

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 16, № 5 (95) Сентябрь-Октябрь 2021 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин (Казань); чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логугова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя,
типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
Н.Р. Галимова

Дата выхода: 29.10.2021
Формат 60×84¹/₈
Условных печатных листов – 10,35
Заказ № 80
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 16, Number 5 (95), September-October, 2021

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova; Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chereshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences
Art Editor N.I. Rovneyko
Russian editing N.A. Bragina
English editing N.R. Galimova
<http://mvb-bsmu.ru/>

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- | | |
|---|---|
| <p>Е.В. Федотова, С.М. Дыньков, В.В. Невцетаев
ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19</p> | <p>E.V. Fedotova, S.M. Dynkov, V.V. Netsvetaev
FEATURES OF THE LESION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19</p> |
| 5 | |
| <p>В.Н. Дубровин, А.В. Табаков, Р.Р. Шакиров, А.В. Егосин, О.В. Михайловский, Г.М. Хасанова
ПРИМЕНЕНИЕ ТУЛИЕВОГО ВОЛОКОННОГО ЛАЗЕРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КАМНЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ</p> | <p>V.N. Dubrovin, A.V. Tabakov, R.R. Shakirov, A.V. Egoshin, O.V. Mikhailovsky, G.M. Khasanova
APPLICATION OF THULIUM FIBER LASER IN TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA AND BLADDER STONES</p> |
| 9 | 9 |
| <p>А.А. Ибатуллин, Р.Р. Эйбов, Э.М. Аминова, А.Ф. Иткулов, А.Р. Кашапова, А.А. Бакиров
КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С КИШЕЧНОЙ СТОМОЙ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ ПАРАСТОМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ</p> | <p>A.A. Ibatullin, R.R. Eybov, E.M. Aminova, A.F. Itkulov, A.R. Khashapova, A.A. Bakirov
QUALITY OF LIFE FOR PATIENTS WITH INTESTINAL STOMA AFTER PARASTOMAL HERNIA REPAIR</p> |
| 13 | 13 |
| <p>Ю.И. Кухарская, П.Л. Володин, Е.В. Иванова
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ОКТ-АНГИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ</p> | <p>Iu.I. Kukharskaya, P.L. Volodin, E.V. Ivanova
DETERMINATION THE SIGNIFICANCE OF OCT-ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MACULAR EDEMA DUE TO THE BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION</p> |
| 16 | 16 |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- | | |
|--|--|
| <p>А.А. Низамова, Э.Х. Галияхметова, Н.В. Кудашкина, С.Р. Хасанова, Т.В. Булгаков, Э.Р. Хакимова
ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ПРИ АНАЛИЗЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM</p> | <p>A.A. Nizamova, E.Kh. Galiakhmetova, N.V. Kudashkina, S.R. Khasanova, T.V. Bulgakov, E.R. Khakimova
HIGH-PERFORMANCE THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF TRITERPENE SAPONINS GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM</p> |
| 21 | 21 |
| <p>А.А. Синеговец, А.И. Бондаренко, Н.А. Кузьмичева, И.П. Воронкова, И.В. Михайлова
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В CALENDULA OFFICINALIS L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ</p> | <p>A.A. Sinegovets, A. I. Bondarenko, N.A. Kuzmicheva, I.P. Voronkova, I.V. Mikhailova
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF CALENDULA OFFICINALIS L., GROWING ON THE TERRITORY OF THE ORENBURG REGION</p> |
| 26 | 26 |
| <p>И.И. Мусин, А.Г. Ящук, А.Р. Молоканова, П.А. Берг
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ СЕТЧАТОГО ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО ПРОТЕЗА И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ</p> | <p>I.I. Musin, A.G. Yashchuk, A.R. Molokanova, P.A. Berg
EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF A COMBINATION OF MESH POLYPROPYLENE PROSTHESIS AND MESENCHYMAL STEM CELLS FOR THE TREATMENT OF GENITAL PROLAPSE</p> |
| 29 | 29 |
| <p>Л.А. Мусина, С.С. Байгильдин, О.В. Дюдьбин, И.Ф. Мусин
ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ – ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РЕТИНИТА</p> | <p>L.A. Musina, S.S. Baigildin, O.V. Dyudbin, I.F. Musin
ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF THE WAG/RIJ LINE RATS RETINA-EXPERIMENTAL MODEL OF RETINITIS</p> |
| 32 | 32 |

