работе мы использовали оценку комплексного показателя продуктов окисления белков, который включает в себя битиразиновые шивки отдельных молекул белков, галогенированные аминокислоты белков, продукты нитрования и карбонильные группы белков. Такой подход позволяет рассмотреть весь спектр белковых нарушений, вызванный свободнорадикальной патологией. К тому же известно о более длительном присутствии в организме окислительно модифицированных белков по сравнению

со свободными радикалами и продуктами липопероксидации, что позволяет рассматривать данный маркер как стабильный диагностический параметр структурно-функционального состояния белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования можно сделать выводы об ассоциации окисления белков с фазами климактерического периода и наличием инсомнии. Данные, встречаемые в научной литературе, неоднозначны и представлены в малом объёме, что не позволяет сделать точных выводов о состоянии свободнорадикальных процессов у данной когорты пациентов. В связи с этим данная область исследования требует дальнейшего изучения. Для более полной картины о течении свободнорадикальных процессов рекомендуется рассматривать их маркеры в совокупности. В данном исследовании не была изучена связь окислительной модификации белков с уровнем эстрогенов, антиоксидантами, отдельными жалобами инсомнического характера (трудности засыпания, частые ночные пробуждения), что является лимитацией настоящей работы.

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Иркутской области в рамках научного проекта № 20-415-380001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the menopause transition: The earliest signs and symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45(4): 585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002
2. Lumsden MA, Sassarini J. The evolution of the human menopause. *Climacteric.* 2019; 22(2): 111-116. doi: 10.1080/13697137.2018.1547701
3. Kumar S, Lata K, Mukhopadhyay S, Mukherjee TK. Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2010; 1800: 1127-1135. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.04.011
4. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, et al. Sleep, melatonin, and the menopausal transition: what are the links? *Sleep Sci.* 2017; 10(1): 11-18. doi: 10.5935/1984-0063.20170003
5. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova L. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. *Acta Biomedica Scientifica.* 2018; 3(5): 16-21. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.2
6. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016; 61(3): 253-278. doi: 10.1111/jpi.12360
7. Колесникова Л.И., Семёнова Н.В., Солодова Е.И., Мадаева И.М. Окислительный стресс у женщин с инсомнией в разных фазах климактерического периода. *Терапевтический архив.* 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56
8. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 482(3): 419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086
9. Оводенко Д.Л., Шварев Е.Г., Дикарева Л.В. Диагностическое значение идентификации карбонильных групп белков

в биологических жидкостях больных опухолями яичников. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008; 57(3): 50-54.

10. Губский Ю.И., Беленичев И.Ф., Левицкий Е.Л. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях (обзор литературы). *Современные проблемы токсикологии*. 2005; 8(3): 20.

11. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2014; 20(1): 25-34.

12. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Свободнорадикальное окисление при нарушениях сна в андро-и менопаузе (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(1): 31–41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4

13. Gopalakrishnan A, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep*. 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27

14. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации*. М.: НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова; 2016.

15. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. *Принципы индивидуального выбора заместительной гормональной терапии в пери- и постменопаузе*. СПб.: Н-Л; 2006.

16. Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-545. doi: 10.1093/sleep/14.6.540

17. Morin C, Simard S, Savard J. Insomnia. In: Nikcevic AV, Kuczmierczyk AR, Bruch M (eds.). *Formulation and treatment in clinical health psychology*. London: Routledge; 2006: 61-86.

18. Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne – Ostberg's Morningness – Eveningness Score. *Chronobiology Int*. 2005; 22(2): 267-278. doi: 10.1081/cbi-200053536

19. Полуэтов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Неврология и ревматология. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2016; (2): 41-51.

20. Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Колесникова Л.И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин в менопаузе в зависимости от этнической принадлежности. *Экология человека*. 2019; 6: 30-38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38

21. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Nunez VM. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14(9): e0214264. doi: 10.1371/journal.pone.0214264

22. Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN, Oliveira SR, et al. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1411-1421. doi: 10.1007/s11357-012-9431-9

23. Cakir T, Goktas B, Mutlu MF, Mutlu I, Bilgihan A, Erdem M, et al. Advanced oxidation protein products and malondialdehyde – the new biological markers of oxidative stress – are elevated in postmenopausal women. *Ginekol Pol*. 2016; 87(5): 321-325. doi: 10.5603/GP.2016.0001

24. Montoya-Estrada A, Velazquez-Yescas KG, Veruete-Bedolla DB, Ruiz-Herrera JD, Villarreal-Barranca A, Romo-Yañez J, et al. Parameters of oxidative stress in reproductive and postmenopausal Mexican women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(5): 1492. doi: 10.3390/ijerph17051492

25. Hachul de Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006; 9(4): 312-319. doi: 10.1080/13697130600871947

26. Polac I, Borowiecka M, Wilamowska A, Nowak P. Oxidative stress measured by carbonyl groups level in postmenopausal wom-

en after oral and transdermal hormone therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012; 38(9): 1177-1181. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01842.x

27. Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev*. 2014; 33(2): 79-97. doi: 10.1002/mas.21381

REFERENCES

1. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the menopause transition: The earliest signs and symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018; 45(4): 585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002

2. Lumsden MA, Sassarini J. The evolution of the human menopause. *Climacteric*. 2019; 22(2): 111-116. doi: 10.1080/13697137.2018.1547701

3. Kumar S, Lata K, Mukhopadhyay S, Mukherjee TK. Role of estrogen receptors in pro-oxidative and anti-oxidative actions of estrogens: A perspective. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2010; 1800: 1127-1135. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.04.011

4. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, et al. Sleep, melatonin, and the menopausal transition: what are the links? *Sleep Sci*. 2017; 10(1): 11-18. doi: 10.5935/1984-0063.20170003

5. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova L. Insomnia and circadian rhythms of melatonin in menopausal women. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018; 3(5): 16-21. doi: 10.29413/ABS.2018-3.5.2

6. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016; 61(3): 253-278. doi: 10.1111/jppi.12360

7. Kolesnikova LI, Semenova NV, Solodova EI, Madaeva IM. Oxidative stress in women with insomnia in different stages of menopause. *Terapevticheskii arkhiv*. 2017; 89(8): 50-56. doi: 10.17116/terarkh201789850-56. (In Russ.)

8. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 482(3): 419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086

9. Ovodenko DL, Svarev EG, Dikareva LV. Determination diagnostic value of carbonyl proteins in the biological liquids of patients with ovarian tumors. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008; 57(3): 50-54. (In Russ.)

10. Gubskiy Yul, Belenichev IF, Levitskiy EL. Toxicological consequences of oxidative modification of proteins in various pathological conditions (literature review). *Modern Problems of Toxicology*. 2005; 8(3): 20. (In Russ.)

11. Davydov VV, Bozhkov AI. Carbonyl stress is a nonspecific factor of pathogenesis (review of literature and own data). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014; 20(1): 25-34. (In Russ.)

12. Semenova NV, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Free radical oxidation and sleep disorders in andro- and menopause (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2020; 5(1): 31-41. doi: 10.29413/ABS.2020-5.1.4. (In Russ.)

13. Gopalakrishnan A, Cirelli C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep*. 2004; 27(1): 27-35. doi: 10.1093/sleep/27.1.27

14. Sukhikh GT, Smetnik VP, Yureneva SV, Ermakova EI, Chernukha GE, Yakushevskaya OV. *Menopause and climacteric state in women. Clinical guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.)

15. Tarasova MA, Yarmolinskaya MI. *Principles of individual choice of hormone replacement therapy in peri- and postmenopausal women*. Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)

16. Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-545. doi: 10.1093/sleep/14.6.540

17. Morin C, Simard S, Savard J. Insomnia. In: Nikcevic AV, Kuczmierczyk AR, Bruch M (eds.). *Formulation and treatment in clinical health psychology*. London: Routledge; 2006: 61-86.

18. Zavada A, Gordijn MC, Beersma DG, Daan S, Roenneberg T. Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne – Ostberg's Morningness – Eveningness Score. *Chronobiology Int*. 2005; 22(2): 267-278. doi: 10.1081/cbi-200053536

19. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitskiy EV, Zakharov AV, Kelmanson IA, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016; 2: 41-51. (in Russ.)
20. Semenova NV, Madaeva IM, Darenskaya MA, Kolesnikova LI. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in menopausal women of different ethnic groups. *Human Ecology*. 2019; 6: 30-38. doi: 10.33396/1728-0869-2019-6-30-38. (In Russ.)
21. Sanchez-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Nunez VM. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2019; 14(9): e0214264. doi: 10.1371/journal.pone.0214264
22. Victorino VJ, Panis C, Campos FC, Cayres RC, Colado-Simão AN, Oliveira SR, et al. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4): 1411-1421. doi: 10.1007/s11357-012-9431-9
23. Cakir T, Goktas B, Mutlu MF, Mutlu I, Bilgihan A, Erdem M, et al. Advanced oxidation protein products and malondialdehyde – the new biological markers of oxidative stress – are elevated in postmenopausal women. *Ginekol Pol*. 2016; 87(5): 321-325. doi: 10.5603/GP.2016.0001
24. Montoya-Estrada A, Velazquez-Yescas KG, Veruete-Bedolla DB, Ruiz-Herrera JD, Villarreal-Barranca A, Romo-Yañez J, et al. Parameters of oxidative stress in reproductive and postmenopausal Mexican women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(5): 1492. doi: 10.3390/ijerph17051492
25. Hachul de Campos H, Brandao LC, D'Almeida V, Grego BH, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006; 9(4): 312-319. doi: 10.1080/13697130600871947
26. Polac I, Borowiecka M, Wilamowska A, Nowak P. Oxidative stress measured by carbonyl groups level in postmenopausal women after oral and transdermal hormone therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012; 38(9): 1177-1181. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01842.x
27. Fedorova M, Bollineni RC, Hoffmann R. Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Mass Spectrom Rev*. 2014; 33(2): 79-97. doi: 10.1002/mas.21381

Сведения об авторах

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Мадаева Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории сомнологии и нейрофизиологии, руководитель Сомнологического центра, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Бричагина Анастасия Сергеевна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tasi1212@mail.ru

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Natalya V. Semenova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: natkor_84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Irina M. Madaeva – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Somnology and Neurophysiology, Head of Somnology Centre, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nightchild@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Anastasia S. Brichagina – PostGraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tasi1212@mail.ru

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Scientific Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Статья получена: 19.01.2021. Статья принята: 17.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 19.01.2021. Accepted: 17.02.2021. Published: 26.02.2021.

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.10

Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом

Клочихина О.А.¹, Шпрах В.В.², Стаховская Л.В.³, Полунина О.С.⁴, Полунина Е.А.⁴

¹Международный институт интегральной превентивной и антивозрастной медицины «PreventAge» (109316, г. Москва, Волгоградский проспект, 32, корп. 5, Россия); ²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, Россия);

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1/10, Россия); ⁴ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121)

Автор, ответственный за переписку: Полунина Екатерина Андреевна, e-mail: gilti2@yandex.ru

Резюме

Введение. Инсульт является тяжёлым медико-социальным и экономическим бременем для всех стран мира. Ведущими показателями, характеризующими «эпидемиологическую картину» инсульта, являются показатели заболеваемости инсультом и смертности от него.

Цель исследования. Провести анализ динамики показателей заболеваемости инсультом и смертности от него в регионах России, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом за период с 2009 г. по 2016 г.

Материалы и методы. Основой исследования стали данные территориально-популяционного регистра по семи территориям исследования в регионах России, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом (Республика Башкортостан, Свердловская область, Республика Татарстан, Сахалинская область, Ставропольский край, Ивановская область и Иркутская область). Возраст обследуемых лиц – 25 лет и старше.

Результаты. В период с 2009 г. по 2016 г. на исследуемых территориях наблюдалось последовательное стабильное убывание значения показателя заболеваемости инсультом. Показатели смертности от инсульта характеризовались колебаниями значений с единичным повышением в 2012 г. При сравнении средних показателей заболеваемости инсультом и смертности от него между 2009 г. и 2016 г. было установлено статистически значимое снижение показателя заболеваемости инсультом в 1,4 раза и показателя смертности от инсульта в 2,3 раза. По результатам кластерного анализа была выявлена значительная мономерность (схожесть) показателей смертности между регионами к 2016 г. и отсутствие монотонности (стабильности) показателя заболеваемости инсультом.

Заключение. Во всех исследуемых регионах выявлено практически планомерное ежегодное снижение показателей заболеваемости инсультом и смертности от него среди взрослого населения на семи изучаемых территориях. Результаты кластерного анализа «картины» заболеваемости инсультом и смертности от него также демонстрируют положительную динамику к 2016 г. на всех исследуемых территориях. Лишь одна из изучаемых территорий – Республика Татарстан, несмотря на наличие положительной динамики показателей заболеваемости инсультом за восьмилетний период, в 2016 г. относилась к рангу с высоким интегральным показателем заболеваемости.

Ключевые слова: инсульт, заболеваемость инсультом, смертность от инсульта, реорганизации помощи пациентам с инсультом

Для цитирования: Клочихина О.А., Шпрах В.В., Стаховская Л.В., Полунина О.С., Полунина Е.А. Динамика показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за восьмилетний период на территориях, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 75-80. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.10.

Dynamics of Stroke Incidence and Mortality Indicators over Eight-Year Period in the Territories Included into the Federal Program of Reorganization of Care for Patients with Stroke

Klochikhina O.A.¹, Shprakh V.V.², Stakhovskaya L.V.³, Polunina O.S.⁴, Polunina E.A.⁴

¹ PreventAge – International Institute of Integrative Preventive and Anti-Aging Medicine (Volgograd Prospekt 32/5, Moscow 109316, Russian Federation); ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation);

³ Pirogov Russian National Research Medical University (Ostrovityanova str. 1, Moscow 117997, Russian Federation);

⁴ Astrakhan State Medical University (Bakinskaya str. 121, Astrakhan 414000, Russian Federation)

Corresponding author: Ekaterina A. Polunina, e-mail: gilti2@yandex.ru

Abstract

Background. Stroke is a severe medical, social and economic burden for all countries of the world. The leading indicators characterizing the “epidemiological picture” of stroke are the incidence and mortality rates from stroke.

Aims. Analyze the dynamics of stroke incidence and mortality rates in the regions of Russia that were included in the federal program for reorganizing care for patients with stroke for the period from 2009 to 2016.

Material and methods. The study was based on the data of the territorial-population register for seven study areas in the regions of Russia that were included in the federal program for reorganizing care for patients with stroke (Republic of Bashkortostan, Sverdlovsk region, Republic of Tatarstan, Sakhalin region, Stavropol Territory, Ivanovo Region and Irkutsk Region). The age of the examined persons was 25 years and older.

Results. In the period from 2009 to 2016, in the studied territories, there was a consistent stable decrease in the value of the stroke incidence rate. Stroke mortality rates fluctuated with a single increase in 2012. When comparing the average incidence of stroke and mortality from it between 2009 and 2016, we discovered a statistically significant decrease in the incidence of stroke – by 1.4 times and in the rate of mortality from stroke – by 2.3 times. According to the results of the cluster analysis, we revealed a significant conformity (similarity) of mortality rates between regions by 2016 and the absence of monotony (stability) of the rate of stroke incidence.

Conclusion. In all the regions under study, an almost systematic annual decrease in the incidence and mortality rates from stroke among the adult population was revealed in seven studied territories. The results of cluster analysis of the “picture” of stroke incidence and mortality from it also demonstrate a positive trend by 2016 in all studied territories. Only one of the studied territories – the Republic of Tatarstan – despite the presence of a positive dynamics of stroke incidence over an eight-year period, in 2016 belonged to the rank with a high integral incidence rate.

Key words: stroke, stroke incidence, stroke mortality, reorganization of stroke patient care

For citation: Klochikhina O.A., Shprakh V.V., Stakhovskaya L.V., Polunina O.S., Polunina E.A. Dynamics of Stroke Incidence and Mortality Indicators over Eight-Year Period in the Territories Included into the Federal Program of Reorganization of Care for Patients with Stroke. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 75-80. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.10.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инсульт является тяжёлым медико-социальным и экономическим бременем для всех стран мира [1]. Несмотря на снижение показателей заболеваемости инсультом и смертности от него за последние десятилетия, прогнозируется рост числа больных инсультом в связи с увеличением модифицируемых факторов риска, его развития [2, 3, 4]. Поэтому главной задачей сегодня является внедрение эффективных стратегий профилактики инсульта и улучшения его диагностики, что в свою очередь требует получения точных эпидемиологических данных и анализа показателей заболеваемости и смертности, а также факторов, влияющих на данные показатели [5, 6, 7, 8].

Именно эпидемиологические исследования формируют основу любого медицинского исследования, от отчётов о случаях заболевания и других описательных исследований до когортных исследований и экспериментальных клинических испытаний [9]. Они имеют важное фундаментальное значение, являясь некой точкой отсчёта, вехой и критерием определённого периода времени, с возможностью дать оценку произошедшим изменениям (показателям) и факторам, повлиявшим положительно или отрицательно на данные изменения [10, 11].

Ведущими показателями, характеризующими «эпидемиологическую картину» инсульта, являются показатели заболеваемости инсультом и смертности от него.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и проанализировать динамику показателей заболеваемости инсультом и смертности от него в регионах России, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом за период с 2009 г. по 2016 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основой исследования стали данные территориально-популяционного регистра по семи территориям исследования в регионах России, вошедших в федеральную программу реорганизации помощи пациентам с инсультом. Программа по семи территориям исследования проводилась по единому стандарту. Год внедрения федеральной программы на всех исследуемых территориях – 2009 г. Период исследования – восемь лет. Тип исследования – ретроспективный. Возраст обследуемых лиц – 25 лет и старше.

Исследование одобрено Этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (протокол № 150 от 14.12.2015).

На рисунке 1 представлены территории исследования с количеством проанализированных случаев инсульта.

В исследование были включены пациенты, выжившие после 28 дней от начала заболевания и с летальным исходом в течение 1–28 дня от начала заболевания.



Рис. 1. Территории исследования с количеством проанализированных случаев инсульта

Fig. 1. Study areas with the number of stroke cases analyzed

Верификация диагноза «инсульт» проводилась с помощью методов нейровизуализации (компьютерная томография/магниторезонансная томография) и/или аутопсии.

Статистическая обработка осуществлялась с использованием языка программирования для статистических расчётов R версии 3.3.2. Показатели заболеваемости и смертности подвергались стандартизации на 1000 населения по стандарту Европейского региона ВОЗ. Полученные данные представлены в виде: среднее значение (*M*), среднеквадратическое отклонение (*SD*), 95% доверительный интервал (95% ДИ) для среднего, медиана (*Me*) и интерквартильные интервалы (InterQuartilerange – IQR), минимум (*Min*), максимум (*Max*). Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Динамика изучаемых показателей за период 2009–2016 гг. оценивалась с помощью темпа прироста/убыли и отражалась процентах. Для сравнения показателей заболеваемости инсультом и смертности от него, полученных за восьмилетний период был использован кластерный анализ. Основной целью кластерного анализа в проведённом исследовании являлось выделение в исходных многомерных данных однородных групп, таких, чтобы объекты внутри групп были бы близки по выбранной метрике в многомерном признаковом пространстве, а объекты из разных групп были бы удалены друг от друга. Цвет ячеек указывает на принадлежность элементов к тому или иному интегральному показателю – рангу (вертикальная ось рисунка).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было выявлено последовательное стабильное убывание значения показателей заболеваемости инсультом с 2009 г. по 2016 г. без статистически значимых различий ($p = 0,97-1$) (табл. 1).

О неоднородности значений показателя заболеваемости на исследуемых территориях свидетельствует практически неизменный диапазон IQR. В 2015–2016 гг. был зарегистрирован самый минимальный уровень значения *Min* заболеваемости инсультом (2,25 и 2,17 случая на 1000 населения).

Динамика показателя смертности от инсульта характеризовалась колебаниями значений с единичным повышением показателя в 2012 г. – 1,62 случая на 1000 населения (табл. 2).

Таблица 1
Показатели заболеваемости инсультом
Table 1
Stroke incidence rates

Год	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Me</i> [IQR]
2009	4,15	0,75	3,01	5,12	4,04 [3,77–4,67]
2010	4,14	1,07	2,66	5,73	4,08 [3,57–4,7]
2011	3,93	1,14	2,62	5,82	3,76 [3,15–4,5]
2012	3,82	1,19	2,39	6,10	3,86 [3,1–4,11]
2013	3,4	0,9	2,70	5,38	3,06 [3–3,32]
2014	3,49	0,9	2,76	5,25	3,22 [2,87–3,73]
2015	3,23	0,91	2,25	4,88	2,86 [2,65–3,66]
2016	2,92	1,06	2,17	5,18	2,47 [2,28–3,01]

Таблица 2
Показатели смертности от инсульта
Table 2
Stroke mortality rates

Год	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>	<i>Me</i> [IQR]
2009	1,52	0,97	0,67	3,58	1,45 [0,93–1,55]
2010	1,26	0,83	0,46	2,95	0,99 [0,85–1,37]
2011	0,93	0,41	0,53	1,71	0,79 [0,66–1,09]
2012	1,62	0,99	0,39	2,88	1,44 [0,86–2,46]
2013	0,74	0,29	0,37	1,21	0,76 [0,57–0,85]
2014	0,91	0,55	0,32	1,98	0,93 [0,55–1,03]
2015	0,76	0,27	0,48	1,27	0,72 [0,58–0,85]
2016	0,65	0,19	0,40	0,91	0,67 [0,53–0,75]

Затем в 2014, 2015 и 2016 гг. *M* показателя смертности от инсульта последовательно снижалось и составило 0,91, 0,74 и 0,65 случая на 1000 населения соответственно. 2016 г. характеризовался самым минимальным уровнем *Min* и *Max* показателя смертности от инсульта, а также узким диапазоном IQR, что свидетельствует о сближении значений показателей в исследуемых регионах. При этом сравнение по годам не выявило статистически значимых различий ($p = 0,13-1$). Между 2015 и 2016 гг. зарегистрирован наименьший размах *Min*, *Max* и IQR.

Далее было проведено сравнение средних показателей заболеваемости инсультом и смертности от него между 2009 г. и 2016 г. Как видно из таблицы 3, между 2009 г. и 2016 г. показатели заболеваемости среди населения снизились в 1,4 раза: с 4,15 до 2,92 случая на 1000 населения ($p = 0,03$), а показатели смертности снизились в 2,3 раза: с 1,52 до 0,65 случая на 1000 населения ($p = 0,002$).

Показатель смертности от инсульта за изучаемый период имел тенденцию к большему снижению, чем показатель заболеваемости инсультом. На наш взгляд, это связано с тем, что показатели смертности от инсульта в большей степени, чем показатели заболеваемости инсультом, зависят от мероприятий медицинского характера, реорганизация которых с 2009 г. началась на всех изучаемых территориях. Также следует отметить, что снижение показателя смертности от инсульта обусловлено снижением показателя заболеваемости. По данным ряда исследований, имеется прямая корреляция между показателями заболеваемости и смертности [12, 13].

Таблица 3

Сравнение средних показателей заболеваемости инсультом и смертности от него между 2009 г. и 2016 г.

Table 3

Comparison of average stroke incidence and mortality rates between 2009 and 2016

Показатели	2009 г., M (95% ДИ)	2016 г., M (95% ДИ)	p	Прирост/убыль
Заболеваемость инсультом	4,15 (3,59–4,71)	2,92 (2,13–3,71)	0,03	Убыль –30 %
Смертность от инсульта	1,5 (0,8–2,24)	0,65 (0,51–0,79)	0,002	Убыль –220 %

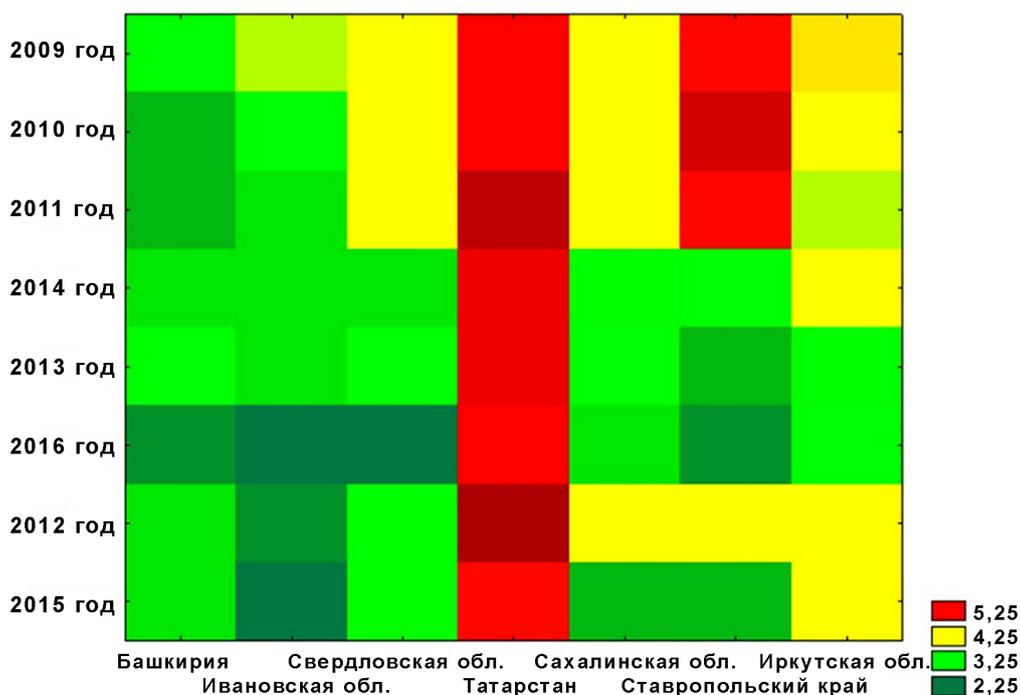


Рис. 2. Двухходовое объединение кластеров заболеваемости среди исследуемых территорий

Fig. 2. Two-way combining of morbidity clusters among the study areas

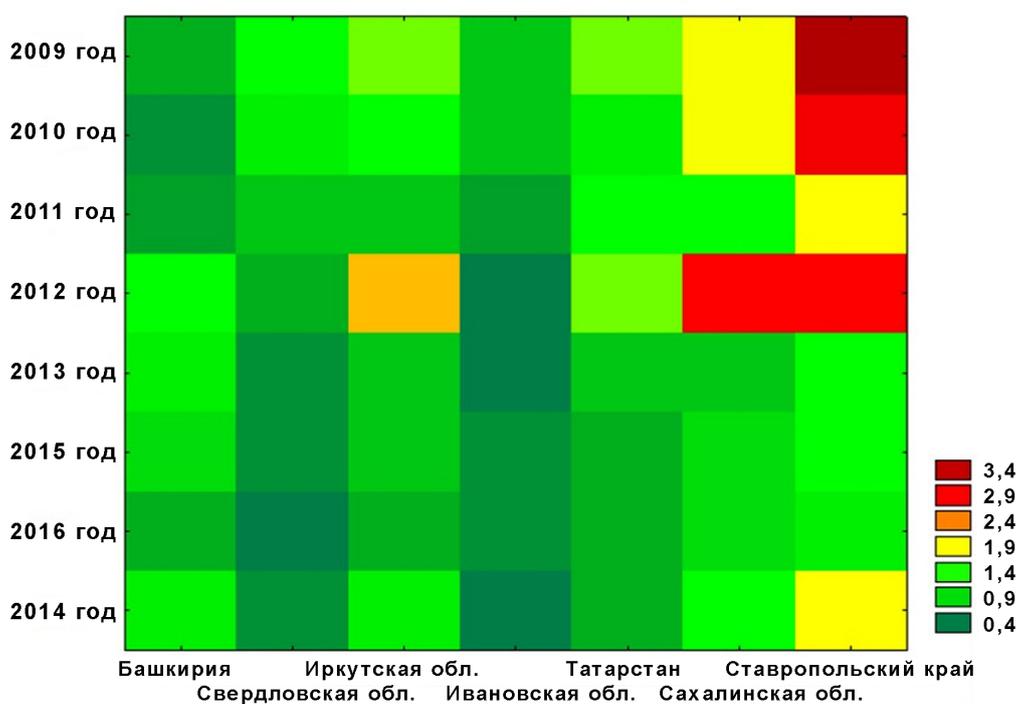


Рис. 3. Двухходовое объединение кластеров смертности от инсульта среди исследуемых территорий

Fig. 3. Two-way aggregation of stroke mortality clusters across study areas

По результатам проведенного кластерного анализа двухвходовое объединение заболеваемости инсультом свидетельствовало об отсутствии мономерности (схожести) значений среди изучаемых территорий по годам. Каждый год исследования был представлен несколькими рангами (рис. 2).

Самые высокие значения интегрального показателя заболеваемости инсультом за весь период исследования наблюдались в Республике Татарстан и в Ставропольском крае в 2009, 2010 и 2011 гг. Напротив, на территориях Республики Башкортостан и Ивановской области наблюдалась наиболее благоприятная картина заболеваемости инсультом в течение всего изучаемого периода.

Несмотря на значимые различия заболеваемости инсультом между изучаемыми территориями в первые годы исследования, была отмечена позитивная тенденция к 2016 г. практически на всех исследуемых территориях. Так, к 2016 г. к единому рангу принадлежали Республика Башкортостан, Ивановская, Свердловская области и Ставропольский край со значением интегрального показателя заболеваемости инсультом 2,25. Сахалинская и Иркутская область были отнесены к рангу с интегральным показателем заболеваемости инсультом 3,25. Самое высокое значение интегрального показателя заболеваемости инсультом в 2016 г. наблюдалось в Республике Татарстан и составило 5,25.

На рисунке 3 представлено двухвходовое объединение показателей смертности от инсульта среди семи исследуемых территорий.

Как видно из полученных данных, в первые четыре года исследования наблюдалось максимальное различие показателей смертности между изучаемыми регионами. С 2013 г. на исследуемых территориях наблюдалась положительная динамика показателя смертности от инсульта. В 2016 г. выявлена значительная мономерность (схожесть) показателей смертности между изучаемыми территориями. Так, если к первому году исследования выделялось пять рангов (интегральное значение – 3,4–0,9), то к последнему году исследования выделялось только два ранга (интегральное значение – 0,4–0,9). Среди исследуемых регионов самая благоприятная картина по уровню показателя смертности от инсульта за весь период исследования наблюдалась в Ивановской области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования было выявлено практически планомерное ежегодное снижение показателей заболеваемости инсультом и смертности от него среди взрослого населения на семи изучаемых территориях. Результаты кластерного анализа «картины» заболеваемости инсультом и смертности от него также демонстрируют положительную динамику к 2016 г. на всех исследуемых территориях. Лишь одна из изучаемых территорий – Республика Татарстан – несмотря на наличие положительной динамики показателей заболеваемости инсультом за восьмилетний период, в 2016 г. относилась к рангу с высоким интегральным показателем заболеваемости.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности проводимой федеральной программы реорганизации помощи пациентам с инсультом на изучаемых территориях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczyński G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: A systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ.* 2019; 20(1): 107-134. doi: 10.1007/s10198-018-0984-0
2. Doria JW, Forgacs PB. Incidence, implications, and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019; 19(7): 37. doi: 10.1007/s11910-019-0957-4
3. Стародубцева О.С., Бегичева С.В., Широков В.А., Осинкин Г.А. Хронопатологические аспекты эпидемиологии инсульта в условиях промышленного центра. *Уральский медицинский журнал.* 2017; 1(145): 21-25.
4. Гафарова А.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В., Крымов Э.А., Гафаров В.В. Социальная поддержка и риск инсульта: эпидемиологическое исследование населения в возрасте 25–64 лет в России/Сибири (программа ВОЗ MONICA-psycho-social). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019; 11(1): 12-20. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-12-20
5. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke.* 2017; 48(7): 1744-1751. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016599
6. Курепина И.С., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Сорокин О.А. Геморрагический инсульт: нейрофизиологические предикторы острого периода. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(5): 47-52. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.6
7. Мирбабаева Н.Н., Белопасов В.В. Профилактика и лечение стрессовых аффективных расстройств при ишемическом инсульте. *Астраханский медицинский журнал.* 2016; 11(1): 89-95.
8. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA.* 2011; 306(11): 1241-1249. doi: 10.1001/jama.2011.1282
9. Feigin VL, Howard G. The importance of epidemiological studies should not be downplayed. *Stroke.* 2008; 39(1): 1-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.503250
10. Харакоз О.С., Канорский С.Г., Щелчкова И., Кижватова Н.В. Первые результаты регистра инсульта в Краснодаре. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2001; 101(2): 26-30.
11. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5): 439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
12. Donkor ES. Stroke in the 21st century: A snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res Treat.* 2018; 2018: 3238165. doi: 10.1155/2018/3238165
13. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: A statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014; 45(1): 315-353. doi: 10.1161/01.str.0000437068.30550.cf

REFERENCES

1. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczyński G, Vujicic J, Toell T, et al. Economic burden of stroke: A systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ.* 2019; 20(1): 107-134. doi: 10.1007/s10198-018-0984-0
2. Doria JW, Forgacs PB. Incidence, implications, and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019; 19(7): 37. doi: 10.1007/s11910-019-0957-4
3. Starodubtseva OS, Begicheva SV, Shirokov VA, Osinkin GA. Chronopathological aspects of stroke epidemiology in an industrial city. *Ural Medical Journal.* 2017; (1): 21-25. (In Russ.)

4. Gafarova AV, Gromova EA, Panov DO, Gagulin IV, Krymov EA, Gafarov VV. Social support and stroke risk: An epidemiological study of a population aged 25-64 years in Russia/Siberia (the WHO MONICA-psychosocial program). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019; 11(1): 12-20. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-12-20. (In Russ.)
5. Aigner A, Grittner U, Rolfs A, Norrving B, Siegerink B, Busch MA. Contribution of established stroke risk factors to the burden of stroke in young adults. *Stroke*. 2017; 48(7): 1744-1751. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016599
6. Kurepina IS, Zorin RA, Zhadnov VA, Sorokin OA. Hemorrhagic stroke: neurophysiological predictors of the acute period. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(5): 47-52. doi: 10.29413/ABS.2020-5.5.6. (In Russ.)
7. Mirbabaeva NN, Belopasov VV. Prophylaxis and treatment of stress affective disorders at ischemic stroke. *Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11(1): 89-95. (In Russ.)
8. Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: A meta-analysis and systematic review. *JAMA*. 2011; 306(11): 1241-1249. doi: 10.1001/jama.2011.1282
9. Feigin VL, Howard G. The importance of epidemiological studies should not be downplayed. *Stroke*. 2008; 39(1): 1-2. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.503250
10. Kharakoz OS, Kanorsky SG, Shchelchkova I, Kizhvatova NV. The first results of the stroke register in Krasnodar. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2001; 101(2): 26-30. (In Russ.)
11. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5): 439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1
12. Donkor ES. Stroke in the 21st century: A snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life. *Stroke Res Treat*. 2018; 2018: 3238165. doi: 10.1155/2018/3238165
13. Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al. Factors influencing the decline in stroke mortality: A statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(1): 315-353. doi: 10.1161/01.str.0000437068.30550.cf

Сведения об авторах

Ключихина Ольга Анатольевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Международный институт интегральной превентивной и антивозрастной медицины «PreventAge», e-mail: o.klochihina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5551-0751>

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Стаховская Людмила Витальевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, e-mail: lstakh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>

Полунина Ольга Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Полунина Екатерина Андреевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Information about the authors

Olga A. Klochikina – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer, PreventAge – International Institute of Integrative Preventive and Anti-Aging Medicine, e-mail: o.klochihina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5551-0751>

Vladimir V. Shprakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: irkmapo@irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1650-1275>

Lyudmila V. Stakhovskaya – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, e-mail: lstakh@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6325-9237>

Olga S. Polunina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: admed@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8299-6582>

Ekaterina A. Polunina – Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University, e-mail: gilti2@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3679-432X>

Вклад авторов:

Ключихина О.А. – формирование идеи исследования и проведение исследований, в частности сбор данных (проведение исследования, разработка концепции, ресурсное обеспечение исследования).

Шпрах В.В. – формирование и развитие ключевых целей, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания (разработка концепции и утверждение окончательного варианта статьи).

Стаховская Л.В. – предоставление данных для исследования, критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания (проведение исследования, утверждение окончательного варианта статьи, ресурсное обеспечение исследования).

Полунина О.С. – развитие ключевых целей исследования анализ и интерпретация полученных данных (проведение исследования и разработка концепции).

Полунина Е.А. – развитие ключевых задач и участие в научном дизайне, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных (подготовка и редактирование текста, визуализация).

Статья получена: 27.11.2020. Статья принята: 16.01.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 27.11.2020. Accepted: 16.01.2021. Published: 26.02.2021.

Применение аспиратора Раабе при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств по поводу дегенеративных заболеваний и травм поясничного отдела позвоночника

Бобряков Н.А.¹, Джумабаев А.Х.¹, Хамидуллин Ф.Г.¹, Цыренжапов А.М.¹, Середа Э.В.^{1,2}, Петров С.И.^{1,2}, Белослудцев П.А.¹, Ангархаев Э.А.¹, Тархов А.Ю.¹, Максимов К.П.¹, Пономарёв А.А.¹

¹ ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия);

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бобряков Николай Алексеевич, e-mail: irkutsk102013@gmail.com

Резюме

Обоснование. Зонд Раабе – это аспиратор с возможностями монополярного картирования моторных проводящих путей. Ряд технических характеристик позволяет использовать его при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время задней стабилизации поясничного отдела позвоночника.

Цель исследования: анализ опыта применения зонда Раабе при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время задней стабилизации поясничного отдела позвоночника.

Методы. В исследование включено 98 пациентов с дегенеративными изменениями и травмами поясничного отдела позвоночника, из них 55 женщин и 43 мужчины, средний возраст – 56,3 ± 12,8 года. По объёму операции: 85 случаев (86,7 %) – декомпрессия позвоночного канала со стабилизацией дорзальными и вентральными имплантами, 12 случаев (12,2 %) – декомпрессия позвоночного канала со стабилизацией дорзальными имплантами, 1 случай (1,0 %) – стабилизация дорзальным имплантом без декомпрессии. Все операции проведены с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга по методике В. Салаписе с использованием зонда Раабе.

Результаты. При критическом пороге М-ответа 12 мА – чувствительность метода составляет 94 %, специфичность – 97 %. При сравнении порогов М-ответа на этапе стимуляции винтов не было выявлено статистически значимых различий между группами истинно положительных и ложноположительных результатов как для заинтересованных ($p = 0,09$), так и для интактных ($p = 0,16$) винтов. На этапе стимуляции импактора порог М-ответа в группе истинно положительных результатов составил 11,39 ± 7,97 мА, в группе ложноположительных результатов – 24,16 ± 8,85 мА ($p < 0,05$).

Заключение. Применение зонда Раабе при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время задней стабилизации поясничного отдела позвоночника системой транспедикулярной фиксации показало высокую чувствительность и специфичность метода. Наиболее достоверным признаком повреждения стенки ножки позвонка является снижение порога М-ответа ниже 12 мА на этапе стимуляции импактора.

Ключевые слова: интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, транспедикулярная фиксация, электромиография, порог М-ответа

Для цитирования: Бобряков Н.А., Джумабаев А.Х., Хамидуллин Ф.Г., Цыренжапов А.М., Середа Э.В., Петров С.И., Белослудцев П.А., Ангархаев Э.А., Тархов А.Ю., Максимов К.П., Пономарёв А.А. Применение аспиратора Раабе при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств по поводу дегенеративных заболеваний и травм поясничного отдела позвоночника. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 81-87. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.11.

The Use of the Raabe Aspirator in Intraoperative Neurophysiological Monitoring during Decompression and Stabilization Interventions for Degenerative Diseases and Injuries of the Lumbar Spine

Bobriakov N.A.¹, Dzhumabaev A.Kh.¹, Khamidullin F.G.¹, Tsyrenzhapov A.M.¹, Sereda E.V.^{1,2}, Petrov S.I.^{1,2}, Kondrashev A.M.¹, Belosludtsev P.A.¹, Angarkhaev E.A.¹, Tarkhov A.Yu.¹, Maksimov K.P.¹, Ponomarev A.A.¹

¹ Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Nikolai A. Bobriakov, e-mail: irkutsk102013@gmail.com

Abstract

Background. Raabe probe is a suction device with monopolar motor fibers mapping capabilities. A number of technical characteristics make it possible to use it for intraoperative neurophysiological monitoring during posterior lumbar fusion surgery.

The aim of this study was to analyze our experience of Raabe probe using for intraoperative neurophysiological monitoring during posterior lumbar fusion surgery.

Methods. Ninety-eight patients (55 women and 43 men) with degenerative changes and injuries of the lumbar spine were included into the study, mean age – 56.3 ± 12.8 years. Patients underwent the following operations: 85 cases (86.7 %) – spinal roots decompression with fusion by dorsal and ventral implants, 12 cases (12.2 %) – decompression with only dorsal fusion, 1 case (1.0 %) – dorsal fusion without decompression. In all cases intraoperative neurophysiological monitoring control by B. Calancie method with Raabe probe using was performed.

Results. With a critical current threshold of 12 mA, the sensitivity of the method is 94 %, the specificity is 97 %. Comparing the thresholds of the M-response at the stage of screw stimulation, no statistically significant differences were found between the groups of true-positive and false-positive results, both for interested ($p = 0.09$) and intact ($p = 0, 16$) screws. At the stage of the impactor stimulation, the threshold of the M-response in the true-positive group made 11.39 ± 7.97 mA, and in the false-positive group – 24.16 ± 8.85 mA ($p < 0.05$).

Conclusion. Raabe probe application for intraoperative neurophysiological monitoring during posterior lumbar fusion surgery show the high sensitivity and specificity. The most reliable sign of pedicle wall breach is a threshold below than 12 mA at the stage of the impactor stimulation.

Key words: intraoperative neurophysiological monitoring, pedicle screw, electromyography, threshold

For citation: Bobriakov N.A., Dzhumabaev A.Kh., Khamidullin F.G., Tsyrenzhapov A.M., Sereda E.V., Petrov S.I., Kondrashev A.M., Belosludtsev P.A., Angarkhaev E.A., Tarkhov A.Yu., Maksimov K.P., Ponomarev A.A. The Use of the Raabe Aspirator in Intraoperative Neurophysiological Monitoring during Decompression and Stabilization Interventions for Degenerative Diseases and Injuries of the Lumbar Spine. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 81-87. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.11.

ОБОСНОВАНИЕ

Транспедикулярная фиксация широко используется в лечении дегенеративных изменений, деформаций и травматических повреждений позвоночника [1]. Риск повреждения спинномозговых корешков вследствие ятрогенного нарушения целостности медиальной стенки ножки позвонка во время задней стабилизации составляет 0,8–10 % [2, 3, 4]. Мальпозиция винта может привести к повреждению спинного мозга, спинномозговых корешков и крупных сосудов, что приводит к развитию как боли и парестезий в лёгких случаях, так и паралича нижних конечностей и тазовых нарушений в тяжёлых случаях [3, 5]. К классическим методикам верификации оптимальной установки винта относятся механическое зондирование стенок сформированного для винта канала, интраоперационная флюороскопия, интраоперационная навигация, применение портативных устройств измерения электропроводности тканей, а также спонтанная (free run) и стимуляционная (triggered) электромиография (сЭМГ) [6].

Методика сЭМГ при установке транспедикулярных винтов была разработана канадским нейрохирургом и нейрофизиологом Blair Calancie в 1992 г. [7]. Она заключается в монополярной катодной ритмической электростимуляции спинномозгового корешка, находящегося в непосредственной близости от зоны оперативного вмешательства, посредством проведения тока через инструменты и/или винт, с регистрацией потенциала действия мышцы, входящей в состав миотома, который иннервируется данным корешком. Учитывая высокое электрическое сопротивление костной ткани, минимальная (пороговая) сила тока, способная вызвать измеримый М-ответ, в случае, если опорный элемент со всех сторон окружён костной тканью, будет достаточно высока, соответственно, при нарушении целостности костной стенки и близости инструмента к спинномозговому корешку порог М-ответа значительно снижается [8]. сЭМГ-мониторинг имеет ряд преимуществ в сравнении с другими методами верификации корректной установки винтов: объективность, относительно низкая стоимость, минимальное увеличение продолжительности операции, уменьшение лучевой нагрузки на пациента и медперсонал [1].

Можно выделить шесть типов монополярных ручных стимуляторов, использующихся разными авторами при установке транспедикулярных винтов, каждый из кото-

рых имеет свои достоинства и недостатки, непосредственно влияющие на результаты исследований:

- 1) стимуляторы Prass типа «flush-tip» с цилиндрической формой кончика [9, 10];
- 2) стимуляторы типа «ball-tip» с шарообразной формой кончика диаметром 2–3 мм и изолированным стержнем [11, 12, 13], в том числе с ограничителем, позволяющим расположить кончик стимулятора в точке, максимально близкой к спинномозговому корешку [14];
- 3) стимуляторы типа «Аллигатор» в виде клипса, помещаемого на винты или хирургические инструменты [1, 7, 15];
- 4) назофарингеальный электрод [4];
- 5) стимуляторы-глубиномеры с толстым изолированным стержнем и встроенной линейкой [16];
- 6) стимуляторы-хирургические инструменты (дрель, импактор и др.)