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|---|--|
| <p>Л.А. Галиуллина, О.Л. Молчанов, А.Г. Денисов, Д.Г. Ситдикова
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ – ЖИТЕЛЬНИЦ КРАЙНЕГО СЕВЕРА</p> | <p>L.A. Galiullina, O.L. Molchanov, A.G. Denisov, D.G. Sitdikova
MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PREGNANT WOMEN OF THE FAR NORTH</p> |
| 36 | 36 |
| <p>А.А. Ямалов, Е.С. Волкова
ДВИГАТЕЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ИНВАЛИДОВ ПО ЗРЕНИЮ СО СКОЛИОЗОМ I-II СТЕПЕНИ</p> | <p>A.A. Yamalov, E.S. Volkova
MOTOR REHABILITATION OF VISUALLY IMPAIRED CHILDREN WITH I-II DEGREE SCOLIOSIS</p> |
| 41 | 41 |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|---|--|
| <p>С.Р. Казанцева, Л.Ш. Назарова, С.С. Жуков, В.А. Малиевский, Т.В. Викторова
РОЛЬ ВАРИАНТОВ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ</p> | <p>S.R. Kazantseva, L.Sh. Nazarova, S.S. Zhukov, V.A. Malievsky, T.V. Viktorova
THE ROLE OF VARIANTS OF GENETIC POLYMORPHISMS IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF METHOTREXATE THERAPY IN JUVENILE ARTHRITIS</p> |
| 45 | 45 |
| <p>А.В. Бочаров, Е.Д. Карташова, Л.В. Попов, А.К. Митсiev, М.Д. Лагуев
НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА ПРЕДСЕРДИЙ</p> | <p>A.V. Bocharov, E.D. Kartashova, L.V. Popov, A.K. Mitsiev, M.D. Lagkuev
NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ATRIAL INFARCTION</p> |
| 48 | 48 |

Э.М. Юнусова, Б.А. Бакиров, Т.Р. Мухамадеев ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	52	E.M. Yunusova, B.A. Bakirov, T.R. Mukhamadeev OPHTHALMIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES
Э.А. Берг, А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Ю.Н. Фаткуллина ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ	57	E.A. Berg, A.G. Yashchuk, I.I. Musin, JU.N. Fatkullina PLACENTA ACCRETA SPECTRUM. MODERN APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT
А.К. Ратникова, В.Б. Гриневич, К.В. Козлов, Ю.А. Кравчук, М.М. Арапханова, В.А. Кашченко, В.А. Ратников НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19: РОЛЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	63	A.K. Ratnikova, V.B. Grinevich, K.V. Kozlov, Yu.A. Kravchuk, M.M. Araphanova, V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19: THE ROLE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE
В.Б. Гриневич, А.К. Ратникова, В.А. Кашченко, В.А. Ратников КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ	76	V.B. Grinevich, A.K. Ratnikova, V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov CLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19, GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»	87	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.34:616.9

© Е.В. Федотова, С.М. Дыньков, В.В. Нецветаев, 2021

Е.В. Федотова^{1,2}, С.М. Дыньков², В.В. Нецветаев¹

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

¹ГБУЗ Архангельской области «Северодвинская ГКБ №2», г. Северодвинск

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Архангельск

Цель исследования: улучшение качества оказания помощи пациентам при новой коронавирусной инфекции (CV-19). Основная задача исследования – изучение особенностей поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при CV-19.

Материал и методы: 237 пациентов с CV-19 и поражением ЖКТ. Средний возраст больных составил 67,6±15,0 года, Me=70,5; Q₂₅₋₇₅=60,0–80,0, мужчин было – 61,1%, женщины – 38,9%. Летальность составила 46,3% и зависела от возраста пациентов (возраст $t=0,3$; $p=0,003$). Математическая обработка результатов выполнена с использованием пакета прикладных статистических программ STATA12.1. Использованы статистические понятия: среднее значение, стандартное отклонение, медианы (Me), соответствующие 10-му и 90-му перцентилем (P10-P90), критерий χ^2 Пирсона, t -критерий для несвязанных групп. Критерий статистической значимости вероятность случайной ошибки составил менее 5% ($P<0,05$).

Результаты. У пациентов с CV-19 в 70,0% случаев поражается дистальный отдел пищеварительного тракта от купола слепой кишки до прямой кишки. Основными клиническими проявлениями поражения ЖКТ являются кровотечения – 87,5%, при этом не выявлено грубых нарушений в коагулограмме. Средний возраст пациентов при поражении верхних отделов (в. о.) 68,1±15,4, Me=71,5; Q₂₅₋₇₅ = 61,5 – 81,0, нижних отделов (н.о.): 66,6±14,5, Me=68,0; Q₂₅₋₇₅ =69,5 – 79,0. В гендерном плане преобладают мужчины в в.о. – 72,2%, в н.о. женщины - 61,1%. Летальность при поражении в.о. – 56,9%, н.о. – 25,0%.

Выводы. Вопросы о поражении органов пищеварения при CV-19 остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, желудочно-кишечные кровотечения, летальность.

E. V. Fedotova, S.M. Dynkov, V.V. Netsvetaev

FEATURES OF THE LESION OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN PATIENTS WITH THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

The aim of this study is to improve the quality of care for patients with new coronavirus infection (CV-19). The main objective of the study is to study the characteristics of lesions of the gastrointestinal tract (g.t.) in CV-19.