Зонд Раабе (ЗР) относится к последней группе и представляет собой аспиратор с возможностями монополярного картирования [17]. Изначально он был создан для картирования моторных проводящих путей и контроля за их состоянием при удалении глиальных опухолей головного мозга. Ряд характеристик зонда, таких как изоляция трубки аспиратора, за исключением кончика, препятствующая шунтированию тока, диаметр, сопоставимый с диаметром канала для винта, а также оптимальная длина позволяют применять его для проведения сЭМГ во время задней стабилизации пояснично-крестцового отдела позвоночника как открытым, так и транскутаным способом. Однако в доступной нам литературе мы не нашли данных об опыте применения ЗР для проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга (ИОНМ) во время вертебрологических операций.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Анализ опыта применения аспиратора Раабе при проведении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время задней стабилизации поясничного отдела позвоночника системой транспедикулярной фиксации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2017–2019 гг. на базе нейрохирургического отделения ГБУЗ ИОКБ проведено 739 стабилизи-

рующих вмешательств на позвоночнике. В исследование включено 98 (13,3 %) пациентов с дегенеративными изменениями и травмами поясничного отдела позвоночника и груднопоясничного перехода, оперированных с применением ИОНМ, из них 55 женщин и 43 мужчины, средний возраст – $56,3 \pm 12,8$ года. 33 операции (33,7 %) выполнены по поводу дегенеративного стеноза позвоночного канала (M48.0), 44 операции (44,9 %) – по поводу соединительнотканного и дискового стеноза межпозвоночных отверстий (M99.7), 8 операций (8,2 %) – по поводу спондилолистеза (M43.1), 9 операций (9,2 %) – по поводу грыжи межпозвоночного диска (M51.1), 3 операции (3,1 %) – по поводу закрытой позвоночно-спинальной травмы (S32.0) и 1 операция (1,0 %) – по поводу постменопаузального остеопороза с патологическим переломом (M80.0).

По объёму операции: 85 случаев (86,7 %) – декомпрессия позвоночного канала со стабилизацией дорзальными и вентральными имплантами, из них 1 случай – с применением вертебропластики костным цементом, 12 случаев (12,2 %) – декомпрессия позвоночного канала со стабилизацией дорзальными имплантами (из них в 1 случае – транскутаным способом), 1 случай (1,0 %) – стабилизация дорзальными имплантами транскутаным способом без декомпрессии.

ИОНМ проводился при помощи 4-канального нейромонитора Viking Quest 11.0 (Nicolet Biomedical, США). Тестовые электрические импульсы подавались через зонд-аспиратор А. Раабе (Inoped Medizintechnik GmbH, Германия). Проводилась монополярная ритмическая катодная стимуляция импульсами прямоугольной формы частотой 3,1 Гц, длительностью 0,2 мс. Для определения порога силу тока постепенно наращивали до получения различного М-ответа не более чем до 50 мА. Критическим порогом М-ответа изначально считали 10 мА. Референтный игольчатый электрод (анод) размещали в мягких тканях вблизи каудального угла раны. При установке каждого винта стимуляция проводилась 4-кратно путём касания ЗР к хирургическим инструментам (импактор, метчик), размещения ЗР в сформированном канале винта и касания к стержню установленного винта. Регистрация сЭМГ проводилась с помощью игольчатых электродов длиной 10–20 мм, размещённых в двигательных точках мышц нижних конечностей на расстоянии 2–4 см (биполярные отведения). В зависимости от уровня оперативного вмешательства использовались следующие мышечные группы: L_{IV} , L_{III} – *m. adductor magnus*, L_{IV} – *m. quadriceps femoris*, L_V – *m. tibialis anterior*, S_1 – *m. gastrocnemius*. Параметры регистрации: полоса пропускания фильтра – 10 Гц – 10 кГц, эпоха анализа для free run ЭМГ – 2 с (200 мс/деление), для triggered ЭМГ – 100 мс (10 мс/деление), чувствительность усилителя – 50 мкВ/деление. В двух случаях, при операциях на груднопоясничном переходе, дополнительно проводилась регистрация транскраниальных моторных вызванных потенциалов (ТКМВП).

Всего с применением ИОНМ установлено 467 винтов, из них под контролем сЭМГ – 457 винтов, что в среднем составляет $4,7 \pm 1,2$ винта на пациента, под контролем ТКМВП – 10 винтов.

Все пациенты оперированы под общей анестезией. При регистрации только сЭМГ использовались ингаляционные анестетики (Севофлуран 0,7–2,5 % МАК или Десфлуран 2,3–8,0 % МАК), при регистрации сЭМГ и

ТКМВП использовали Пропофол 1,5–5,8 мг/кг/час и Фентанил 0,01–0,15 мг/кг. При открытых операциях на этапе интубации и доступа использовали миорелаксанты средней продолжительности действия (Атракурия безилат 50 мг в/в болюсно или Рокурония бромид 0,6–1,0 мг/кг), при транскутаных операциях на этапе интубации использовали короткодействующие миорелаксанты (Суксаметония хлорид 0,2–1,0 мг/кг). По завершении доступа, после установки маркерных спиц осуществлялась оценка нервно-мышечной передачи с помощью методики «train-of-four». У всех пациентов на этом этапе данный показатель составлял 90–100 %.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почёта» областная клиническая больница» (протокол № 68 от 20.02.2017 г.).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью онлайн-калькуляторов веб-ресурса www.medstatistic.ru и программы Microsoft Excel. Описание вариабельности полученных данных осуществлялось в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Оценка достоверности различий производилась с помощью критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении рентгенологических и нейрофизиологических данных были выделены следующие группы результатов ИОНМ:

1. Истинно отрицательные (ИО) – порог М-ответа был выше критического, повреждения медиальной стенки ножек позвонков не выявлено.

1.1. рентген-негативные (РН) – переустановка винтов не потребовалась.

1.2. рентген-позитивные (РП) – потребовалась переустановка винтов по данным интраоперационной флюороскопии по причине малого педикулярного угла, мальпозиции винта в диск и т. п.

2. Истинно положительные (ИП) – порог М-ответа был ниже критического, что в совокупности с данными интраоперационной флюороскопии повлекло за собой изменение траектории ввода или переустановку винта, либо на этапе декомпрессии позвоночного канала подтверждено повреждение медиальной стенки ножки позвонка и мальпозиция винта в позвоночный канал.

3. Ложноположительные (ЛП) – порог М-ответа был ниже критического, но по данным интраоперационной флюороскопии положение винтов было удовлетворительным, на этапе декомпрессии явных признаков мальпозиции винта в позвоночный канал не выявлено.

4. Ложноотрицательные (ЛО) – порог М-ответа был выше критического, но по рентгенологическим данным выявлены признаки повреждения медиальной стенки ножки позвонка и мальпозиции винта в канал, что в дальнейшем было подтверждено на этапе декомпрессии позвоночного канала.

На основании полученных данных было установлено, что при критическом пороге М-ответа, равном 10 мА, методика отличается высокой специфичностью и средней чувствительностью. Оптимальные значения чувствительности и специфичности метода достигаются, если считать критическим порог М-ответа, равный 12 мА (табл. 1).

Таблица 1
Изменение чувствительности и специфичности методики в зависимости от выбора критического порога М-ответа

Table 1
Change in the sensitivity and specificity of the technique depending on the choice of the critical threshold of the M-response

Порог	10,0 мА	11,0 мА	11,5 мА	12 мА	13 мА
ИП (а)	24	29	31	34	34
ЛП (b)	5	6	7	11	20
ЛО (c)	12	7	3	2	2
ИО (d)	416	415	416	410	401
Чувствительность	0,67	0,81	0,91	0,94	0,94
Специфичность	0,99	0,99	0,98	0,97	0,95

Примечание. ИП – истинно положительные результаты; ЛП – ложноположительные результаты; ЛО – ложноотрицательные результаты; ИО – истинно отрицательные результаты.

После распределения пациентов и установленных им винтов по вышеуказанным группам, с учётом рассчитанного оптимального критического порога М-ответа, были вычислены средние пороги М-ответов для интактных (не требовавших переустановки) и для заинтересованных (требовавших переустановки по рентгенологическим, нейрофизиологическим или и тем, и другим данным) винтов (табл. 2). При сравнении групп ИП и ЛП результатов между собой не было выявлено статистически значимых различий как для заинтересованных ($p = 0,09$), так и для интактных ($p = 0,16$) винтов.

При анализе порогов М-ответа на каждом этапе установки винта наиболее высокие их значения наблюдались при стимуляции импактора, с последующим

постепенным уменьшением при стимуляции метчика, отверстия и винта (табл. 3). Сравнительная оценка порогов М-ответа в ранее выделенных нами группах показала, что данная закономерность характерна для всех групп, кроме группы рентген-позитивных ИО, где наблюдалось некоторое повышение порога на этапе стимуляции канала винта и группы ЛП результатов, где отмечено некоторое нарастание порога на этапе стимуляции винта. Также было показано, что в группе ИП результатов средний порог М-ответа при стимуляции импактора составил $11,39 \pm 7,97$ мА, что соответствует представленным выше расчётным данным об оптимальном пороге М-ответа с максимальной чувствительностью и специфичностью (табл. 3).

Сравнение порогов М-ответа на этапе стимуляции импактора показало достоверно меньший порог М-ответа в группе ИП результатов в сравнении с группой ЛП результатов ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на почти 30-летнюю историю метода, на сегодняшний день нет единого мнения относительно того, какой порог М-ответа считать критическим, каковы оптимальные параметры стимуляции, а также как обойти ряд ограничений метода. По результатам метаанализов было показано, что снижение критического порога М-ответа с 10–15 мА в более ранних исследованиях до 4–5 мА в более поздних сопровождается снижением чувствительности и повышением специфичности метода. Также было показано, что стимуляция на каждом этапе установки винта (импактор, метчик/дрель, отверстие,

Таблица 2
Результаты измерения порогов М-ответа при стимуляции винтов

Table 2
Results of measuring the M-response thresholds during screw stimulation

Группы	n	Винтов		Средний порог (M ± SD)	
		З	И	З	И
1. Истинно отрицательные					
1.1. рентген-негативные	52	–	231	–	$33,9 \pm 10,2$ мА
1.2. рентген-позитивные	10	14	38	$23,4 \pm 9,5$ мА	$33,0 \pm 9,9$ мА
2. Истинно положительные	26	33	95	$8,0 \pm 2,6$ мА	$30,2 \pm 11,2$ мА
3. Ложноположительные	8	11	27	$9,6 \pm 2,5$ мА	$27,2 \pm 10,8$ мА
4. Ложноотрицательные	2	2	6	$22,6 \pm 12,6$ мА	$27,7 \pm 7,3$ мА

Примечание: n – число пациентов, З – заинтересованные винты, И – интактные винты.

Таблица 3
Пороги М-ответа (M ± SD) на разных этапах установки транспедикулярных винтов

Table 3
M-response thresholds (M ± SD) at different stages of pedicle screw placement

Группы пациентов	Импактор	Метчик	Отверстие	Винт
ИО рентген-негативные	$43,08 \pm 8,74$ мА	$41,63 \pm 9,14$ мА	$37,31 \pm 11,99$ мА	$35,85 \pm 11,23$ мА
ИО рентген-позитивные	$37,63 \pm 13,27$ мА	$21,63 \pm 9,95$ мА	$26,13 \pm 16,10$ мА	$22,06 \pm 8,90$ мА
ИП	$11,39 \pm 7,97$ мА	$2,51 \pm 4,31$ мА	$1,07 \pm 2,61$ мА	$0,74 \pm 1,97$ мА
ЛП	$24,16 \pm 8,85$ мА	$14,73 \pm 5,67$ мА	$11,15 \pm 6,44$ мА	$14,40 \pm 5,12$ мА
ЛО	40,5 мА	39,6 мА	35,2 мА	$22,60 \pm 12,56$ мА
Все группы	$40,46 \pm 11,64$ мА	$37,76 \pm 13,62$ мА	$34,23 \pm 13,91$ мА	$32,75 \pm 13,89$ мА

Примечание. ИО – истинно отрицательные результаты; ИП – истинно положительные результаты; ЛП – ложноположительные результаты; ЛО – ложноотрицательные результаты.

винт) и комбинация разных типов стимуляторов значимо повышает как чувствительность, так и специфичность метода [18]. Мы показали, что при использовании ЗР оптимальные значения чувствительности и специфичности достигаются, если считать критическим порог М-ответа, равный 12 мА. При измерении порога М-ответа на каждом этапе установки винта происходит снижение его, которое можно описать уравнением линейной регрессии $y = 42,97 - 2,67 \times x$, где x – этап установки винта (1 – импактор, 2 – метчик, 3 – отверстие, 4 – винт), y – ожидаемый порог М-ответа на данном этапе. Данное явление объясняется уменьшением прослойки костной ткани между источником тока и спинномозговым корешком за счёт постепенного расширения отверстия для винта, а также уменьшения шунтирования тока через лишённый изоляции инструментарий (импактор и метчик). Если за конечный результат при стимуляции винта взять оптимальный критический порог М-ответа 12 мА – то теоретически порог М-ответа 20 мА при стимуляции импактора также можно считать критическим, что примерно соответствует нашим данным. Однако, как показывает практика, такая критическая величина порога М-ответа приводит к увеличению количества ложноположительных результатов (табл. 3). Кроме того, было показано, что в группе ИП результатов при стимуляции импактора средний порог М-ответа составил $11,39 \pm 7,97$ мА, что достоверно ниже, чем в группе ЛП результатов – $24,16 \pm 8,85$ мА ($p < 0,05$), в то время как при стимуляции уже установленных винтов статистически значимых различий между группами ЛП и ИП результатов не выявлено ($p = 0,09$). В литературе среди причин ЛП результатов называют выраженный остеопороз, приводящий к уменьшению электрического сопротивления костной ткани, а также возникновение микротрещин в кортикальном слое ножки позвонка при установке винта, которые создают путь для прохождения электрического тока по жидким средам с низким сопротивлением к спинномозговому корешку [8]. Учитывая данные факты, получается, что в случае ИП результата порог М-ответа ниже критического будет уже на этапе стимуляции импактора, тогда как в случае ЛП результата порог М-ответа на этапе стимуляции импактора будет выше критического, однако в процессе расширения отверстия для винта образуются вышеописанные микротрещины, в результате чего на этапе стимуляции отверстия или винта порог М-ответа становится ниже критического. В 4 случаях (11,8 %) низкий порог М-ответа сочетался с такими феноменами на спонтанной ЭМГ, как «ряд-активность» или «всплески» в ответ на механическое зондирование канала винта. По нашим данным, сочетание этих двух признаков является наиболее достоверным признаком проникновения в позвоночный канал. В случае наличия у пациента выраженного остеопороза немаловажное значение имеет сравнение порогов М-ответа смежных винтов, поскольку в таких случаях они могут иметь значение ниже критического для всех винтов при корректном расположении по данным флюороскопии. Среди причин ЛО результатов можно выделить корригируемые (анестезиологические факторы – избыточная миорелаксация, технические факторы – эффект шунтирования тока, применение винтов, покрытых гидроксипатитной плёнкой и помещение пробника на головку полиаксиального винта) и некорригируемые (радикулопатия, врождённая транспозиция корешка) факторы. В нашем исследовании

основной причиной ЛО результатов являлось наличие радикулопатии у пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение ЗР при проведении ИОНМ во время декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств на позвоночнике показало высокую чувствительность и специфичность метода при критическом пороге М-ответа равном 12 мА.

2. С целью уменьшения погрешности методики регистрация сЭМГ должна проводиться на каждом этапе установки винта (импактор, метчик, отверстие, винт).

3. Наиболее достоверным признаком повреждения медиальной, верхней или нижней стенок ножки позвонка и предполагаемой мальпозиции винта в позвоночный канал или межпозвонковое отверстие является сочетание порога М-ответа ниже критического при стимуляции импактора и наличия М-ответов на спонтанной ЭМГ при механическом зондировании отверстия по типу всплесков, возникающих синхронно с движениями нейрохирурга.

4. Несмотря на то, что значения порога М-ответа выше критического при стимуляции импактора и ниже критического при стимуляции отверстия и винта чаще всего свидетельствуют о ложноположительном результате, в таких ситуациях в любом случае требуется рентгенологическое подтверждение корректности стояния винта, включающее проведение 3D-флюороскопии.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu Y, Vázquez-Barquero A. Stimulus-evoked electromyographic monitoring during minimally invasive transpedicular implantation of screws in lumbosacral spine: Threshold value, methodology and clinical effectiveness. *World Neurosurg.* 2017; 98(2): 146-151. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.122
2. Ajiboye RM, Zoller SD, D'Oro A, Burke ZD, Sheppard W, Wang C, et al. Utility of intraoperative neuromonitoring for lumbar pedicle screw placement is questionable: A review of 9957 cases. *Spine (Phila Pa 1976).* 2017; 42(13): 1006-1010. doi: 10.1097/BRS.0000000000001980
3. Davis TT, Tadlock S, Bernbeck J, Fung DA, Molinares DM. Can triggered electromyography be used to evaluate pedicle screw placement in hydroxyapatite-coated screws: An electrical examination. *J Clin Neurophysiol.* 2014; 31(2): 138-142. doi: 10.1097/WNP.000000000000040
4. Parker SL, Amin AG, Farber SH, McGirt MJ, Sciubba DM, Wolinsky JP, et al. Ability of electromyographic monitoring to determine the presence of malpositioned pedicle screws in the lumbosacral spine: Analysis of 2450 consecutively placed screws. *J Neurosurg Spine.* 2011; 15(2): 130-135. doi: 10.3171/2011.3.SPINE101
5. Anderson G, Wierzbowski LR, Schwartz DM, Hilibrand AS, Vaccaro AR, Albert TJ. Pedicle screws with high electrical resistance a potential source of error with stimulus-evoked EMG. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002; 27(14): 1577-1581 doi: 10.1097/01.BRS.0000018489.20501.10
6. Ovadia D, Korn A, Fishkin M, Steinberg DM, Wientroub S, Ofiram E. The contribution of an electronic conductivity device to the safety of pedicle screw insertion in scoliosis surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011; 36(20): E1314-1321. doi: 10.1097/BRS.0b013e-31822a82ec

7. Calancie B, Lebowhl N, Madsen P, Klose KJ. Intraoperative evoked EMG monitoring in an animal model. A new technique for evaluating pedicle screw placement. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992; 17(10): 1229-1235. doi: 10.1097/00007632-199210000-00017

8. Гурская О.Е. *Электрофизиологический мониторинг центральной нервной системы*. СПб.: ООО «ОНФД»; 2015.

9. Holdefer RN, Heffez DS, Cohen BA. Utility of evoked EMG monitoring to improve bone screw placements in the cervical spine. *J Spinal Disord Tech*. 2013; 26(5): E163-169. doi: 10.1097/BSD.0b013e31828871a1

10. Young WF, Morledge DE, Martin W, Park KB. Intraoperative stimulation of pedicle screws: A new method for verification of screw placement. *Surg Neurol*. 1995; 44(6): 544-547. doi: 10.1016/0090-3019(95)00246-4

11. Donohue ML, Swaminathan V, Gilbert JL, Fox CW, Smale J, Moquin RR, et al. Intraoperative neuromonitoring: Can the results of direct stimulation of titanium-alloy pedicle screws in the thoracic spine be trusted? *J Clin Neurophysiol*. 2012; 29(6): 502-508. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182767aac

12. Garg S, Palmer C, Whitmore W, Cyr M, Michael N, Kim E, et al. Triggered EMG (T-EMG) values of pedicle screws with a powered screwdriver vs a standard probe in adolescent idiopathic scoliosis do not agree: A prospective validation study. *Neurodiagn J*. 2019; 59(3): 152-162. doi: 10.1080/21646821.2019.1630211

13. Regidor I, de Blas G, Barrios C, Burgos J, Montes E, García-Urquiza S, et al. Recording triggered EMG thresholds from axillary chest wall electrodes: A new refined technique for accurate upper thoracic (T2-T6) pedicle screw placement. *Eur Spine J*. 2011; 20(10): 1620-1625. doi: 10.1007/s00586-011-1800-z

14. Troni W, Benech CA, Perez R, Tealdi S, Bernardino M, Benech F. Focal hole versus screw stimulation to prevent false negative results in detecting pedicle breaches during spinal instrumentation. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130(4): 573-581. doi: 10.1016/j.clinph.2018.11.029

15. Raynor BL, Lenke LG, Bridwell KH, Taylor BA, Padberg AM. Correlation between low triggered electromyographic thresholds and lumbar pedicle screw malposition: Analysis of 4857 screws. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(24): 2673-2678. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a524f

16. Malham GM, Goss B, Blecher C. Percutaneous pedicle screw accuracy with dynamic electromyography: The early experience of a traditionally open spine surgeon. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2015; 76(4): 303-308. doi: 10.1055/s-0034-1373664

17. Raabe A, Beck J, Schucht P, Seidel K. Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: Evaluation of a new method. *J Neurosurg*. 2014; 120(5): 1015-1024. doi: 10.3171/2014.1.JNS13909

18. Mikula AL, Williams SK, Anderson PA. The use of intraoperative triggered electromyography to detect misplaced pedicle screws: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2016; 24(4): 624-638. doi: 10.3171/2015.6.SPINE141323

REFERENCES

1. Wu Y, Vázquez-Barquero A. Stimulus-evoked electromyographic monitoring during minimally invasive transpedicular implantation of screws in lumbosacral spine: Threshold value, methodology and clinical effectiveness. *World Neurosurg*. 2017; 98(2): 146-151. doi: 10.1016/j.wneu.2016.10.122

2. Ajiboye RM, Zoller SD, D'Oro A, Burke ZD, Sheppard W, Wang C, et al. Utility of intraoperative neuromonitoring for lumbar pedicle screw placement is questionable: A review of 9957 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017; 42(13): 1006-1010. doi: 10.1097/BRS.0000000000001980

3. Davis TT, Tadlock S, Bernbeck J, Fung DA, Molinares DM. Can triggered electromyography be used to evaluate pedicle screw placement in hydroxyapatite-coated screws: An electrical examination. *J Clin Neurophysiol*. 2014; 31(2): 138-142. doi: 10.1097/WNP.0000000000000040

4. Parker SL, Amin AG, Farber SH, McGirt MJ, Sciubba DM, Wolinsky JP, et al. Ability of electromyographic monitoring to determine the presence of malpositioned pedicle screws in the lumbosacral spine: Analysis of 2450 consecutively placed screws. *J Neurosurg Spine*. 2011; 15(2): 130-135. doi: 10.3171/2011.3.SPINE101

5. Anderson G, Wierzbowski LR, Schwartz DM, Hilibrand AS, Vaccaro AR, Albert TJ. Pedicle screws with high electrical resistance a potential source of error with stimulus-evoked EMG. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002; 27(14): 1577-1581. doi: 10.1097/01.BRS.0000018489.20501.10

6. Ovadia D, Korn A, Fishkin M, Steinberg DM, Wientroub S, Ofiram E. The contribution of an electronic conductivity device to the safety of pedicle screw insertion in scoliosis surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36(20): E1314-1321. doi: 10.1097/BRS.0b013e31822a82ec

7. Calancie B, Lebowhl N, Madsen P, Klose KJ. Intraoperative evoked EMG monitoring in an animal model. A new technique for evaluating pedicle screw placement. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992; 17(10): 1229-1235. doi: 10.1097/00007632-199210000-00017

8. Gurskaya OE. *Electrophysiological monitoring of the central nervous system*. Saint-Petersburg: ООО «ОНФД»; 2015. (In Russ.)

9. Holdefer RN, Heffez DS, Cohen BA. Utility of evoked EMG monitoring to improve bone screw placements in the cervical spine. *J Spinal Disord Tech*. 2013; 26(5): E163-169. doi: 10.1097/BSD.0b013e31828871a1

10. Young WF, Morledge DE, Martin W, Park KB. Intraoperative stimulation of pedicle screws: A new method for verification of screw placement. *Surg Neurol*. 1995; 44(6): 544-547. doi: 10.1016/0090-3019(95)00246-4

11. Donohue ML, Swaminathan V, Gilbert JL, Fox CW, Smale J, Moquin RR, et al. Intraoperative neuromonitoring: Can the results of direct stimulation of titanium-alloy pedicle screws in the thoracic spine be trusted? *J Clin Neurophysiol*. 2012; 29(6): 502-508. doi: 10.1097/WNP.0b013e3182767aac

12. Garg S, Palmer C, Whitmore W, Cyr M, Michael N, Kim E, et al. Triggered EMG (T-EMG) values of pedicle screws with a powered screwdriver vs a standard probe in adolescent idiopathic scoliosis do not agree: A prospective validation study. *Neurodiagn J*. 2019; 59(3): 152-162. doi: 10.1080/21646821.2019.1630211

13. Regidor I, de Blas G, Barrios C, Burgos J, Montes E, García-Urquiza S, et al. Recording triggered EMG thresholds from axillary chest wall electrodes: A new refined technique for accurate upper thoracic (T2-T6) pedicle screw placement. *Eur Spine J*. 2011; 20(10): 1620-1625. doi: 10.1007/s00586-011-1800-z

14. Troni W, Benech CA, Perez R, Tealdi S, Bernardino M, Benech F. Focal hole versus screw stimulation to prevent false negative results in detecting pedicle breaches during spinal instrumentation. *Clin Neurophysiol*. 2019; 130(4): 573-581. doi: 10.1016/j.clinph.2018.11.029

15. Raynor BL, Lenke LG, Bridwell KH, Taylor BA, Padberg AM. Correlation between low triggered electromyographic thresholds and lumbar pedicle screw malposition: Analysis of 4857 screws. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32(24): 2673-2678. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815a524f

16. Malham GM, Goss B, Blecher C. Percutaneous pedicle screw accuracy with dynamic electromyography: The early experience of a traditionally open spine surgeon. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2015; 76(4): 303-308. doi: 10.1055/s-0034-1373664

17. Raabe A, Beck J, Schucht P, Seidel K. Continuous dynamic mapping of the corticospinal tract during surgery of motor eloquent brain tumors: Evaluation of a new method. *J Neurosurg*. 2014; 120(5): 1015-1024. doi: 10.3171/2014.1.JNS13909

18. Mikula AL, Williams SK, Anderson PA. The use of intraoperative triggered electromyography to detect misplaced pedicle screws: A systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine*. 2016; 24(4): 624-638. doi: 10.3171/2015.6.SPINE141323

Сведения об авторах

Бобряков Николай Алексеевич – врач функциональной диагностики нейрохирургического отделения, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: irkutsk102013@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3818-2957>

Джумабаев Алишер Худайбергенович – врач-нейрохирург высшей квалификационной категории, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: docalidoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6799-9184>

Хамидуллин Фарид Гигельевич – врач-нейрохирург высшей квалификационной категории, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: Fsr.kut19-58@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5712-9671>

Цыренжапов Ананда Мыжытдоржиевич – врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: ananda.tsyrenzhapov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3170-0766>

Серёда Эдуард Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-нейрохирург высшей квалификационной категории, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: evsereda@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4288-4126>

Петров Сергей Иннокентьевич – кандидат медицинских наук, главный внештатный нейрохирург Иркутской области, заведующий нейрохирургическим отделением, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: neuropet@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5132-5417>

Белослудцев Пётр Александрович – врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: Belosludsevpeter@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3520-026X>

Ангархаев Эдуард Андреевич – врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: edsen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7975-7553>

Тархов Андрей Юрьевич – врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: andrei_tarhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4303-4150>

Максимов Константин Павлович – врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: maksimov_kp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8170-2244>

Пономарёв Александр Анатольевич – врач-нейрохирург, нейрохирургическое отделение, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: aapon@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0969-9244>

Information about the authors

Nikolay A. Bobryakov – Neurophysiologist at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: irkutsk102013@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3818-2957>

Alisher Kh. Dzhumabaev – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: docalidoc@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6799-9184>

Farid G. Khamidullin – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: Fsr.kut19-58@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5712-9671>

Ananda M. Tsyrenzhapov – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: ananda.tsyrenzhapov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3170-0766>

Eduard V. Sereda – Cand. Sc. (Med), Associate Professor at the Neurology and Neurosurgery Department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Neurosurgeon, Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: evsereda@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4288-4126>

Sergey I. Petrov – Cand. Sc. (Med.), Chief Consulting Neurosurgeon of the Irkutsk Region, Head of the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: neuropet@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5132-5417>

Piter A. Belosludtsev – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: Belosludsevpeter@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3520-026X>

Eduard A. Angarkhaev – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: edsen@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7975-7553>

Andrey Yu. Tarkhov – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: andrei_tarhov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4303-4150>

Konstantin P. Maksimov – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: maksimov_kp@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8170-2244>

Alexander A. Ponomarev – Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: aapon@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0969-9244>

Вклад авторов

Бобряков Н.А. – разработка дизайна исследования, проведение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Джумабаев А.Х. – разработка дизайна исследования, проведение операций, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, анализ полученных данных, научное редактирование, научное консультирование.

Хамидуллин Ф.Г. – проведение операций, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, анализ полученных данных, научное редактирование, научное консультирование.

Цыренжапов А.М. – проведение операций, ассистирование, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи.

Серёда Э.В. – проведение операций, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа, анализ полученных данных, научное редактирование, научное консультирование.

Петров С.И. – курирование пациентов, анализ полученных данных, научное редактирование, научное консультирование.

Белослудцев П.А. – проведение операций, ассистирование, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа.

Ангархаев Э.А. – проведение операций, ассистирование, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа.

Тархов А.Ю. – проведение операций, ассистирование, курирование пациентов, выполнение инструментальных диагностических исследований, получение данных для анализа.

Максимов К.П. – проведение операций, ассистирование, выполнение инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа.

Пономарев А.А. – проведение операций, ассистирование, выполнение инструментальных диагностических исследований, курирование пациентов, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Статья получена: 23.10.2020. Статья принята: 15.01.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 23.10.2020. Accepted: 15.01.2021. Published: 26.02.2021.

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.13

Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией

Зарубин А.А.^{1,3}, Филиппов Е.С.¹, Ваняркина А.С.^{2,3}, Иванова О.Г.³, Шишкина А.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ³ ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр» (664025, г. Иркутск, ул. Сурикова, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Зарубин Александр Анатольевич, e-mail: aleksandr-zarubin@mail.ru

Резюме

Обоснование. Новорождённые, перенёвшие тяжёлую асфиксию в родах, имеют высокий риск неврологических расстройств и летального исхода. Наиболее эффективным методом терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии вследствие перенесённой интранатальной асфиксии является терапевтическая гипотермия. В настоящее время отсутствуют большие исследования, сравнивающие разные методики проведения лечебной гипотермии, поэтому **целью нашего исследования** стало сравнение эффективности аппаратной и неконтролируемой терапевтической гипотермии у новорождённых детей, перенёвших интранатальную асфиксию.

Материалы и методы. Дизайн исследования: ретроспективное, продольное, когортное исследование, проведённое у 39 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших неконтролируемую терапевтическую гипотермию (1-я группа), и у 48 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших аппаратную терапевтическую гипотермию (2-я группа). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием стандартных методик.

Результаты. Температуру тела у новорождённых детей обеих групп удалось снизить до 33,5 °С в течение первого часа, но при использовании неконтролируемой терапевтической гипотермии наблюдаются колебания температуры от 32 до 35 °С. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает более эффективным нейропротективным эффектом по сравнению с неконтролируемой ($p < 0,05$) и быстрее стабилизирует метаболизм у новорождённых за счёт снижения уровня лактата ($p < 0,05$). У новорождённых при использовании аппаратной терапевтической гипотермии быстрее стабилизируется гемодинамика по сравнению с новорождёнными, у которых применяется неконтролируемая гипотермия ($p < 0,05$). Аппаратная терапевтическая гипотермия уменьшает срок госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых ($p < 0,05$) и снижает риск отёка головного мозга ($p < 0,05$) и повторных эпизодов судорог ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, при использовании неконтролируемой терапевтической гипотермии отмечается высокий риск непреднамеренного колебания ректальной температуры в сторону как переохлаждения, так и согревания, что может усугублять тяжёлое состояние новорождённых. Аппаратная терапевтическая гипотермия обладает более выраженным нейропротективным эффектом.

Ключевые слова: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, неконтролируемая терапевтическая гипотермия, аппаратная терапевтическая гипотермия, новорождённые

Для цитирования: Зарубин А.А., Филиппов Е.С., Ваняркина А.С., Иванова О.Г., Шишкина А.А. Сравнение неконтролируемой и аппаратной терапевтической гипотермии у новорождённых детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13.

Comparison of Uncontrolled and Device-Induced Therapeutic Hypothermia in Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy

Zarubin A.A.^{1,3}, Filippov E.S.¹, Vanyarkina A.S.^{2,3}, Ivanova O.G.³, Shishkina A.A.³

¹ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);

³ Irkutsk City Perinatal Center (Surikova str. 16, Irkutsk 664025, Russian Federation)

Corresponding author: Alexander A. Zarubin, e-mail: aleksandr-zarubin@mail.ru

Abstract

Background. Newborn infants who have undergone severe birth asphyxia have a high risk of neurological disorders and death. The most effective method for the treatment of hypoxic ischemic encephalopathy caused by intrapartum

asphyxia is therapeutic hypothermia, or targeted temperature management. Currently, there are no large studies comparing its different methods, therefore the **aim of our study** was to compare the effectiveness of device-induced and uncontrolled therapeutic hypothermia in newborn infants who underwent intrapartum asphyxia.

Materials and methods. Study design: we conducted a retrospective, longitudinal, cohort study in 39 newborn infants born in severe asphyxia and receiving uncontrolled therapeutic hypothermia (group 1), and in 48 newborn infants born in severe asphyxia and receiving device-induced therapeutic hypothermia (group 2). Statistical data processing was carried out using standard techniques.

Results. The body temperature in newborn infants of both groups was reduced to 33.5 °C within the first hour, but when using uncontrolled therapeutic hypothermia, the body temperature fluctuated from 32 to 35 °C. Device-induced therapeutic hypothermia has a more effective neuroprotective effect as compared to uncontrolled hypothermia ($p < 0.05$) and more rapidly stabilizes metabolism in newborns due to a decrease in lactate levels ($p < 0.05$). In newborns device-induced therapeutic hypothermia stabilizes hemodynamics more quickly compared to uncontrolled therapeutic hypothermia ($p < 0.05$). Device-induced therapeutic hypothermia reduces the period of hospitalization in the neonatal intensive care unit ($p < 0.05$), the risk of cerebral edema ($p < 0.05$) and of the repeated episodes of seizures ($p < 0.05$).

Conclusion. Using uncontrolled therapeutic hypothermia causes a high risk of unintentional fluctuations in rectal temperature towards both hypothermia and rewarming, which can aggravate the severe condition of newborn infants. Device-induced therapeutic hypothermia has a more effective neuroprotective effect.

Key words: hypoxic ischemic encephalopathy, uncontrolled therapeutic hypothermia, device-induced therapeutic hypothermia, newborns

For citation: Zarubin A.A., Filippov E.S., Vanyarkina A.S., Ivanova O.G., Shishkina A.A. Comparison of Uncontrolled and Device-Induced Therapeutic Hypothermia in Newborn Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. Acta biomedica scientifica. 2021; 6(1): 88-93. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.13.

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) остаётся одной из главных проблем в педиатрии и неврологии. Новорождённые дети с гипоксически-ишемической энцефалопатией, возникшей вследствие перенесённой интранатальной асфиксии, имеют высокий риск неврологических расстройств и летального исхода. Эпидемиологические исследования показывают частоту гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорождённых от 2 до 9 случаев на 1000 новорождённых, а в странах третьего мира частота данной патологии достигает 30 случаев на 1000 новорождённых.

В структуре детской инвалидности поражения центральной нервной системы составляют около 50 %, при этом у 70–80 % детей они обусловлены патологией в интранатальном периоде [1]. Большинство детей с тяжёлой гипоксически-ишемической энцефалопатией имеют сильный неврологический дефицит, 10–20 % – неврологические дисфункции средней тяжести, и только единицы не имеют осложнений. 30–50 % детей со средне-тяжёлой гипоксически-ишемической энцефалопатией имеют тяжёлый неврологический дефицит, и только у 10–20 % развиваются минимальные неврологические осложнения. Большинство детей с лёгкой ГИЭ полностью восстанавливаются [2, 3].

Наиболее эффективным и безопасным методом защиты центральной нервной системы у новорождённых, перенёвших тяжёлую асфиксию в родах, является терапевтическая гипотермия [4, 5]. Гипотермия способствует: снижению метаболических потребностей организма; снижению продукции возбуждающих биологически активных веществ; уменьшению риска отёка головного мозга; снижению внутричерепного давления; сокращению продукции активных форм кислорода; улучшению доставки кислорода в ишемические зоны головного мозга [6, 7, 8, 9].

Существует несколько методик проведения терапевтической гипотермии – при помощи специальных аппаратов и при помощи охлаждающих термоэлементов. В настоящее время нет больших исследований, сравнивающих данные методики, поэтому **целью нашего исследования** стала оценка эффективности аппарат-

ной и неконтролируемой терапевтической гипотермии у новорождённых детей, перенёвших интранатальную асфиксию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр». Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Во всех случаях получено письменное согласие от родителей.

Дизайн: ретроспективное, продольное, когортное исследование, проведённое у 39 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших неконтролируемую терапевтическую гипотермию при помощи охлаждающих термоэлементов (1-я группа), и у 48 новорождённых, рождённых в тяжёлой асфиксии и получавших аппаратную терапевтическую гипотермию при помощи аппарата «Allon 2001» (2-я группа).

Критерии включения в 1-ю и 2-ю группы: тяжёлая интранатальная асфиксия; декомпенсированный метаболический ацидоз, лактатацидоз – $\text{pH} \leq 7,0$; дефицит оснований (Be) ниже -15 ммоль/л; гиперлактатацидоз ≥ 10 ммоль/л в крови, взятой при рождении; оценка по шкале Sarnat, соответствующая среднетяжёлой и тяжёлой степени; низкая оценка по шкале Апгар – менее 6 баллов на 5-й минуте.

Критерии исключения из 1-й и 2-й групп: срок гестации менее 35 недель; масса тела при рождении менее 1800 г; кровоизлияния в головной мозг; врождённые пороки развития, несовместимые с жизнью.

Терапия в 1-й и 2-й группах основывалась на рекомендациях International Liaison Committee on Resuscitation и European Resuscitation Council: искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) с первых минут жизни; стабилизация гемодинамики (волюмическая нагрузка, инотропы, вазопрессоры); проведение функциональной эхокардиографии; коррекция лактатацидоза и электролитных нарушений; антиконвульсивная терапия и адекватная анальгезия [3, 10, 11].

У всех новорождённых проведена процедура аппаратной терапевтической гипотермии, согласно про-

токолу «Терапевтическая гипотермия у новорождённых детей» [2, 12]. Охлаждали новорождённых постепенно до $33,5 \pm 0,5$ °C в течение 72 ч с последующим постепенным согреванием со скоростью 0,5 °C/ч.

Анализ развития детей включал осмотр неврологом и неонатологом. Учитывали: оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах; оценку по шкале тяжести ГИЭ (по Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat); наличие судорог в первый час жизни и далее в динамике; длительность ИВЛ и применения кардиотонической поддержки.

При объективном обследовании обращали внимание на неврологический статус и длительность пребывания в отделении реанимации и в отделении патологии новорождённых. Определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД), периферическую перфузию.

Клинический исход у пациентов в возрасте 1 месяца оценивали по аналогово-балльной шкале Шумилиной: 1 – норма (физиологический мышечный тонус; живые симметричные глубокие рефлексы, рефлексы новорождённых); 2 – лёгкие нарушения (изменение мышечного тонуса; все рефлексы в норме); 3 – умеренные нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов); 4 – тяжёлые нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов; формирование спастического тетрапареза; выраженный синдром угнетения центральной нервной системы); 5 – вегетативное состояние, отсутствие самостоятельного дыхания; 6 – смерть до возраста 1 месяца.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных программ Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Office Access 2013 (Microsoft Corporation, США). Основная часть полученных данных не соответ-

ствовала закону нормального распределения, в связи с чем результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Анализ статистической значимости различий осуществляли с использованием метода непараметрической статистики – U-теста Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 . За критический уровень значимости было принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведена общая характеристика 1-й и 2-й групп.

Основными причинами рождения детей в тяжёлой асфиксии являлись: аномалии родовой деятельности – 17 (43,59 %) и 24 (50 %) случаев; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 9 (23,07 %) и 11 (22,91 %) случаев; обвитие пуповиной – 13 (33,33 %) и 13 (27,08 %) случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; статистически значимых различий не выявлено.

Оценка неврологического статуса при рождении по шкале Sarnat у новорождённых 1-й и 2-й групп показала, что статистически значимые различия между группами отсутствуют. III степень тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии выявлена у 29 (74,35 %) и 34 (70,83 %) детей, II степень – у 10 (25,65 %) и 14 (29,17 %) детей в 1-й и 2-й группах соответственно; статистически значимых различий не выявлено.

Анализируя таблицу 1, можно сделать вывод о том, что дети из 1-й и 2-й группы сопоставимы и не имеют достоверно значимых отличий по гестационному возрасту, массе тела и оценке по шкале Апгар. У всех

Общая характеристика новорождённых детей в исследуемых группах

Таблица 1

General characteristics of newborns of the studied groups

Table 1

Показатель	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 48)
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни, баллы	5 (1–6)	4 (1–6)
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы	4 (2–7)	5 (2–8)
Масса тела детей, г	3680 (3200–4200)	3780 (3100–4250)
Гестационный возраст, недели	38,1 (37,1–41)	39,7 (37,0–40,8)
Срок госпитализации в ОРИТН, сут.	12 (8–15)	6 (5–9)*
Продолжительность ИВЛ, сут.	6 (5–8)	4 (3–5)*
Продолжительность кардиотонической терапии, сут.	6 (5–8)	4 (3–5)*
Отёк головного мозга, n (%)	13 (33,33 %)	6 (12,5 %)*
Судороги в течение первых суток, n (%)	34 (87,18 %)	35 (72,91 %)
Повторные эпизоды судорог, n (%)	10 (25,64 %)	2 (4,16 %)*
Клинический исход в возрасте 1 месяца		
Норма (мышечная нормотония, норморефлексия), n (%)	0 (0 %)	1 (2,08 %)
Лёгкие нарушения (изменение мышечного тонуса, норморефлексия), n (%)	5 (12,8 %)	15 (31,25 %)*
Умеренные нарушения (изменение мышечного тонуса и рефлексов), n (%)	16 (41,02 %)	28 (58,33 %)*
Тяжёлые нарушения (n (%)) (изменение мышечного тонуса и рефлексов, симптомы поражения центральной нервной системы), n (%)	16 (41,02 %)	4 (8,33 %)*
Вегетативное состояние, n (%)	2 (5,12 %)	0 (0 %)
Летальный исход, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)

Примечание. * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

детей при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) были выявлены декомпенсированный метаболический ацидоз, гиперлактатацидоз, что доказывает факт перенесённой асфиксии. Метаболический ацидоз удалось купировать на фоне проводимой аппаратной терапевтической гипотермии (во 2-й группе) быстрее, чем у новорождённых 1-й группы. Метаболические расстройства у новорождённых 2-й группы купировались быстрее, что доказывается снижением уровня Ве через 1 час ($p < 0,05$) и лактата крови – через 12 часов жизни ($p < 0,05$). В дальнейшем у этих новорождённых не было значимых нарушений кислотно-щелочного равновесия. Стабильные уровни парциального давления углекислого газа, парциального давления кислорода и SpO_2 в динамике у всех групп новорождённых указывают на стабилизацию детей и адекватно подобранные параметры искусственной вентиляции лёгких, волемической и кардиотонической поддержки.

Установлено, что на фоне начала терапевтической гипотермии удалось достигнуть целевых значений ректальной температуры (33,5 °C) в течение первого часа с момента начала охлаждения. Однако, анализируя дальнейшие колебания температуры, можно сделать вывод о том, что при использовании аппаратной терапевтической гипотермии удаётся поддерживать температуру в диапазоне целевых значений, а при неконтролируемой терапевтической гипотермии наблюдаются колебания температуры от 32 до 35 °C. Таким образом, при использовании неконтролируемой терапевтической гипотермии отмечается высокий риск непреднамеренного чрезмерного колебания ректальной температуры в сторону как переохлаждения, так и согревания, что может значительно повлиять на эффективность нейропротекции.

Срок госпитализации в условиях ОРИТН был статистически значимо больше у новорождённых 1-й группы. Кроме того, у новорождённых 1-й группы наблюдается достоверно значимое увеличение зависимости от искусственной вентиляции лёгких и кардиотонической терапии. Снижение параметров ИВЛ и более быстрый перевод новорождённых на самостоятельное дыхание на фоне аппаратной гипотермии отмечают некоторые авторы [3, 13, 14].

По данным нейросонографии у всех новорождённых в первые сутки жизни выявлены признаки гипоксически-ишемических изменений (ГИИ) в виде повышения эхогенности перивентрикулярных областей. У новорождённых 1-й группы чаще выявляется отёк головного мозга в виде сужения просвета боковых желудочков ($p < 0,05$), что доказывает снижение эффективности нейропротекции на фоне неконтролируемых отклонений целевого уровня температуры при проведении пассивной терапевтической гипотермии [15, 16, 17]. Снижение риска отёка головного мозга у новорождённых на фоне проведения аппаратной терапевтической гипотермии, возможно, связано с более стабильной гемодинамикой, тщательным и непрерывным температурным контролем и отсутствием непреднамеренных колебаний целевого уровня температуры.

У всех детей при рождении отмечалось нарушение перфузии паренхимы головного мозга в виде повышения индекса резистентности (RI) в передней мозговой артерии (ПМА) более 0,8. Также диагностирован ретроградный кровоток в ПМА у 5 (12,8 %) и 4 (8,33 %) новорож-

дённых в 1-й и 2-й группах соответственно; статистически значимых различий не выявлено. Размеры внутренних ликворных пространств не отклонялись от средних возрастных показателей при рождении.

Со стороны внутренних органов по данным ультразвуковой диагностики обнаружены изменения печени в виде диффузного повышения эхогенности паренхимы у 5 (12,8 %) и 4 (8,33 %) новорождённых в 1-й и 2-й группах соответственно; статистически значимых различий не выявлено. К 14-м суткам жизни со стороны печени патологии не обнаружено ни у одного ребёнка. Со стороны почек отмечено двухстороннее повышение RI в почечной артерии у 2 (5,12 %) новорождённых в 1-й группе и у 4 (8,33%) – во 2-й группе; ретроградный кровоток в почечной артерии выявлен, соответственно, у 2 (5,12 %) и 1 (2,08 %) новорождённого; статистически значимых различий не выявлено, что соответствует данным аналогичных исследований [18].

Снижение темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/ч выявлено у 5 (12,8 %) и 1 (2,08 %) новорождённых в 1-й и 2-й группах соответственно, что являлось показанием к повышению температуры тела до 34 °C с положительным эффектом.

Судороги в первые часы жизни появились у 34 (87,18%) новорождённых 1-й группы и у 35 (72,91%) – 2-й группы. По данным литературы, основной причиной тонико-клонических судорог является тяжёлая асфиксия в родах [15]. Начало судорог в течение первого часа, их длительное наличие и повторные эпизоды у новорождённого коррелируют с высоким риском тяжёлого неврологического дефицита к концу первого месяца жизни ($p < 0,05$), что соответствует результатам других исследователей [12, 13, 17]. Противосудорожное влияние аппаратной терапевтической гипотермии доказывается статистически значимым уменьшением повторных эпизодов судорог у новорождённых 2-й группы.

Анализируя исход в возрасте 1 месяца, можно сделать вывод о том, что аппаратная терапевтическая гипотермия обладает значительным нейропротективным эффектом. По данным нашего исследования не было зафиксировано летальных исходов, а тяжёлые поражения центральной нервной системы были диагностированы лишь у 8,33 % детей во 2-й группе, в то время как в 1-й группе данный показатель составил 46,14 %. О значительном нейропротективном эффекте терапевтической гипотермии докладывают и другие исследователи [20, 21]. К 1 месяцу жизни дети, получавшие терапию аппаратной терапевтической гипотермией, имели снижение частоты тяжёлых соматических и психоневрологических нарушений.

Таким образом, аппаратная терапевтическая гипотермия обладает выраженным нейропротективным эффектом и стабилизирует метаболизм у детей, рождённых в тяжёлой асфиксии. Аппаратная терапевтическая гипотермия не только предотвращает недопустимые колебания температуры, но и уменьшает срок госпитализации новорождённого в ОРИТН, риск отёка головного мозга и повторных эпизодов судорог.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях

Авторы осуществляли разработку концепции и дизайна исследования и написание рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zanelli SA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medscape*. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>.
2. Антонов А.Г., Ионон О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Никитина И.В., Рындин А.Ю. Методика проведения лечебной гипотермии детям, родившимся в состоянии асфиксии. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(6): 76-78.
3. Зарубин А.А., Михеева Н.И., Филиппов Е.С., Белогорова Т.А., Ваняркина А.С., Шишкина А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(2):95-101. doi: 10.12737/article_59a614fd4eb886.85071185
4. Панова М.С., Левченко Н.В. Отдаленные последствия тяжелой асфиксии у доношенных детей на первом году жизни. В: Андреева Е.В. (ред.). *Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам», Чита, 28 марта 2019 года*. Чита: Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии; 2019: 73-77.
5. Буров А.А., Горев В.В., Горелик К.Д., Дегтярёва М.Г., Ионон О.В., Карпова А.Л., и др. *Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей: клинические рекомендации*. М.; 2019. URL: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D1%84%D0%B0%D0%B9%D0%BB%2050.pdf>.
6. Задворнов А.А. Неонатальная терапевтическая гипотермия: как она работает? *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; (1): 49-54.
7. Fukuda H, Tomimatsu T, Watanabe N, Mu JW, Kohzuki M, Endo M, et al. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 activation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res*. 2001; 2(910): 187-191. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02659-2
8. Laptok AR, Corbett RJ, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using 31P and 1H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1995; 6(38): 919-925. doi: 10.1203/00006450-199512000-00015
9. Williams GD, Dardzinski BJ, Buckalew AR, Smith MB. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a 31P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats. *Pediatr Res*. 1997; 5(42): 700-708. doi: 10.1203/00006450-199711000-00024
10. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2015; 18(132): S543-S560. doi: 10.1161/CIR.0000000000000267
11. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. Section 7: Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015; 95: 249-263. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.029
12. Аслам С., Стрискланд Т., Моллой Э.Д. Неонатальная энцефалопатия: необходимость понимания ее полиэтиологии для оптимизации ведения. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8(1): 87-94. doi: 10.3389/fped.2019.00142
13. Зарубин А.А., Голуб И.Е., Федорова О.С., Мельников В.А., Богданова А.Д. Системная лечебная гипотермия в терапии тяжелой асфиксии у новорожденных. *Анестезиология*

и реаниматология. 2016; 61(4): 269-272. doi: 10.18821/0201-75632016-61-4-269-272

14. Зарубин А.А., Голуб И.Е., Михеева Н.И., Богданова А.Д., Федорова О.С. Влияние интеркуррентных заболеваний на биомеханическую функцию легких у новорожденных с тяжелой асфиксией на фоне проведения системной лечебной гипотермии. *Акушерство и гинекология*. 2016; (11): 101-105. doi: 10.18565/aig.2016.11.101-5
15. Ветчинкина Ю.В. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2013; (1): 56-62.
16. Воротынцева Н.С., Орлова В.В. Лучевое обследование новорожденных при общей терапевтической гипотермии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64(1): 31-37. doi: 10.12737/article_5c55fc2cb98140.01495008
17. Воротынцева Н.С., Орлова В.В. Лучевой мониторинг состояния внутренних органов новорожденных, перенесших общую терапевтическую гипотермию. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020; 65(1): 48-53. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-48-53
18. Воротынцева Н.С., Орлова В.В., Мотина А.Н., Новикова А.Д. Особенности лучевой картины головного мозга и внутренних органов новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную асфиксию и подвергшихся общей терапевтической гипотермии, по результатам пилотного исследования. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100(1): 30-35. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-30-35
19. Гулиев Н.Д. Современные аспекты гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. *Национальный журнал неврологии*. 2019; (2): 1-17. doi: 10.28942/nnj.v1i16.274
20. Разинькова Н.С., Сережкина А.В., Бец О.Г., Миненкова Т.А., Хмелевская И.Г., Боева С.Г. Особенности неврологического статуса у новорожденных с интранатальной асфиксией после терапевтической гипотермии. *Трудный пациент*. 2020; 18(5); 29-32. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10035
21. Azzopardi D, Strohm BN, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med*. 2014; 371: 140-149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788

REFERENCES

1. Zanelli SA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. *Medscape*. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/973501-overview>
2. Antonov AG, Ionov OV, Kirtbaya AR, Balashov EN, Nikitina IV, Ryndin AYU. The methodology of therapeutic hypothermia in children born in a state of asphyxia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2014; 59(6): 76-78. (In Russ.)
3. Zarubin AA, Mikheeva NI, Filippov ES, Belogorova TA, Van-yarkina AS, Shishkin AA. Hypoxic-ischemic encephalopathy in neonates born to severe birth asphyxia. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2017; 2(2):95-101. doi: 10.12737/article_59a614fd4eb886.85071185. (In Russ.)
4. Panova MS, Levchenko NV. Long-term consequences of severe asphyxia in full-term infants in the first year of life. In: Андреева Е.В. (ed.) *Materials of the scientific and practical conference with international participation "Topical issues of primary health care for children and adolescents", Chita, March 28, 2019*. Chita: Editorial and Publishing Center of the Chita State Medical Academy; 2019. p. 73-77. (In Russ.)
5. Burov AA, Gorev VV, Gorelik KD, Degtyareva MG, Ionov OV, Karpova AL, et al. *Therapeutic hypothermia in newborns: clinical guidelines of the Russian Society of Neonatologists*. Moscow; 2019. URL: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/%D1%84%D0%B0%D0%B9%D0%BB%2050.pdf>. (In Russ.)
6. Zadvornov AA. Neonatal therapeutic hypothermia: how does it work? *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2016; (1): 49-54. (In Russ.)
7. Fukuda H, Tomimatsu T, Watanabe N, Mu JW, Kohzuki M, Endo M, et al. Post-ischemic hypothermia blocks caspase-3 acti-

vation in the newborn rat brain after hypoxia-ischemia. *Brain Res.* 2001; 2(910): 187-191. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02659-2

8. Laptok AR, Corbett RJ, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative relationship between brain temperature and energy utilization rate measured in vivo using 31P and 1H magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res.* 1995; 6(38): 919-925. doi: 10.1203/00006450-199512000-00015

9. Williams GD, Dardzinski BJ, Buckalew AR, Smith MB. Modest hypothermia preserves cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and correlates with brain damage: a 31P nuclear magnetic resonance study in unanesthetized neonatal rats. *Pediatr Res.* 1997; 5(42): 700-708. doi: 10.1203/00006450-199711000-00024

10. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Neonatal resuscitation: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation.* 2015; 18(132): S543-S560. doi: 10.1161/CIR.0000000000000267

11. Wyllie J, Bruinenberg J, Roeher CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2015. Section 7: Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation.* 2015; 95: 249-263. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.029

12. Aslam S, Striskland T, Molloy ED. Neonatal encephalopathy: need for recognition of multiple etiologies for optimal management. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2020; 8(1): 87-94. doi: 10.3389/fped.2019.00142

13. Zarubin AA, Golub IE, Fedorova OS, Melnikov VA, Bogdanova AD. Treatment of severe intrapartum asphyxia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2016; 61(4): 269-272. (In Russ.) doi: 10.18821/0201-75632016-61-4-269-272

14. Zarubin AA, Golub IE, Mikheeva NI, Bogdanova AD, Fedorova OS. Impact of intercurrent diseases on the biomechanical function of the lung in newborns with severe asphyxia during

systemic therapeutic hypothermia. *Obstetrics and Gynecology.* 2016; (11): 101-105. doi: 10.18565/aig.2016.11.101-5. (In Russ.)

15. Vetchinkina YuV. Search for biomarkers of cerebral hypoxia in newborns. *Proceedings of the Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences.* 2013; (1): 56-62. (In Russ.)

16. Vorotyntseva NS, Orlova VV. Radiation examination of newborns with general therapeutic hypothermia. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019; 64(1): 31-37. doi: 10.12737/article_5c55fc2cb98140.01495008. (In Russ.)

17. Vorotyntseva NS, Orlova VV. Radiation monitoring of the state of the internal organs in newborns with general therapeutic hypothermia. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2020; 65(1): 48-53. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-1-48-53. (In Russ.)

18. Vorotyntseva NS, Orlova VV, Motina AN, Novikova AD. Peculiarities of the radiation pattern of the brain and internal organs of newborns who underwent severe perinatal asphyxia and underwent general therapeutic hypothermia, according to the pilot study results. *Pediatrics.* 2021; 100 (1): 30-35. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-30-35. (In Russ.)

19. Guliev ND. Modern aspects of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *National Journal of Neurology.* 2019; (2): 1-17. doi: 10.28942/nj.v1i16.274. (In Russ.)

20. Razinkova NS, Serezhkina AV, Betz OG, Minenkova TA, Khmelevskaya IG, Boeva SG. Features of the neurological status in newborns with intranatal asphyxia after therapeutic hypothermia. *Trudnyypatsient.* 2020; 18(5); 29-32. doi: 10.24411/2074-1995-2020-10035. (In Russ.)

21. Azzopardi D, Strohm BN, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on childhood outcomes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 140-149. doi: 10.1056/NEJMoa1315788

Сведения об авторах

Зарубин Александр Анатольевич – ассистент кафедры симуляционных технологий и экстренной медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: alexandr-zarubin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0524-519X>

Филиппов Евгений Семенович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней и детских инфекций, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: dr.filippov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7700-6414>

Ваняркина Анастасия Сергеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: nasty-191@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

Иванова Ольга Геннадьевна – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: olgaivgir@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9942-9293>

Шишкина Анна Александровна – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых, ОГБУЗ «Иркутский городской перинатальный центр», e-mail: anna-38@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0865-2172>

Information about the authors

Alexander A. Zarubin – Teaching Assistant at the Department of Simulation Technologies and Emergency Medical Care, Irkutsk State Medical University; Intensivist at the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: alexandr-zarubin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0524-519X>

Evgeniy S. Filippov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Pediatric Diseases and Infections, Irkutsk State Medical University, e-mail: dr.filippov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7700-6414>

Anastasia S. Vanyarkina – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Intensivist at the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: nasty-191@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

Olga G. Ivanova – Head of the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: olgaivgir@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9942-9293>

Anna A. Shishkina – Intensivist at the Neonatal Intensive Care Unit, Irkutsk City Perinatal Center, e-mail: anna-38@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0865-2172>

Статья получена: 25.01.2021. Статья принята: 20.01.2021. Статья опубликована: 26.01.2021.

Received: 25.01.2021. Accepted: 20.01.2021. Published: 26.01.2021.

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ OCCUPATIONAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.14

Взаимосвязь между нейропсихологическими показателями и уровнем постоянного потенциала у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов

Шевченко О.И., Лахман О.Л.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, 12А микрорайон, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шевченко Оксана Ивановна, e-mail: oich68@list.ru

Резюме

Цель исследования: выявить особенности нарушений нейропсихологических показателей в зависимости от изменения уровня постоянного потенциала у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов.

Материалы и методы. Обследовано 60 пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной воздействием локальной вибрации (I группа), 106 пациентов с вибрационной болезнью, обусловленной сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (II группа), 101 пилот гражданской авиации с установленным диагнозом профессиональной нейросенсорной тугоухости (III группа), и 50 здоровых мужчин (IV, группа сравнения), которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию вибрации и шума. Применяли методы нейроэнергокартирования, нейропсихологического тестирования.

Результаты. В I-II группах по сравнению с IV группой выявлено увеличение локальных уровней постоянного потенциала в центральном, правом височном, центральном лобном отделах головного мозга (2,3 (6,5-3,8); -0,3 (-2,1-2,1); 2,1 (-3,4-6,8) и -0,3 (-3,1-4,3); -2,24 (-6,4-3,8); 0,9 (-3,1-8,5) мВ при $p = 0,005, 0,007$ и $0,004$ соответственно). Различия значений градиентов уровней постоянного потенциала у лиц III группы при сопоставлении с IV группой достигали уровня значимости в центральном, височных, затылочном отделах относительно центрального лобного (-5,0 (-13,1-3,8); -4,1 (-9,4-5,1); -2,1 (-10,9-6,6); -6,3 (-15,3-1,8) и 2,9 (-3,0-10,6); 2,2 (-4,5-13,8); 5,6 (-7,6-14,1); -1,4 (-7,5-3,9) мВ при $p = 0,008; 0,009; 0,009$ и $0,007$ соответственно). Когнитивные нарушения у пациентов I-III групп при сопоставлении с IV группой соответствуют легко выраженному расстройству динамического, конструктивного праксиса и экспрессивной речи (1,40 (0-1,6); 1,43 (0-1,7); 1,2 (0-1,5) и 0,3 (0-1); 0,2 (0-1); 0,06 (0-1), баллов при $p = 0,008, 0,008$ и $0,009$ соответственно).

Заключение. Общим нейрофункциональным признаком легко выраженного нарушения деятельности когнитивной сферы при профессиональных заболеваниях, обусловленных воздействием физических факторов, является повышение уровней постоянного потенциала в лобно-центральных и теменно-затылочных отделах преимущественно левого полушария головного мозга.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, профессиональная нейросенсорная тугоухость, энергетический обмен головного мозга, уровень постоянного потенциала, нейропсихологическое тестирование, когнитивные нарушения

Для цитирования: Шевченко О.И., Лахман О.Л. Взаимосвязь между нейропсихологическими показателями и уровнем постоянного потенциала у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 94-100. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.14.

The Relationship between Neuropsychological Performance and Level of Direct Current Potential in Patients with Occupational Diseases from Exposure to Physical Factors

Shevchenko O.I., Lakhman O.L.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (12A Microdistrict 3, Angarsk 665827, Russian Federation)

Corresponding author: Oksana I. Shevchenko, e-mail: oich68@list.ru

Abstract

The aim of the study was to identify the peculiarities of neuropsychological indices disorders depending on changes in the level of constant potential in patients with occupational diseases as a result of physical factors.

Materials and methods. The study involved 60 patients with vibration disease caused by local vibration (group I), 106 patients with vibration disease caused by combined exposure to local and general vibration (group II), 101 civil aviation pilots with an established diagnosis of professional sensorineural hearing loss (group III), and 50 healthy men

(group IV, comparison group) who were not exposed to vibration and noise due to the specifics of their professional activities. Methods of neuro-energy mapping and neuropsychological testing were used.

Results. In groups I–II, compared with group IV, an increase in local levels of constant potential (DC-potential level) in the central, right temporal, and central frontal parts of the brain (2.3 (6.5–3.8) mV; -0.3 (-2.1–2.1); 2.1 (-3.4–6.8) and -0.3 (-3.1–4.3); -2.24 (-6.4–3.8); 0.9 (-3.1–8.5) mV at $p = 0.005, 0.007$ and 0.004 respectively). Differences in the values of DC-potential level gradients in individuals of group III when compared with group IV reached the level of significance in the central, temporal, occipital leads relative to the central frontal (-5.0 (-13.1–3.8); -4.1 (-9.4–5.1); -2.1 (-10.9–6.6); -6.3 (-15.3–1.8) and 2.9 (-3.0–10.6); 2.2 (-4.5–13.8); 5.6 (-7.6–14.1); -1.4 (-7.5–3.9) mV at $p = 0.008; 0.009; 0.009$, and 0.007 respectively). Cognitive disorders in patients of groups I–III when compared with group IV correspond to a mild disorder of dynamic, constructive praxis and expressive speech (1.40 (0–1,6); 1.43 (0–1,7); 1.2 (0–1,5) and 0.3 (0–1); 0.2 (0–1); 0.06 (0–1) points at $p = 0.008, 0.008$ and 0.009 respectively).

Conclusions. A common neurofunctional sign of a mild impairment of the cognitive sphere in occupational diseases caused by physical factors is an increase in direct current potential level in the frontal-central and parieto-occipital regions, predominantly of the left hemisphere of the brain.

Key words: vibration disease and occupational sensorineural hearing loss, the energy metabolism of the brain, DC-potential level, neuropsychological testing, cognitive impairment

For citation: Shevchenko O.I., Lakhman O.L. The Relationship between Neuropsychological Performance and Level of Direct Current Potential in Patients with Occupational Diseases from Exposure to Physical Factors. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 94-100. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.14.

ВВЕДЕНИЕ

Последнее десятилетие всё большее внимание специалистов в области медицины труда и профессиональной патологии уделяется вопросам изучения когнитивной дисфункции, возникшей вследствие формирования и развития профессиональной патологии, в том числе, от воздействия вибрации и шума [1, 2, 3, 4, 5]. Это связано с тем, что когнитивные нарушения являются одними из наиболее часто встречаемых психоневрологических синдромов, влияющих на уровень социальной и бытовой адаптации в повседневной жизни, на безопасность и эффективность профессиональной деятельности работоспособного населения, на качество жизни в целом [4, 6, 7, 8].

Согласно основным положениям концепции генерализации сосудистых нарушений при профессиональных заболеваниях от воздействия физических факторов, приводящих к развитию хронической недостаточности мозгового кровообращения [1, 3, 9, 10, 11, 12, 13], теории сенсорного конфликта [14, 15], концепции нейропластичности [16, 17, 18, 19] и теории общей когнитивно-энергетической модели [20, 21, 22], очевидна актуальность изучения особенностей функционирования высшей нервной деятельности, обеспечивающей формирование, контроль и регуляцию адекватного человеческого поведения.

Несмотря на имеющиеся в литературе сведения о состоянии функциональной активности головного мозга [23, 24, 25] и наличии когнитивной дисфункции [4, 6, 26, 27] в результате профессионального воздействия физических факторов, отсутствуют данные об особенностях энергетического обмена головного мозга (ЭОГМ) работающих, подвергавшихся воздействию вибрации и авиационного шума в сочетании с показателями, характеризующими состояние когнитивной сферы. Недостаточная изученность закономерностей дисфункции церебральной организации высших психических функций у пациентов с профессиональными заболеваниями определяет необходимость изучения взаимосвязей показателей, характеризующих функциональную активность головного мозга и нейропсихологический статус. Кроме того, своевременное выявление снижения энергетических ресурсов головного мозга [28, 29] несомненно расширяет потенциальные возможности терапевтического

воздействия, которое способно сохранить нейропластичность, отсрочить или даже предотвратить наступление социальной дезадаптации [30, 31, 32, 33].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить особенности нарушений нейропсихологических показателей в зависимости от изменения уровня постоянного потенциала у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях обследовано 60 пациентов (мужчин) с вибрационной болезнью (ВБ), связанной с воздействием локальной вибрации (средний возраст – $47,34 \pm 0,88$ года); 106 пациентов (мужчин) с ВБ, связанной с сочетанным воздействием локальной и общей вибрации (средний возраст – $52,21 \pm 0,48$ года); 101 пилот гражданской авиации (мужчины) с установленным диагнозом профессиональной нейросенсорной тугоухости (ПНСТ) (средний возраст – $52,5 \pm 0,40$ года). Критерием включения в I–III группы было наличие установленного во время работы в контакте с вредными производственными факторами диагноза ВБ и ПНСТ, отсутствие экспозиции к вибрации и шуму на момент исследования, без коморбидной патологии, которая могла бы повлиять на состояние функциональной активности головного мозга (черепно-мозговые травмы, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т. д.). Диагноз ВБ и ПНСТ был установлен на основании классификационных критериев болезней и состояний МКБ 10-го пересмотра. Все обследования выполнены при поступлении в клинику, до проведения лечения. Группа сравнения представлена 50 здоровыми мужчинами в возрасте $48,06 \pm 0,69$ года, которые по специфике профессиональной деятельности не подвергались воздействию вибрации и шума и не имели на момент исследования острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний (IV группа).

Для выявления особенностей ЭОГМ проводили нейроэнергокартирование (НЭК) с определением уровня постоянного потенциала (УПП) по 12 стандартным отведениям: Fz – лобному центральному, Fd – лобному правому, Fs – лобному левому, Cz – центральному, Cd – центральному правому, Cs – центральному левому, Pz – центральному теменному, Pd – теменному правому,

Ps – теменному левому, Oz – затылочному, Td – правому височному, Ts – левому височному. Рассчитывали уровень интенсивности энергетического обмена по всем отделам (Хср.). С помощью градиента Td–Ts определяли межполушарную асимметрию энергетического метаболизма. Проекция областей регистрации УПП соответствовала основным сосудистым системам: передним и средним мозговым и вертебрально-базиллярному бассейнам. Использовали аппаратно-программный комплекс для топографического картирования электрической активности «Нейро-КМ» (Москва) [33, 34].

Состояние высших психических функций оценивали с помощью блока нейропсихологических методик из схемы А.Р. Лурия, детально изложенных ранее [35, 36].

При статистической обработке данных, осуществлённой посредством пакета прикладных программ Statistica 6, исключали показатели УПП лиц с выраженной симптоматикой, свидетельствующей о наличии соматической, инфекционной патологии, черепно-мозговых травм, других возможных факторов риска развития мозговой дисфункции. Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Межгрупповое сравнение количественных показателей осуществляли с использованием непараметрического метода U-критерия Манна – Уитни. Для четырёх групп использовали поправку Бонферрони – статистически значимыми различия считали при $p < 0,01$. Результаты исследований представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_{25}–Q_{75})$. Статистическую значимость различий показателей, выраженных в процентах, вычисляли по методу углового преобразования Фишера. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена.

Работа соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. От каждого человека было получено информированное согласие на участие в обследовании, одобренное в установленном порядке локальным этическим комитетом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Субъективные характеристики познавательных функций у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов были представлены жалобами на ухудшение памяти, рассеянность внимания, утомляемость, снижение работоспособности, возникшими без видимых причин, по сравнению с прошлым.

Поскольку в результате анализа изменений показателей УПП в зависимости от вида воздействия вибрации статистически значимых отличий не выявлено, I и II группы были объединены в одну. При проведении НЭК-исследования нарушение ЭОГМ выявлено в 72,9 % случаев, из них в 69,3 % случаев отмечен повышенный УПП, что косвенно свидетельствовало о преимущественных явлениях ацидоза [37]. Изучение локальных изменений ЭОГМ и межполушарной асимметрии с помощью НЭК показало, что для пациентов с ВБ по сравнению с IV груп-

пой характерно увеличение локальных УПП в центральном (Cz#), правом височном (Td#), центральном лобном (Fpz#) отделах головного мозга (2,3 (6,5–3,8) мВ; –0,3 (–2,1–2,1) мВ; 2,1 (–3,4–6,8) мВ и –0,3 (–3,1–4,3) мВ; –2,24 (–6,4–3,8) мВ; 0,9 (–3,1–8,5) мВ при $p = 0,005, 0,007$ и $0,004$ соответственно).

У пациентов III группы повышенные значения среднего УПП зарегистрированы в 59,4 % случаев, в группе сравнения подобные явления определены в 19 % случаев. У пилотов с установленным диагнозом ПНСТ при сравнении с IV группой более показательными для характеристики ЭОГМ являлись биполярные потенциалы (градиенты): Fpz–Cz, Fpz–Td, Fpz–Ts, Fpz–Oz. Различия значений градиентов УПП у лиц III группы при сопоставлении с группой сравнения достигали уровня значимости в центральном (Cz), височных (Td, Ts) и затылочном (Oz) корковых отделах головного мозга относительно лобного (Fz) (–5,0 (–13,1–3,8) мВ; –4,1 (–9,4–5,1) мВ; –2,1 (–10,9–6,6) мВ; –6,3 (–15,3–1,8) мВ и 2,9 (–3,0–10,6) мВ; 2,2 (–4,5–13,8) мВ; 5,6 (–7,6–14,1) мВ; –1,4 (–7,5–3,9) мВ при $p = 0,008, 0,009, 0,009, 0,007$ соответственно). Диагностированное увеличение УПП у пациентов с ВБ и ПНСТ в данных отведениях указывает на нарушение реактивности коры головного мозга, и опосредованно может свидетельствовать о развитии стресса, скрытой гипоксии или латентной нейродегенерации соответствующих отделов, что не может не сопровождаться ухудшением когнитивных функций [38].

Итог нейропсихологического исследования пациентов I–III групп при сопоставлении с IV группой соответствует легко выраженным нарушениям динамического, конструктивного праксиса и экспрессивной речи (1,40 (0–1,6) балла; 1,43 (0–1,7) балла; 1,2 (0–1,5) балла и 0,3 (0–1) балла; 0,2 (0–1) балла; 0,06 (0–1) балла при $p = 0,008, 0,008$ и $0,009$ соответственно). Результаты по тесту FAB подтверждают факт существования проблем в когнитивной сфере у пациентов с ВБ, независимо от вида воздействия вибрации, а также у пациентов с ПНСТ при сравнении с IV группой и указывают на снижение функциональной активности лобных долей и подкорковых структур (1,40 (0–1,6) балла; 1,43 (0–1,7) балла и 0,3 (0–1) балла; 0,2 (0–1) балла при $p = 0,009$ и $0,006$ соответственно).

Проведённый корреляционный анализ выявил взаимосвязь нейропсихологических показателей и УПП, как показателем ЭОГМ, у обследованных пациентов. В группе пациентов с ВБ наибольшее число прямых корреляционных связей выявлено между показателем экспрессивной речи и средним УПП, а также УПП центрального лобного (Fpz), левого теменного (Ps), затылочного (Oz) отведений ($r_s = 0,24, 0,36, 0,24$ и $0,22$ соответственно). Кроме того, прямые корреляционные связи отмечены между показателями, характеризующими: предметный гнозис и межполушарную лобную, а также центральную асимметрию (Fd–Fs и Cd–Cs, $r_s = 0,29$ и $0,22$ соответственно), пальцевый гнозис и межполушарную центральную асимметрию (Cd–Cs, $r_s = 0,29$), MMSE и УПП левого височного (Ts) отведения ($r_s = 0,22$). Отрицательная корреляционная связь обнаружена между показателями УПП левого височного (Ts) отведения и понятийного мышления, пальцевого гнозиса ($r_s = –0,23$ и $–0,23$ соответственно), а также УПП правого лобного (Fd) отведения и экспрессивной речи, MMSE ($r_s = –0,29$ и $–0,25$ соответственно). Установленные связи у пациентов с ВБ показывают, что

на выраженность нарушений экспрессивной речи статистически значимое влияние оказывает усиление ЭОГМ в центральном лобном, левом теменном, затылочном, предметного гнозиса – в правом лобном и центральном, пальцевого гнозиса – в правом центральном отделах головного мозга.

В группе пациентов с ПНСТ выявлены достоверные прямые корреляционные связи между показателями, характеризующими категориальное мышление и УПП в лобных (Fd, Fs), теменных (Pz, Ps), левом височном (Ts) отделах ($r_s = 0,26, 0,24, 0,24, 0,27$ и $0,27$ соответственно), долговременную память и УПП центрального (Cz) отдела ($r_s = 0,25$), зрительной образной памяти и УПП левого теменного (Ps) отдела ($r_s = 0,30$), FAV и УПП правого височного отдела (Td, $r_s = 0,24$). Указанные зависимости отражают снижение вышеуказанных высших психических функций при усилении ЭОГМ у лиц с установленным диагнозом ПНСТ. Наличие достоверной обратной корреляционной связи между показателем методики FAV и показателем межполушарной лобной асимметрии (Fd–Fs, $r_s = -0,20$) подтверждает и объясняет установленный нами ранее факт, что у пациентов с ПНСТ в процесс когнитивного снижения вовлекается лобная доля левого полушария [25].

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные в работе данные отражают особенности церебральных энергетических процессов (на основе анализа УПП мозга) и состояния когнитивной сферы у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов. Установленные корреляционные связи между нейропсихологическими показателями и УПП свидетельствуют о негативном влиянии изменённого ЭОГМ на состояние познавательной сферы при хроническом воздействии вибрации и авиационного шума, как физических факторов-стрессоров.

Преобладание числа случаев в I–III группах умеренно повышенного УПП характеризует смещение кислотно-щелочного равновесия на границе гематоэнцефалического барьера в сторону ацидоза, возникающее вследствие нейрофункциональной перестройки, вероятно, вызывающей частичный переход на анаэробный путь энергетического обмена [38–40]. При этом у пациентов диагностируются легко выраженные нарушения когнитивных функций в виде снижения праксиса и экспрессивной речи, обусловленные (по А.Р. Лурия) в большей мере неполноценностью функционирования лобной доли левого полушария и подкорковых образований головного мозга [33].

У пациентов с ВБ наибольшее число достоверных корреляционных связей определено между показателем экспрессивной речи и суммарным УПП, а также УПП центрального лобного, левого теменного, затылочного отделений. Кроме того, на основании полученных взаимосвязей показано, что усиление ЭОГМ в лобно-центральных отделах способствует снижению предметного и пальцевого гнозиса. Этот факт подтверждает ранее полученные нами данные о наличии нейродинамических, операциональных и регуляторных нарушений когнитивных функций (снижение активности трёх структурно-функциональных блоков мозга по А.Р. Лурия) [5] и особенностях ЭОГМ у пациентов с ВБ [25].

Также в ходе нашего исследования установлено, что у пациентов с ПНСТ при наличии умеренно повышенного УПП в лобных, центральном и левом теменных, левом височном отделах наблюдается ухудшение показателя уровня обобщения, характеризующего категориальное мышление. Нарушение долговременной памяти легко выраженной степени сопряжено с усилением ЭОГМ в центральном отведении. Явления ацидоза (по данным НЭК) в теменном отделе левого полушария определяют снижение способности к запоминанию зрительных стимулов (оперативная зрительная память).

При обсуждении значимости полученных результатов, необходимо помнить, что согласно общепризнанным законам, морфофункциональные изменения головного мозга при формировании когнитивного снижения проходят определённые стадии [37]. Наблюдаемое нами нарастание выраженности когнитивных нарушений в зависимости от усиления ЭОГМ сразу в нескольких, определённых отделах головного мозга у пациентов с ВБ и ПНСТ характеризует, согласно данным литературы, предполагаемую стадию диффузных изменений фонового метаболизма, при которой происходит активация резервного метаболизма вслед за истощением аэробного катаболизма глюкозы (основного метаболизма мозга) [41].

Проведение подобных исследований своевременно, поскольку на следующем этапе согласно теории развития стресса (патологии) по Г. Селье и нашим наблюдениям, будет формироваться истощение резервного метаболизма головного мозга, депрессия адаптивных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлено, что последствия профессионального воздействия авиационного шума и вибрации на организм работающих характеризуются формированием легко выраженных нарушений динамического, конструктивного праксиса, экспрессивной речи вследствие усиления (по данным нейроэнергокартирования) энергетического обмена головного мозга.

Когнитивное снижение в виде нарушения понятийного мышления, экспрессивной речи, предметного и пальцевого гнозиса у пациентов с ВБ ассоциируется с увеличением УПП в центральном и правом лобных, левом теменном, правом центральном, затылочном отделах головного мозга.

На основании полученных взаимосвязей показателей у пациентов с ПНСТ установлено, что следствием воздействия авиационного шума и одной из причин снижения аналитико-синтетического мышления, долговременной и зрительной образной памяти является усиление церебрального энергообмена в левом лобном, левом височном, теменно-затылочных отделах головного мозга.

Общим нейрофункциональным признаком нарушения деятельности когнитивной сферы при профессиональных заболеваниях, обусловленных воздействием физических факторов, является усиление интенсивности церебрального энергетического обмена в лобно-центральных и теменно-затылочных отделах преимущественно левого полушария головного мозга.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для реализации государственного задания ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкбаева Г.Н. Осложнения атеросклероза сосудов головного мозга у лиц лётных профессий, представляющие угрозу безопасности полётов. Подходы к экспертной оценке профессиональной годности. *Военная медицина*. 2012; (3): 83-88.
2. Борзунова Ю.М. Оценка когнитивного дефицита у больных вибрационной болезнью от воздействия локальной вибрации на основе нейропсихологического тестирования. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2009; (3): 48-50.
3. Борзунова Ю.М., Федоров А.А. Психоэмоциональный статус и состояние церебрального кровообращения у горнорабочих виброопасных профессий. *Уральский медицинский журнал*. 2012; (10): 66-68.
4. Ганович Е.А., Семенихин В.А. Дисфункция когнитивно-мнестической сферы при вибрационной болезни у горнорабочих Кузбасса. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (12): 44-51.
5. Shevchenko OI, Lakhman OL. Neuropsychological features of patients with occupational diseases from exposure to physical factors. In: Komkov VN, Chervyakova TA. (eds.) *International Scientific Conference «Information Society: Health, Economics and Law»: Materials of the International and Practical Conference, Irkutsk, March 13–14, 2019*. Irkutsk; 2019: 123-130. doi: 10.34648/SIDPO.2019.56.97.049
6. Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Лахман О.Л., Денисова И.А. Когнитивные нарушения у больных с хронической ртутной интоксикацией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; (4): 7-12.
7. Ретнев В.М., Шляхецкий Н.С. Организационно-правовые вопросы при определении ущерба здоровью населения от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2005; (3): 60-62.
8. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В., Гришина Д.А., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. и др. Синдром умеренных когнитивных расстройств в Российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(5): 179-180.
9. Борзунова Ю.М. Физиобальнеотерапия вибрационной болезни, ассоциированной с дисциркуляторной энцефалопатией: результаты клинических, нейропсихологических методов исследования и качества жизни. *Уральский медицинский журнал*. 2014; (5): 105-109.
10. Peters JL, Zevitas CD, Redline S, Hastings A, Sizov N, Hart JE, et al. Aviation noise and cardiovascular health in the United States: A review of the evidence and recommendations for research direction. *Curr Epidemiol Rep*. 2018; 5(2): 140-152. doi: 10.1007/s40471-018-0151-2
11. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*. 2004; 2004(225): re5. doi: 10.1126/stke.2252004re5
12. Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*. 2003; 27(1-2): 3-18. doi: 10.1016/s0149-7634(03)00005-8
13. Dolcos S, MacDonald SWS, Braslavsky A, Camicioli R, Dixon RA. Mild cognitive impairment is associated with selected functional markers: integrating concurrent, longitudinal, and stability effects. *Neuropsychology*. 2012; 26(2): 209-223. doi: 10.1037/a0026760
14. Рукавишников В.С., Панков В.А., Кулешова М.В., Катаманова Е.В., Картапольцева Н.В., Русанова Д.В., и др. Теории сенсорного конфликта при воздействии физических факторов:

основные положения и закономерности формирования. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (4): 1-6.

15. Paillard AC, Quarck G, Paolino F, Denise P, Paolino M, Golding JF, et al. Motion sickness susceptibility in healthy subjects and vestibular patients: Effects of gender, age and trait-anxiety. *J Vestib Res*. 2013; 23(4-5): 203-209. doi: 10.3233/VES-130501
16. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113(10): 102-108.
17. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci*. 2000; 23: 649-711. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.649
18. Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004; 15(1): 263-306. doi: 10.1016/s1047-9651(03)00124-4
19. Dzyubenko E, Gottschling C, Faissner A. Neuron-glia interactions in neural plasticity: Contributions of neural extracellular matrix and perineuronal nets. *Neural Plasticity*. 2016; 2016: 5214961. doi: 10.1155/2016/5214961
20. Sanders AF Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychologica*. 1983; 53(1): 61-97. doi: 10.1016/0001-6918(83)90016-1
21. Emmanuel Y, Cochlin LE, Tyler DJ, de Jager CA, Smith AD, Clark K. Human hippocampal energy metabolism is impaired during cognitive activity in a lipid infusion model of insulin resistance. *Brain and Behavior*. 2013; 3(2): 134-144. doi: 10.1002/brb3.124
22. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24(1): 7-12. doi: 10.1016/s0149-7634(99)00060-3
23. Борзунова Ю.М. Вызванные потенциалы головного мозга в оценке сенсорных и когнитивных функций у горнорабочих виброопасных профессий. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2012; (1): 61-62.
24. Дроздова Т.В., Ласкова И.И., Фомичева Е.В. Особенности межполушарного взаимодействия при профессиональной нейросенсорной тугоухости по данным когерентного анализа ЭЭГ. *Современные наукоёмкие технологии*. 2006; (8): 38-40.
25. Шевченко О.И., Лахман О.Л. Состояние энергетического обмена головного мозга у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия физических факторов. *Экология человека*. 2020; (2): 18-23. doi: 10.33396/1728-0869-2020-2-18-23
26. Петрова Н.Н. Психологические особенности личности при профессиональной тугоухости. *Российская оториноларингология*. 2010; (3): 125-129.
27. Третьяков С.В., Хабарова Е.А., Ермакова М.А. Когнитивные нарушения при профессиональных заболеваниях в позднем постконтактном периоде в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (10): 27-32.
28. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., и др. Сопряжённость характеристик церебральных энергетических процессов и сети пассивного режима работы мозга у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Нервные болезни*. 2019; (2): 12-17. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12099
29. Фокин В.Ф., Шабалина А.А., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танашян М.М. Сопряжённость показателей энергетического обмена и уровня гормона стресса кортизола с когнитивными характеристиками больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(4): 47-51. doi: 10.25692/ACEN.2018.4.6
30. Сафоничева О.Г., Сязина Н.Ю., Рахманина И.Н. Нелекарственные технологии восстановления пластичности и межполушарных связей у детей с органическими возможностями здоровья. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017; (1): 73-78.

31. Соколова Л.П., Князева И.В., Сухарева Е.А. Расстройство умственной работоспособности в условиях стресса и их коррекция. *Терапия*. 2016; 4(8): 122-126.
32. Lin KC, Huang YH, Hsieh YW, Wu CY. Potential predictors of motor and functional outcomes after distributed constrain-induced therapy for patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23(4): 336-342. doi: 10.1177/1545968308321773
33. Миронов Н.П., Соколова Л.П., Борисова Ю.В. Нейроэнергокартирование. Оценка функционального состояния мозга при когнитивных нарушениях различной этиологии. *Вестник МЕДСИ*. 2010; (8): 32-37.
34. Шмырев В.И., Витько Н.К., Миронов Н.П., Соколова Л.П., Борисова Ю.В., Фокин В.Ф., и др. *Нейроэнергокартирование – высокоинформативный метод оценки функционального состояния мозга. Данные нейроэнергокартирования при когнитивных нарушениях и снижении умственной работоспособности*. М.: Клиническая больница № 1 Управления делами Президента РФ; 2010.
35. Хомская Е.Д. *Нейропсихология: 4-е издание*. СПб.: Питер, 2007.
36. Шевченко О.И., Русанова Д.В., Лахман О.Л. Нейрофизиологические и нейропсихологические особенности у пациентов с профессиональной нейросенсорной тугоухостью. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1068-1074. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1068-1073
37. Соколова Л.П. Предполагаемые стадии диффузных изменений головного мозга при формировании когнитивного снижения. *Успехи современного естествознания*. 2011; (10): 44-45.
38. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. *Энергетическая физиология мозга*. М.: Антидор; 2003.
39. Jha MK, Morrison BM. Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: New insights into the role of nervous system metabolic transporters. *Exp Neurol*. 2018; 309: 23-31. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.07.009
40. Визель Т.Г. Высшие автоматизмы и их полушарная организация: нейропсихологический и нейролингвистический аспекты. *Асимметрия*. 2012; 6(2): 35-52.
41. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(6): 434-445. doi: 10.1038/nrn2639

REFERENCES

1. Biryukbayeva GN. Complications of cerebral vascular atherosclerosis in persons of flight professions, posing a threat to flight safety. Approaches to expert assessment of the suitability of a professional. *Voennaya meditsina*. 2012; (3): 83-88. (In Russ.)
2. Borzunova YuM. Cognitive deficiency valuation among patients with vibrational disease, based on neuropsychological testing. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2009; (3): 48-50. (In Russ.)
3. Borzunova YuM, Fedorov AA. Psychoemotional status and state of cerebral circulation in miners of vibration hazardous professions. *Ural Medical Journal*. 2012; (10): 66-68. (In Russ.)
4. Ganovitch EA, Semenikhin VA. Dysfunction of cognitive and memory spheres during vibration disease in miners of Kuzbass. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2011; (12): 44-51. (In Russ.)
5. Shevchenko OI, Lakhman OL. Neuropsychological features of patients with occupational diseases from exposure to physical factors. In: Komkov VN, Chervyakova TA. (eds.) *International Scientific Conference «Information Society: Health, Economics and Law»: Materials of the International and Practical Conference, Irkutsk, March 13-14, 2019*. Irkutsk; 2019: 123-130. doi: 10.34648/SIDPO.2019.56.97.049
6. Katamanova EV, Shevchenko OI, Lakhman OL, Denisova IA. Cognitive disorders in patients with chronic mercury intoxication. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2014; 4: 7-12. (In Russ.)
7. Retnev VM, Shlyakhetsky NS. Organizational and legal issues in determining the damage to public health from the impact of adverse environmental factors. *Hygiene and Sanitation*. 2005; (3): 60-62. (In Russ.)
8. Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, Koberskaya NN, Mkhitarian EA, et al. The syndrome of mild cognitive disorders in the Russian population. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(5): 179-180. (In Russ.)
9. Borzunova YuM. Physiobalneootherapy of vibration disease associated with discirculatory encephalopathy: Results of clinical, neuropsychological research methods and quality of life. *Ural Medical Journal*. 2014; (5): 105-109. (In Russ.)
10. Peters JL, Zevitas CD, Redline S, Hastings A, Sizov N, Hart JE, et al. Aviation noise and cardiovascular health in the United States: A review of the evidence and recommendations for research direction. *Curr Epidemiol Rep*. 2018; 5(2): 140-152. doi: 10.1007/s40471-018-0151-2
11. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: Multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE*. 2004; 2004(225): re5. doi: 10.1126/stke.2252004re5
12. Andersen SL. Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev*. 2003; 27(1-2): 3-18. doi: 10.1016/s0149-7634(03)00005-8
13. Dolcos S, MacDonald SWS, Braslavsky A, Camicioli R, Dixon RA. Mild cognitive impairment is associated with selected functional markers: Integrating concurrent, longitudinal, and stability effects. *Neuropsychology*. 2012; 26(2): 209-223. doi: 10.1037/a0026760
14. Rukavishnikov VS, Pankov VA, Kuleshova MV, Katamanova EV, Kartapol'tseva NV, Rusanova DV, et al. On theory of sensory conflict under exposure to physical factors: Main principles and concepts of formation. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015; (4): 1-6. (In Russ.)
15. Paillard AC, Quarck G, Paolino F, Denise P, Paolino M, Golding JF, et al. Motion sickness susceptibility in healthy subjects and vestibular patients: Effects of gender, age and trait-anxiety. *J Vestib Res*. 2013; 23(4-5): 203-209. doi: 10.3233/VES-130501
16. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Syroezhkin FA. Contemporary conception of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; 113(10): 102-108. (In Russ.)
17. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci*. 2000; 23: 649-711. doi: 10.1146/annurev.neuro.23.1.649
18. Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004; 15(1): 263-306. doi: 10.1016/s1047-9651(03)00124-4
19. Dzyubenko E, Gottschling C, Faissner A. Neuron-glia interactions in neural plasticity: Contributions of neural extracellular matrix and perineuronal nets. *Neural Plasticity*. 2016; 2016: 5214961. doi: 10.1155/2016/5214961
20. Sanders AF. Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychologica*. 1983; 53(1): 61-97. doi: 10.1016/0001-6918(83)90016-1
21. Emmanuel Y, Cochlin LE, Tyler DJ, de Jager CA, Smith AD, Clark K. Human hippocampal energy metabolism is impaired during cognitive activity in a lipid infusion model of insulin resistance. *Brain and Behavior*. 2013; 3(2): 134-144. doi: 10.1002/brb3.124
22. Sergeant J. The cognitive-energetic model: An empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; 24(1): 7-12. doi: 10.1016/s0149-7634(99)00060-3
23. Borzunova YuM. Evoked brain potentials in the assessment of sensory and cognitive functions in vibration-hazardous miners. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2012; (1): 61-62. (In Russ.)
24. Drozdova TV, Laskova II, Fomichova EV. Interhemispheric EEG coherence in patients with occupational sensorineural hearing loss. *Modern High Technologies*. 2006; (8): 38-40. (In Russ.)
25. Shevchenko OI, Lakhman OL. State of energy brain exchange in patients with professional diseases from influ-

ence of physical factors. *Human Ecology*. 2020; (2): 18-23. doi: 10.33396/1728-0869-2020-2-18-23. (In Russ.)

26. Petrova NN. Psychological peculiarity of individual on occupational sensorineural hearing loss. *Russian Otorhinolaryngology*. 2010; (3): 125-129. (In Russ.)

27. Tret'yakov SV, Khabarova EA, Ermakova MA. Cognitive impairments in occupational diseases in the late post-exposure period in combination with cardiovascular pathology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2011; (10): 27-32. (In Russ.)

28. Fokin VF, Ponomareva NV, Konovalov RN, Krotenkova MV, Medvedev RB, Lagoda OV, et al. Association of cerebral energy processes features and default mode network in patients with chronic cerebrovascular disease. *Nervous diseases*. 2019; (2): 12-17. doi: 10.24411/2226-0757-2019-12099. (In Russ.)

29. Fokin VF, Shabalina AA, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Correlation between indicators of energy metabolism and the level of stress hormone cortisol with cognitive characteristics of patients with discirculatory encephalopathy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018; 12(4): 47-51. doi: 10.25692/ACEN.2018.4.6. (In Russ.)

30. Safonicheva OG, Syazina NYu, Rakhmanina IN. Complementary technologies for restoration of plasticity and inter-hemispheric connections in the children with disabilities. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2017; (1): 73-78. (In Russ.)

31. Sokolova LP, Knyazeva IV, Sukhareva EA. Mental capacity disorders under stress and their correction. *Therapy*. 2016; 4(8): 122-126. (In Russ.)

32. Lin KC, Huang YH, Hsieh YW, Wu CY. Potential predictors of motor and functional outcomes after distributed constrain-induced therapy for patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009; 23(4): 336-342. doi: 10.1177/1545968308321773

33. Mironov NP, Sokolova LP, Borisov YuV. Neuroenergy mapping. Assessment of the functional state of the brain in cognitive impairment of various etiologies. *Vestnik MEDSI*. 2010; (8): 32-37. (In Russ.)

34. Shmyrev VI, Vitko NK, Mironov NP, Sokolova LP, Borisova YuV, Fokin VF, et al. *Neuroenergy mapping is a highly informative method for assessing the functional state of the brain. Neuroenergetic mapping data for cognitive impairments and decreased mental performance*. Moscow: Clinical Hospital of the Presidential Administration; 2010. (In Russ.)

35. Khomskaya ED. *Neuropsychology: 4th edition*. Saint Petersburg: Piter; 2007. (In Russ.)

36. Shevchenko OI, Rusanova DV, Lakhman OL. Neurophysiological and neuropsychological features in patients with occupational sensorineural hearing loss. *Hygiene and Sanitation*. 2019; 98(10): 1068-1074. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1068-1073. (In Russ.)

37. Sokolova LP. Assumed stages of diffuse changes in the brain during the formation of cognitive decline. *Advances in current natural sciences*. 2011; (10): 44-45. (In Russ.)

38. Fokin VF, Ponomareva NV. *Energy physiology of the brain*. Moscow: Antidor; 2003. (In Russ.)

39. Jha MK, Morrison BM. Glia-neuron energy metabolism in health and diseases: New insights into the role of nervous system metabolic transporters. *Exp Neurol*. 2018; 309: 23-31. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.07.009

40. Visel TG. Highest level of automatism and its hemispheric organization: Neuropsychological and neurolinguistics aspects. *Journal of Asymmetry*. 2012; 6(2): 35-52. (In Russ.)

41. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(6): 434-445. doi: 10.1038/nrn2639

Сведения об авторах

Шевченко Оксана Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории профессиональной и экологически обусловленной патологии, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: oich68@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4842-6791>

Лакман Олег Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

Information about the authors

Oksana I. Shevchenko – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of the Professional and Ecologically Caused Pathology, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: oich68@list.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4842-6791>

Oleg L. Lakhman – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of Russian Academy of Sciences, Director, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, <https://orcid.org/0000-0002-0013-8013>

Статья получена: 10.12.2020. Статья принята: 28.01.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 10.12.2020. Accepted: 28.01.2021. Published: 26.02.2021.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.15

Тревожность, суицидальный риск и личностные особенности у студентов медицинского вуза

Иванова Л.А.¹, Злобина О.Ю.²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия); ²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Иванова Людмила Александровна, e-mail: ivanova.l@bk.ru

Резюме

Обоснование. Распространённость тревоги, депрессии, личностных особенностей и низкого качества жизни среди студентов медицинских вузов способствует формированию суицидального поведения.

Цель исследования. Выявление связи между выраженностью тревоги, безнадёжности, личностными особенностями и суицидальным риском у студентов Иркутского государственного медицинского университета.

Методы. Обследованы студенты 3-го курса лечебного факультета Иркутского государственного медицинского университета ($n = 61$), средний возраст – $19,7 \pm 2,2$ года. Используются шкалы самооценки уровня тревожности Спилбергера – Ханина, Шихана, личностный опросник Шмишека – Мюллера «Акцент 2-90», шкала безнадёжности Бека.

Результаты. По шкале Спилбергера – Ханина реактивная тревога достигала умеренных значений у 57,3 % студентов, выраженная тревога – у 32,8 %, отсутствие тревоги – у 9,8 %. Личностная тревога характеризовалась умеренными значениями у 52,5 % человек, выраженная тревога – у 45,9 %, отсутствие тревоги – у 1,6 %. Умеренные и выраженные значения реактивной и личностной тревоги встречались статистически значимо чаще ($p = 0,000$) по сравнению со студентами с отсутствием тревоги.

По шкале Шихана клинически выраженная тревога отмечалась у 47,5 % обследуемых, тяжёлое тревожное расстройство – у 4,9 %, отсутствие тревоги – у 47,5 %. Статистически значимо чаще выявлялись выраженная тревога и отсутствие тревоги по сравнению с тяжёлым тревожным расстройством (соответственно, $p = 0,000$).

К личностным особенностям студентов с наличием тревожности отнесены гипертимность (низкий и нормативный уровень), педантичность (низкий, нормативный уровень и уровень выше нормы), возбудимость (нормативный уровень), дистимия (пессимизм и драматизация), циклотимность (неустойчивое настроение), низкий уровень интроверсии и экзальтированности.

По шкале Бека безнадёжность у студентов выявлялась в 27,9 % случаев (лёгкая – в 16,4 %; умеренная – в 9,8 %; тяжёлая – в 1,6 %). Критерий безнадёжности чаще выявлялся у студентов с выраженной ситуативной и личностной тревогой по шкале Спилбергера – Ханина (соответственно, у 50 % и 39,3 %; $p = 0,009$); по шкале Шихана выраженная тревога и тяжёлое тревожное расстройство выявлялись, соответственно, в 51,7 % и 66,7 % случаев без статистически значимой разницы.

К личностным особенностям студентов с критерием безнадёжности отнесены застреманность, педантичность (нормативный уровень и уровень выше среднего); циклотимность в виде неустойчивого настроения, демонстративность, возбудимость (нормативный уровень), дистимия в виде попыток отрицать трудности, экзальтированность (средний уровень), интровертное направление личности.

Ключевые слова: тревога, безнадёжность, суицидальный риск, личность, студенты медицинского вуза

Для цитирования: Иванова Л.А., Злобина О.Ю. Тревожность, суицидальный риск и личностные особенности у студентов медицинского вуза. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.15.

Anxiety, Suicidal Risk and Personal Characteristics of Medical Students

Ivanova L.A.¹, Zlobina O.Yu.²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664079, Russian Federation); ²Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 3, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Lyudmila A. Ivanova, e-mail: ivanova.l@bk.ru

Abstract

Background. The prevalence of anxiety, depression, personality traits and poor quality of life among medical students contributes to the formation of suicidal behavior

Aims. To reveal the relationship between the severity of anxiety, hopelessness, personality traits and suicidal risk in students of Irkutsk State Medical University.

Material and methods. The study included third-year students of the medical faculty of Irkutsk State Medical University ($n = 61$), average age – 19.7 ± 2.2 years. We used Spielberger – Khanin and Sheehan scales of self-assessment of the anxiety level, the personality questionnaire of Smisek – Mueller “Accent 2-90”, and Beck’s hopelessness scale.

Results. According to the results of testing on the Spielberger – Khanin scale, the severity of reactive anxiety reached moderate values in 57.3 % of students, severe anxiety was found in 32.8 %, the absence of anxiety – in 9.8 %. Personal anxiety on the Spielberger – Khanin scale was characterized by moderate values in 52.5 % of cases, severe anxiety was found in 45.9 %, the absence of anxiety – in 1.6 %. Moderate and high values of reactive and personal anxiety were significantly more common compared to the students with no anxiety. According to the psychometric assessment of students using Sheehan scale, clinically expressed anxiety was observed in 47.5 % of cases, severe anxiety disorder – in 4.9 %, lack of anxiety – in 47.5 %. The personality traits of students with anxiety include hyperthymia, excitability, dysthymia, cyclothymia, introversion and exaltation.

Hopelessness in students was detected in 27.9 % of cases (mild – in 16.4 %, moderate – in 9.8 %, severe – in 1.6 %). The criterion of hopelessness was detected with pronounced situational and personal anxiety in comparison with moderately pronounced anxiety using Spielberger – Khanin scale (50 % and 39.3 % respectively); expressed and severe anxiety was detected in 51.7 % and 66.7 % of cases on the Sheehan scale.

The personality traits of students with hopelessness included stuckness, pedantry (standard level and level above average); cyclothymia in the form of unstable mood; demonstrativeness; excitability (normative level); dysthymia in the form of attempts to deny difficulties; exaltation (average level); introverted personality direction.

Conclusion. Determination of factors of suicidal risk is important in the prevention of suicidal behavior among medical students.

Key words: anxiety, hopelessness, suicidal risk, personality, medical students

For citation: Ivanova L.A., Zlobina O.Yu. Anxiety, Suicidal Risk and Personal Characteristics of Medical Students. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(1): 101-108. doi: 10.29413/ABS.2021-6.1.15.

Среди студентов, обучающихся в высших медицинских учебных заведениях, отмечена высокая распространённость тревоги, депрессии и более низкого качества жизни в период обучения [1, 2, 3]. Клинически выраженные формы тревоги и депрессии увеличивают число внутренних форм суицидального поведения и суицидальных попыток [4, 5, 6].

Безнадёжность рассматривается как когнитивная система с негативной окраской ожиданий в отношении будущего [6]. В когнитивной модели депрессии безнадёжность соответствует третьему компоненту негативной триады и включает негативный образ себя, своего функционирования в настоящем и будущем.

Среди факторов риска суицидальной идеации, аутоагрессивного поведения у молодёжи рассматриваются тревога и некоторые личностные черты [7, 8, 9, 10, 11]. К факторам, ассоциированным с тревогой, отнесены осторожное поведение в незнакомой ситуации, негативная аффективность, повышенная насторожённость, избегание возможного реального или воображаемого вреда [12]. Среди детерминант суицидального поведения молодёжи выделены эмоциональная нестабильность, импульсивность, переживание ненужности, одиночества в виде психологически понятных, навязчивых и сверхценных образований [13].

Анализ аффективной сферы, внутреннего состояния человека является перспективным для выявления факторов риска суицидального поведения и их превенции по сравнению со стандартизированными шкалами оценки риска самоубийств [14]. Актуальным является анализ влияния тревожности и некоторых личностных predispositions в формировании суицидального поведения среди гипотетически здоровых лиц для дальнейшего формирования более направленных исследований.

Целью настоящего исследования явилось выявление связи между степенью выраженности тревоги, безнадёжности, личностными особенностями и суицидальным риском у студентов Иркутского государственного медицинского университета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методом случайной выборки проведено исследование студентов 3-го курса лечебного факультета Иркутского государственного медицинского университета ($n = 61$), среди них 44 женщины, 17 мужчин; средний возраст – 19.7 ± 2.2 года. Из них проживали в городе 58 (95,1 %) человек, были не замужем/холосты – 54 (88,5 %), состояли в браке – 4 (6,6 %), были в разводе – 3 (4,9 %).

В исследовании были использованы опросник, включающий социально-демографические характеристики, шкала самооценки уровня тревожности Спилбергера – Ханина, шкала самооценки тревоги Шихана [15]. Для выявления характерологических особенностей студентов использован опросник Шмишека – Мюллера в модификации М. Вигдорчика «Акцент 2-90», который, помимо изучения акцентуаций (преувеличения проявления отдельных черт характера), может применяться для изучения характерологических особенностей личности [16, 17]. В качестве косвенного индикатора суицидального риска использована шкала безнадёжности Бека [18].

Все обследуемые выражали добровольное информированное согласие на представление своих данных. Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом (Комитет по этике научных исследований ИГМАПО; выписка из протокола № 1 от 24.01.2019).

Статистический анализ результатов исследования проведён с использованием пакета программ Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США). Для статистических расчётов использовались критерий Стьюдента; парный двухвыборочный t -тест для средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам тестирования по шкале Спилбергера – Ханина у студентов медицинского университета выраженность реактивной тревоги соответствовала умеренным значениям (31–44 балла) у 35 (57,3 %) человек, выраженная тревога (45 баллов и более) была отмечена у 20 (32,8 %), отсутствие тревоги – у 6 (9,8 %). Личностная

тревога по шкале Спилбергера – Ханина характеризовалась умеренными значениями у 32 (52,5 %) человек, выраженная тревога (45 баллов и более) была выявлена у 28 (45,9 %), отсутствие тревоги – у 1 (1,6 %). Умеренные и высокие значения реактивной и личностной тревоги встречались у студентов статистически значимо чаще ($p = 0,000$) по сравнению со студентами с отсутствием тревоги.

Согласно психометрической оценке студентов по шкале Шихана, клинически выраженная тревога (от 30 до 80 баллов) отмечалась у 29 (47,5 %) обследуемых, тяжёлое тревожное расстройство (более 80 баллов) – у 3 (4,9 %), отсутствие тревоги – у 29 (47,5 %). Статистически значимо чаще у студентов выявлялись выраженная тревога и отсутствие тревоги по сравнению с тяжёлым тревожным расстройством ($p = 0,000$).

В соответствии с личностным опросником «Акцент 2-90», низкий уровень гипертимности выявлен у 5 (9 %) студентов, нормативный уровень – у 12 (19,7 %), высокий – у 26 (42,6 %), выраженная акцентуация – 17 (27,9 %). Низкий уровень застремлённости отмечен у 2 (3,3 %) человек, нормативный уровень – у 43 (70,5 %), уровень выше среднего – у 14 (22,9 %), выраженный уровень – у 2 (3,3 %). Низкий уровень эмотивности зарегистрирован у 2 (3,3 %) студентов, нормативный уровень – у 37 (60,7 %), избыточно высокий – у 22 (36,1 %). Среди различных проявлений педантичности низкие показатели встречались у 6 (9,8 %) человек, нормативный уровень – у 31 (50,8 %), уровень выше нормы – у 22 (36,1 %), выраженный уровень – у 2 (3,3 %). Низкий уровень тревожности отмечен у 3 (4,9 %) человек, нормативный уровень – у 36 (59,0 %), уровень выше нормы – у 21 (34,4 %). Колебания настроения выше нормы (циклотимность) регистрировались у 28 (45,9 %) человек, несколько неустойчивое настроение – у 14 (22,9 %), неустойчивое настроение – у 20 (32,8 %). Низкий уровень демонстративности выявлен в 3 (4,9 %) случаях, нормативный уровень – у 27 (44,3 %), демонстративность выше нормы – у 27 (44,3 %), высокий уровень – у 3 (4,9 %). Низкий уровень возбудимости диагностирован у 4 (6,6 %) человек, нормативный уровень – у 32 (52,5 %), высокий – у 20 (32,8 %), избыточно высокий – у 5 (8,2 %). Нормативный уровень дистимии характеризовал 13 (44,3 %) студентов, пессимизм и драматизация – 26 (42,6 %), попытка отрицать трудности – 21 (21,3 %). Экзальтированность в виде низких, средних и высоких показателей встречалась у 20 (33,3 %) человек. Низкий уровень интроверсии зарегистрирован у 7 (11,5 %) человек, интровертное направление личности – у 49 (80,3 %), черты интроверсии – у 6 (9,8 %).

Анализ степени выраженности тревоги по шкале Спилбергера – Ханина (реактивная и личностная тревога) в зависимости от личностных особенностей представлен в таблице 1.

В группе исследуемых с умеренной реактивной тревогой по шкале Спилбергера – Ханина статистически значимо чаще среди личностных особенностей в сравнении с выраженной тревогой встречался нормативный уровень педантичности (60 %; $p = 0,037$). Напротив, в группе с выраженной тревогой статистически значимо чаще выявлялись педантичность выше нормы (60 %; $p = 0,028$), циклотимность, представленная несколько неустойчивым настроением (45 %; $p = 0,015$), избыточно высоким уровнем возбудимости (20 %; $p = 0,041$).

Среди студентов с умеренной личностной тревогой по шкале Спилбергера – Ханина статистически значимо чаще встречались низкий уровень интроверсии (15,6 %; $p = 0,052$), нормативный уровень дистимии (31,3 %; $p = 0,052$). В группе исследуемых с наличием тяжёлой личностной тревоги статистически значимо чаще в сравнении с умеренной тревогой выявлялась дистимия в виде пессимизма и драматизации (42,9 %; $p = 0,001$).

Анализ степени выраженности тревоги по шкале Шихана (выраженная тревога, тяжёлое расстройство) и критерия безнадежности по шкале Бека в зависимости от личностных особенностей студентов представлен в таблице 2. По шкале тревожности Шихана для тяжёлого расстройства статистически значимо чаще встречался низкий уровень застремлённости (33,3 %; $p = 0,052$).

По шкале Бека безнадежность не выявлена (0–3 балла) у 44 (72,1 %) обследуемых, лёгкая безнадежность (4–8 баллов) выявлена у 10 (16,4 %), умеренная (9–14 баллов) – у 6 (9,8 %), тяжёлая – у 1 (1,6 %). У студентов медицинского университета отсутствие безнадежности (72,1 %) встречалось статистически значимо чаще по сравнению с лёгкой, умеренной и тяжёлой безнадежностью ($p = 0,000$).

Лёгкая безнадежность у студентов с умеренной ситуативной тревогой по шкале Спилбергера – Ханина встречалась в 3 (8,6 %) случаях, с выраженной ситуативной тревогой – в 7 (35 %), с умеренной личностной тревогой – в 2 (6,3 %), с выраженной личностной тревогой – в 8 (28,6 %). Умеренная безнадежность среди обследуемых с умеренной ситуативной тревогой выявлялась у 4 (11,4 %) человек, с выраженной ситуативной тревогой – у 2 (10 %), с умеренной личностной тревогой – у 4 (12,5 %), с выраженной личностной тревогой – у 2 (7,1 %).

У студентов с лёгкой безнадежностью выраженная тревога по шкале Шихана диагностирована у 8 (27,6 %) человек, тяжёлое тревожное расстройство – у 2 (6,7 %). Все обследуемые с умеренной безнадежностью имели выраженную тревогу – 6 (20,7 %).

Статистически значимо чаще наличие критерия безнадежности отмечено у студентов с выраженной ситуативной и личностной тревогой по шкале Спилбергера – Ханина (соответственно, 50 % и 39,3 % случаев; $p = 0,009$). Не выявлено статистически значимых различий среди студентов с выраженной тревогой и тяжёлым тревожным расстройством по шкале Шихана и наличием критерия безнадежности (соответственно, 51,7 % и 66,7 %).

Среди личностных особенностей у студентов с наличием критерия безнадежности по шкале Бека отмечены статистически значимые различия: между нормативным уровнем (58,5 %), уровнем выше среднего (29,4 %; $p = 0,019$) и низким уровнем (11,8 %; $p = 0,000$) застремлённости; между нормативным уровнем (41,2 %; $p = 0,005$), уровнем выше нормы (41,2 %; $p = 0,005$) и низким уровнем (17,6 %) педантичности; между циклотимностью в виде неустойчивого настроения (47,1 %; $p = 0,000$), колебаний настроения выше нормы (35,3 %; $p = 0,033$) и несколько неустойчивого настроения (17,6 %; $p = 0,000$) и между нормативным (70,6 %; $p = 0,000$) и низким уровнем (11,8 %) демонстративности; между нормативным (52,9 %), высоким (35,3 %; $p = 0,003$) и избыточно высоким уровнем (11,8 %; $p = 0,000$) возбудимости; между дистимией в виде попы-

Таблица 1

Степень выраженности тревоги по шкале Спилберга – Ханина (реактивная и личностная тревога) в зависимости от личностных особенностей студентов

Table 1

The severity of anxiety on the Spielberger – Khanin scale (reactive and personal anxiety) depending on the personality traits of students

Черты личности	Шкала Спилберга – Ханина, реактивная тревога				Шкала Спилберга – Ханина, личностная тревога			
	Умеренная тревога (n = 35)		Выраженная тревога (n = 20)		Умеренная тревога (n = 32)		Выраженная тревога (n = 28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипертимность								
низкий уровень	2	5,7	3	1,5	1	3,1	4	14,3
нормативный уровень	7	20	3	1,5	5	15,6	7	25
высокий уровень	17	48,6	7	46,7	15	46,9	11	39,3
выраженная акцентуация	9	25,7	7	46,7	11	34,4	6	21,4
Застраваемость								
низкий уровень	–	–	2	10	–	–	2	7,1
нормативный уровень	25	71,4	13	65	25	78,1	18	64,3
уровень выше среднего	10	28,6	4	20	7	21,9	7	25
выраженный уровень	–	–	1	5	–	–	1	3,6
Эмотивность								
низкий уровень	1	2,9	–	–	2	6,3	–	–
нормативный уровень	19	54,3	13	65	21	65,6	16	57,1
избыточно высокий уровень	15	42,9	7	35	9	28,1	12	42,9
Педантичность								
низкий уровень	3	8,6	1	5	4	12,5	1	3,6
нормативный уровень	21	60 $p = 0,037$	6	30	19	59,4	12	42,9
уровень выше нормы	10	28,6	12	60 $p = 0,028$	8	25	14	50
выраженный уровень	1	2,9	1	5	1	3,1	1	3,6
Тревожность								
низкий уровень	2	5,7	–	–	3	9,4	–	–
нормативный уровень	23	65,7	12	60	18	56,3	18	64,3
уровень выше нормы	10	28,6	8	40	11	34,4	10	35,7
Циклотимность								
колебания настроения выше нормы	17	48,6	5	25	17	53,1	11	39,3
несколько неустойчивое настроение	5	14,3	9	45 $p = 0,015$	5	15,6	7	25
неустойчивое настроение	13	37,1	6	30	10	31,3	10	35,7
Демонстративность								
низкий уровень	2	5,7	1	5	1	3,1	2	7,1
нормативный уровень	13	37,1	9	45	15	46,9	12	42,9
выше нормы	18	51,4	9	45	14	43,4	13	46,4
высокий уровень	2	5,8	1	5	2	6,3	1	3,6
Возбудимость								
низкий уровень	4	11,4	–	–	3	9,4	–	–
нормативный уровень	16	45,7	10	28,6	19	59,4	13	46,4
высокий уровень	14	40	6	17,1	9	28,1	11	39,3
избыточно высокий уровень	1	2,9	4	20 $p = 0,041$	1	3,1	4	14,3
Дистимия								
нормативный уровень	9	25,7	2	10	10	31,3 $p = 0,052$	3	10,7
пессимизм и драматизация	16	45,7	7	35	14	4,4	12	42,9
попытка отрицать трудности	10	28,6	11	31,4	8	25	13	46,4 $p = 0,001$
Экзальтированность								
низкий уровень	12	34,3	3	15	14	43,4	6	21,4
средний уровень	11	31,4	9	45	9	28,1	11	39,3
высокий уровень	12	34,3	8	40	9	28,1	11	39,3
Интроверсия								
низкий уровень	5	14,3	2	10	5	15,6 $p = 0,052$	2	7,1
интровертное направление личности	24	68,6	15	75	24	75	23	82,1
черты интроверсии	3	8,6	3	15	3	9,4	3	10,7

Таблица 2

Степень выраженности тревоги по шкале Шихана и критерий безнадежности в зависимости от личностных особенностей студентов

Table 2

The severity of anxiety on the Sheehan scale and the criterion of hopelessness, depending on the personality traits of students

Черты личности	Шкала Шихана				Шкала Бека				Итого (n = 17)			
	Выраженная тревога (n = 29)		Тяжёлое расстройство (n = 3)		Лёгкая безнадежность (n = 10)		Умеренная безнадежность (n = 6)				Тяжёлая безнадежность (n = 1)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипертимность												
низкий уровень	4	13,8	–	–	–	–	4	66,7	–	–	4	23,5
нормативный уровень	7	24,1	–	–	2	20	1	16,7	1	100	4	23,5
высокий уровень	11	37,9	2	66,7	5	50	–	–	–	–	5	29,4
выраженная акцентуация	7	24,1	1	33,3	3	30	1	16,7	–	–	4	23,5
Застраиваемость												
низкий уровень	1	3,5	1	33,3 <i>p = 0,052</i>	2	20	–	–	–	–	2	11,8 <i>p = 0,000</i>
нормативный уровень	17	58,6	1	33,3	5	50	4	66,7	1	100	10	58,8
уровень выше среднего	10	34,4	1	33,3	3	30	2	33,3	–	–	5	29,4 <i>p = 0,019</i>
выраженный уровень	1	3,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Эмотивность												
низкий уровень	1	3,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
нормативный уровень	15	51,7	1	33,3	5	50	4	66,7	–	–	9	52,9
избыточно высокий уровень	13	44,8	2	66,7	5	50	2	33,3	1	100	8	47,1
Педантичность												
низкий уровень	3	10,4	–	–	1	10	1	16,7 <i>p = 0,049</i>	1	100	3	17,6 <i>p = 0,005</i>
нормативный уровень	13	44,8	1	33,3	5	50	2	33,3	–	–	7	41,2
уровень выше нормы	13	44,8	2	66,7	4	40	2	33,3	1	100	7	41,2
Тревожность												
низкий уровень	2	6,9	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
нормативный уровень	16	55,2	1	33,3	4	40	4	66,7	–	–	8	47,1
уровень выше нормы	11	37,9	2	66,7	7	70	2	33,3	1	100	10	58,8
Циклотимность												
колебания настроения выше нормы	12	41,3	1	33,3	4	40	2	33,3	–	–	6	35,3 <i>p = 0,033</i>
несколько неустойчивое настроение	2	6,9	1	33,3	1	10	2	33,3	–	–	3	17,6 <i>p = 0,001</i>
неустойчивое настроение	14	48,3	1	33,3	5	50	2	33,3	1	100	8	47,1
крайне неустойчивое настроение	1	3,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Демонстративность												
низкий уровень	3	10,4	–	–	1	10	–	–	1	100	2	11,8
нормативный уровень	13	44,8	2	66,7	6	60	6	100	–	–	12	70,6 <i>p = 0,000</i>
демонстративность выше нормы	12	41,3	1	33,3	3	30	–	–	–	–	–	–
высокий уровень	1	3,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Таблица 2 (Продолжение)

Table 2 (Continued)

Черты личности	Шкала Шихана				Шкала Бека							
	Выраженная тревога (n = 29)		Тяжёлое расстройство (n = 3)		Лёгкая безнадежность (n = 10)		Умеренная безнадежность (n = 6)		Тяжёлая безнадежность (n = 1)		Итого (n = 17)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Возбудимость												
низкий уровень	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
нормативный уровень	11	37,9	2	66,7	4	40	4	66,7	1	100	9	52,9
высокий уровень	15	51,8	–	–	4	40	2	33,3	–	–	6	35,3
избыточно высокий уровень	3	10,3	1	33,3	2	20	–	–	–	–	2	11,8
												$p = 0,003$
												$p = 0,000$
Дистимия												
нормативный уровень	4	13,8	1	33,3	2	20	1	16,7	–	–	3	17,6
пессимизм и драматизация	11	37,9	–	–	3	30	1	16,7	1	100	5	29,4
попытка отрицать трудности	14	48,3	2	66,7	5	50	4	66,7	–	–	9	52,9
												$p = 0,049$
												$p = 0,009$
Экзальтированность												
низкий уровень	8	27,6	–	–	2	20	2	33,3	–	–	4	23,5
средний уровень	11	37,9	2	66,7	5	50	2	33,3	–	–	7	41,2
высокий уровень	10	34,5	1	33,3	4	40	2	33,3	–	–	6	35,3
												$p = 0,039$
												$p = 0,039$
Интроверсия												
низкий уровень	5	17,2	–	–	1	10	–	–	1	100	2	11,8
интровертное направление личности	22	75,9	3	100	8	80	6	100	–	–	14	82,4
черты интроверсии	2	6,9	–	–	2	20	–	–	–	–	2	11,8
												$p = 0,005$
												$p = 0,000$
												$p = 0,000$

ток отрицать трудности (52,9 %), нормативным уровнем (17,6 %; $p = 0,001$) и пессимизмом и драматизацией (29,4 %; $p = 0,009$); между средним (41,2 %; $p = 0,039$) и низким (23,5 %) уровнем экзальтированности; между интровертным направлением личности (82,4 %), низким уровнем и чертами интроверсии (11,8 %; $p = 0,000$). К личностным особенностям исследуемого с выявленной тяжелой безнадежностью по шкале Бека отнесены: нормативный уровень гипертимности, застреваемости, возбудимости и дистимии, избыточно высокий уровень эмотивности, низкий уровень педантичности, демонстративности, интроверсии, высокий уровень тревожности, циклотимность в виде неустойчивого настроения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования среди студентов 3-го курса лечебного факультета Иркутского государственного медицинского университета выявлена высокая частота тревожности: по шкале Спилбергера – Ханина умеренная и выраженная ситуативная тревога – у 90,2 %, умеренная и выраженная личностная тревога – у 98,4 %; по шкале Шихана клинически выраженная тревога и тяжёлое тревожное расстройство – у 52,4 %. К личностным особенностям студентов с наличием

тревожности отнесены гипертимность (низкий и нормативный уровень), педантичность (низкий, нормативный уровень и уровень выше нормы), возбудимость (нормативный уровень), дистимия (пессимизм и драматизация), циклотимия в виде неустойчивого настроения, низкий уровень интроверсии и экзальтированности.

По шкале Бека безнадежность у студентов медицинского вуза выявлялась в 27,9 % случаях, в том числе лёгкая – в 16,4 %, умеренная – в 9,8 %, тяжёлая – в 1,6 %. Отсутствие безнадежности (72,1 %) встречалось статистически значимо чаще по сравнению с лёгкой, умеренной и тяжёлой безнадежностью ($p = 0,000$). Статистически значимо чаще критерий безнадежности выявлялся у студентов с выраженной ситуативной и личностной тревогой в сравнении с умеренно выраженной тревогой по шкале Спилбергера – Ханина (соответственно, 50 % и 39,3 %; $p = 0,009$); по шкале Шихана выраженная тревога и тяжёлое тревожное расстройство выявлялись, соответственно, в 51,7 % и 66,7 % случаев без статистически значимой разницы.

К личностным особенностям студентов с критерием безнадежности отнесены застреваемость, педантичность (нормативный уровень и уровень выше среднего); циклотимность в виде неустойчивого настроения,

демонстративность, возбудимость (нормативный уровень), дистимия в виде попыток отрицать трудности, экзальтированность (средний уровень); интровертное направление личности.

Важным в профилактике и коррекции суицидального поведения среди студентов медицинского вуза является определение факторов суицидального риска, в том числе наличие тревожных и депрессивных расстройств, а также личностных особенностей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деревянных Е.В., Балашова Н.А., Яскевич Р.А., Москаленко О.Л. Частота и выраженность тревожно-депрессивных нарушений у студентов медицинского ВУЗа. *В мире научных открытий*. 2017; 9(1): 10-28. doi: 10.12731/wsd-2017-1-10-28
2. Руженкова В.В., Руженков В.А., Шкилева И.Ю., Шелякина Е.В., Сидякина Я.В., Науменко Н.М. Влияние учебного стресса на проявление тревожных и тревожно-фобических расстройств у студентов-медиков 1 курса. *Научные ведомости БелГУ. Серия Медицина. Фармация*. 2018; 41(2): 305-316. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-305-316
3. Colbert-Getz JM, Fleishman C, Jung J, Shilkofski N. How do gender and anxiety affect students' self-assessment and actual performance on a high stakes clinical skills examination? *Acad Med*. 2013; 88(1):44-48. doi: 10.1097/ACM.0b013e318276bcc4
4. Mayer FB, Santos IS, Silveira PSP, de Souza ARND, Campos EP, et al. Factors associated to depression and anxiety in medical students: a multicenter study. *BMC Med Educ*. 2016; 16(1): 282. doi: 10.1186/s12909-016-0791-1
5. Hope V, Henderson M. Medical student depression, anxiety and distress outside North America: a systematic review. *Med Educ*. 2014; 48(10): 963-979. doi: 10.1111/medu.12512
6. Beck TA, Steer RA, Kovacs M, Garrison B. Hopelessness and eventual suicide: A 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *Am J Psychiatry*. 1985; 142(5): 559-563. doi: 10.1176/ajp.142.5.559
7. Maniou M, Klisiaris C, Zyga S, Tsikritsakis G, Anathreptaki K, Togas C, et al. Anxiety and suicidality risk in primary care in general population. *Am Res J Nurs*. 2017; 3(1). doi: 10.21694/2379-2922.17007
8. Enns MW, Cox BJ, Inayatulla M. Personality predictors of outcome for adolescents hospitalized for suicidal ideation. *J Am Acad Child Psy*. 2003; 42(6): 720-727. doi: 10.1097/01.CHI.0000046847.56865.B0
9. Babarakhimova SB, Abdullaeva VK, Sultonova KB, Abbasova DS. Role of psychological research of suicidal behavior in adolescents. *Sciences of Europe*. 2019; 2(36): 52-55.
10. Сыроквашина К.В., Дозорцева Е.Г. Психологические факторы риска суицидального поведения у подростков. *Консультативная психология и психотерапия*. 2016; 24(3): 8-24. doi: 10.17759/cpp.2016240302
11. Романенко А.А., Саенко Д.М., Разуваева Т.Н. Тревожность как фактор возникновения суицидального риска у подростков. *Коллекция гуманитарных исследований*. 2018; 2(11): 59-65.
12. Slavin SJ, Chibnall JT. Finding the why, changing the how: improving the mental health of medical students, residents, and physicians. *Acad Med*. 2016; 91(9): 1194-1196. doi: 10.1097/ACM.0000000000001226
13. Любов Е.Б. Клинико-социальное бремя близких жертвы суицида: если бы... *Суицидология*. 2017; 8(4): 56-76.
14. Морозова И.С., Борисенко Ю.В., Евсеенкова Е.В. Современное состояние исследований риска суицидального поведения личности. *Общество: социология, психология, педагогика*. 2019; (10): 83-91. doi: 10.24158/spp.2019.10.11

15. Батаршев А.В. *Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике*. СПб.: Речь; 2005.

16. Вигдорчик М.И. *Психодинамический подход к проблеме акцентуаций*. Кемерово; 1995.

17. Леонгард К. *Акцентуированные личности*. Ростов-на-Дону: Феникс; 2000.

18. Белобрыкина О.А., Солоницына М.А. Диагностическая информативность методики «Шкала безнадежности» А.Т. Бека: проблемы практического применения. *PEM: Psychology. Educology. Medicine*. 2019; (1): 34-61.

REFERENCES

1. Derevyannykh EV, Balashova NA, Yaskevich RA, Moskalenko OL. The frequency and severity of anxiety-depressive disorders in medical students. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2017; 9(1): 10-28. doi: 10.12731/wsd-2017-1-10-28. (In Russ.)
2. Ruzhenkova VV, Ruzhenkov VA, Shkileva IYu, Shelyakina EV, Sidyakina YaV, Naumenko NM. The influence of educational stress on the manifestation of anxiety and anxiety-phobic disorders in 1st year medical students. *Archive of the Issue (Challenges in Modern Medicine)*. 2018; 41(2): 305-316. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-305-316. (In Russ.)
3. Colbert-Getz JM, Fleishman C, Jung J, Shilkofski N. How do gender and anxiety affect students' self-assessment and actual performance on a high stakes clinical skills examination? *Acad Med*. 2013; 88(1):44-48. doi: 10.1097/ACM.0b013e318276bcc4
4. Mayer FB, Santos IS, Silveira PSP, de Souza ARND, Campos EP, et al. Factors associated to depression and anxiety in medical students: a multicenter study. *BMC Med Educ*. 2016; 16(1): 282. doi: 10.1186/s12909-016-0791-1
5. Hope V, Henderson M. Medical student depression, anxiety and distress outside North America: a systematic review. *Med Educ*. 2014; 48(10): 963-979. doi: 10.1111/medu.12512
6. Beck TA, Steer RA, Kovacs M, Garrison B. Hopelessness and eventual suicide: A 10-year prospective study of patients hospitalized with suicidal ideation. *Am J Psychiatry*. 1985; 142(5): 559-563. doi: 10.1176/ajp.142.5.559
7. Maniou M, Klisiaris C, Zyga S, Tsikritsakis G, Anathreptaki K, Togas C, et al. Anxiety and suicidality risk in primary care in general population. *Am Res J Nurs*. 2017; 3(1). doi: 10.21694/2379-2922.17007
8. Enns MW, Cox BJ, Inayatulla M. Personality predictors of outcome for adolescents hospitalized for suicidal ideation. *J Am Acad Child Psy*. 2003; 42(6): 720-727. doi: 10.1097/01.CHI.0000046847.56865.B0
9. Babarakhimova SB, Abdullaeva VK, Sultonova KB, Abbasova DS. Role of psychological research of suicidal behavior in adolescents. *Sciences of Europe*. 2019; 2(36): 52-55.
10. Syrokvashina KV, Dozortseva EG. Psychological risk factors for suicidal behavior in adolescents. *Counseling Psychology and Psychotherapy* 2016; 24(3): 8-24. doi: 10.17759/cpp.2016240302. (In Russ.)
11. Romanenko AA, Saenko DM, Razuvaeva TN. Anxiety as a factor in the occurrence of suicidal risk in adolescents. *Kollekciya gumanitarnykh issledovanij. Electronic scientific journal*. 2018; 2(11): 59-65. (In Russ.)
12. Slavin SJ, Chibnall JT. Finding the why, changing the how: improving the mental health of medical students, residents, and physicians. *Acad Med*. 2016; 91(9): 1194-1196. doi: 10.1097/ACM.0000000000001226
13. Lyubov EB. Clinical and social burden of relatives of suicide victim: What if... *Suicidology*. 2017; 8(4): 56-76. (In Russ.)
14. Morozova IS, Borisenko YuV, Evseenkova EV. The current state of research on the risk of suicidal behavior of the individual. *Society: Sociology, Psychology, Pedagogics*. 2019; (10): 83-91. doi: 10.24158/spp.2019.10.11. (In Russ.)
15. Batarshhev AV. *Basic psychological properties and self-determination of personality: A practical guide to psychological diagnostics*. Saint Petersburg: Rech; 2005. (In Russ.)

16. Vigdorichik MI. *Psychodynamic approach to the problem of accentuations*. Kemerovo; 1995. (In Russ.)

17. Leonhard K. *Accentuated personality*. Rostov-on-Don: Feniks; 2000. (In Russ.)

18. Belobrykina OA, Solonitsyna MA. Diagnostic informative value of the A.T. Beck "Scale of hopelessness": Problems of practical application. *PEM: Psychology. Educology. Medicine*. 2019; (1): 34-61. (In Russ.)

Сведения об авторах

Иванова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и наркологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Злобина Ольга Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: o_zlobina70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1407-3003>

Information about the authors

Lyudmila A. Ivanova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Psychiatry and Narcology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: ivanova.l@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6322-5122>

Olga Y. Zlobina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Forensic Medicine, Irkutsk State Medical University, e-mail: o_zlobina70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1407-3003>

Статья получена: 12.12.2020. Статья принята: 18.02.2021. Статья опубликована: 26.02.2021.

Received: 12.12.2020. Accepted: 18.02.2021. Published: 26.02.2021.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

Астафьев Виктор Александрович (1949–2021)



В январе 2021 года на 73-м году жизни ушёл из жизни Астафьев Виктор Александрович – талантливый учёный-эпидемиолог, профессор, доктор медицинских наук.

Виктор Александрович родился 1 января 1949 г. в посёлке Огонёк Алах-Юньского района Якутской АССР. После окончания санитарно-гигиенического факультета Иркутского государственного медицинского института (1970–1976 гг.) по распределению он был направлен на должность главного санитарного врача в Жиганский район Якутской АССР, а в 1980 г. поступил на работу в Иркутский институт эпидемиологии и микробиологии (в настоящее время – отдел Научного центра ПЗРЧ), в котором проработал более 40 лет. Здесь он прошёл путь от младшего до ведущего научного сотрудника, защитил диссертации на соискание учёных степеней кандидата и доктора медицинских наук.

В.А. Астафьев был высококвалифицированным научным сотрудником, прекрасно ориентирующимся в проблемах классической эпидемиологии, в совершенстве владеющим современными методами эпидемиологического анализа. Основное направление его научной деятельности – антропогенное загрязнение окружающей среды как фактор риска развития инфекционных болезней, а также оценка бактериального и вирусного загрязнения поверхностных и подземных источников водоснабжения на территориях Сибирского и Дальневосточного федерального округов. Им разработан алгоритм выявления и оценки связи между вирусным загрязнением водоисточников и заболеваемостью вирусными инфекциями, передающимися водным путём, который используется для своевременного проведения профилактических мер по предупреждению распространения этой группы инфекционной патологии на территории Иркутской области.

Кроме основной научной тематики лаборатории В.А. Астафьев принимал активное участие в выполнении хозяйственных работ, осуществляемых как на территории Иркутской области, так и за её пределами. При его непосредственном участии проведены уникальные экспедиционные исследования по комплексной эколого-эпидемиологической оценке водных экосистем Восточно-Сибирского региона. Наиболее крупные многолетние исследования были проведены им в Республике Саха (Якутия) при оценке качества вод одного из крупнейших водоёмов мира – реки Лены.

Более 20 лет Виктор Александрович отдал преподавательской деятельности, он являлся профессором кафедры эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования. Большинство эпидемиологов и бактериологов г. Иркутска и Иркутской области проходили своё усовершенствование или переподготовку под его руководством.

В.А. Астафьев являлся автором около 150 научных работ, в том числе четырёх монографий, семи пособий для врачей-эпидемиологов и десяти учебно-методических пособий для студентов медицинского университета и курсантов ИГМАПО. Он – автор одного патента и четырёх баз данных. Под его руководством выполнены и защищены три диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Научные достижения В.А. Астафьева и методическая помощь органам здравоохранения неоднократно отмечались наградами различного уровня: знак «Отличник санэпидслужбы Российской Федерации», благодарность мэра г. Иркутска, Почётные грамоты Губернатора Иркутской области и СО РАН, премия ВСНЦ СО РАМН и компании «Dina – International», почётное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» и другие награды.

Понятно, что человек оценивается не только своей профессиональной деятельностью. В связи с этим следует отметить и другую значимую сторону творческой личности ушедшего от нас человека. Виктор Александрович был порядочен до щепетильности, от него никогда не исходило не только агрессии, но и простой недоброжелательности. Более того он постоянно излучал доброту, жизнерадостность и поддерживал любого, кто нуждался в этом. Это была удивительно светлая личность. Всё это и являлось его внутренним стержнем и тянуло к нему всех, кто с ним соприкасался.

Завершить представление этой незаурядной личности следует стихотворением-танка выдающегося японского поэта средневековья Ки-но Цураюки на смерть своего друга, которое без сомнения весьма созвучно с личностью ушедшего от нас друга и соратника:

*Что со мною самим
Будет завтра – не знаю.
Но, пока не стемнело,
Сегодня, – о нём об одном
Буду полон я скорби.*

Добрая память о Викторе Александровиче навсегда останется в памяти и сердцах его близких, друзей и коллег!