Materials and methods: 237 patients with CV-19 and gastrointestinal involvement were examined. Average age was 67.6±15.0, Me = 70.5; Q₂₅₋₇₅ = 60.0-80.0, men - 61.1%, women - 38.9%. Mortality was 46.3% and depended on the age of the patients (age $r=0.3$; $p = 0.003$). Mathematical processing of the results was performed using the STATA12.1 package of applied statistical programs. Statistical concepts were used: «mean value», «standard deviation», medians (Me) corresponding to the 10th and 90th percentiles (P10-P90), Pearson's χ^2 criterion, t -criterion for unrelated groups. Statistical significance criterion the probability of a random error is less than 5% ($P<0.05$).

Results. In patients with CV-19, in 70.0% of cases, the distal section from the dome of the cecum to the rectum is affected. The main clinical manifestations of gastrointestinal lesions are bleeding - 87.5%, while no gross abnormalities in the coagulogram were revealed. The average age of patients with lesions of the upper sections (u.s.) 68.1±15.4 Me = 71.5; Q₂₅₋₇₅ = 61.5 – 81.0, lower sections (l.s.): 66.6±14.5, Me = 68.0; Q₂₅₋₇₅ = 69.5-79.0. In terms of gender, men predominate in the void-72.2%, in the women - 61.1%. Mortality in case of u.s. lesion. - 56.9%, l.s. - 25.0%.

Conclusions. Questions about the damage to the digestive system in CV-19 remain poorly understood and require further research.

Key words: new coronavirus infection, gastrointestinal bleeding, mortality.

Новый штамм коронавируса был идентифицирован в декабре 2019 года и оказался причиной тяжелого респираторного заболевания людей, получившего название коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), которая быстро распространилась по всему миру и к марту 2020 года была признана пандемией [1-3,5,6]. К ноябрю 2021 года в мире зарегистрировано 247 906 110 случаев, 5 021 598 погибших и 222 875 577 выздоровевших.

За 2020 год в Архангельской области зарегистрировано 43679 случаев новой коронавирусной инфекции (CV-19), показатель заболеваемости составил 3998,4 случая на 100 тысяч населения области и превысил средне-

федеральное значение аналогичного показателя на 85,7%. В мае 2021 года заболеваемость CV-19 в Архангельской области была выше, чем в РФ, на 78%.

Заболеваемость CV-19 на территории региона в первой половине 2020 года характеризовалась подъемом с 18-й календарной недели и достигала максимального недельного показателя (84,4 на 100 тысяч населения области) на 22-й календарной неделе. Столь стремительный подъем кривой заболеваемости был обусловлен интенсивным ростом случаев CV-19 среди жителей г. Северодвинска: средний темп прироста в Северодвинске с 18-й по 20-ю неделю 2020 года колебался от +15,2%

до +32,1% в сутки. Таким образом, именно заболеваемость среди жителей г. Северодвинска обеспечила развитие «первой волны» CV-19 на территории региона. Первые пациенты с CV-19 стали поступать в инфекционное отделение ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница №2 СМП» г. Северодвинска (ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП») с мая 2021 года. В тот момент коечный фонд больницы составлял 275 коек, из них инфекционных – 22. С 5 июня 2020 года больница была перепрофилирована в стационар, оказывающий помощь больным с COVID-19, коечный фонд был увеличен до 421 коек.

Несмотря на неоднородность эпидемической ситуации в мире, почти все страны пострадали от пандемии CV-19. Врачи столкнулись с малоизученной патологией, поражающей преимущественно легкие. Вопросы, касающиеся особенностей поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при данной патологии и связь с тяжестью поражения лёгких, изучены недостаточно. Все это свидетельствует о необходимости продолжения исследований поражений органов пищеварения, развивающихся при CV-19 и их влияния на течение и прогноз заболевания [5,6].

Материал и методы

Предмет исследования: пищевод, желудок, толстая кишка у пациентов с новой коронавирусной инфекцией CV-19.

Объект исследования: пациенты ГБУЗ АО «СГКБ №2 СМП» с CV-19, имеющие поражение желудочно-кишечного тракта.

Дизайн исследования: аналитическое, эпидемиологическое, поперечное исследование.

Критерии формирования выборки: пациенты, болеющие CV-19 с развывшимся на этом фоне поражением желудочно-кишечного тракта.

Критерии исключения: пациенты с инфекционными колитами, с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, онкопатологией ЖКТ, а также пациенты, не болеющие CV-19.

Ретроспективно проанализированы 3716 историй болезни пациентов с CV-19, пролеченных с 1 мая 2020 по 1 января 2021 г. Выявлено 237 случаев новой коронавирусной инфекции CV-19 с поражением ЖКТ. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ STATA12.1. При анализе использованы общеизвестные и широко применяющиеся в научных исследованиях статистические понятия: среднее значение, стандартное отклонение, медианы (Me), соответствующие 10- и

90-му процентилям (P10-P90). Средние величины указывались с величиной сигмального отклонения ($M \pm \sigma$). Сравнение полученных данных в зависимости от их объема (прямые точные измерения, искусственные шкалы) осуществлялось при помощи критерия Стьюдента для независимых выборок. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($P < 0,05$).

Средний возраст пациентов составил $67,6 \pm 15,0$ года, $Me = 70,5$; $Q_{25-75} = 60,0-80,0$. Мужчин было – 61,1%, женщин – 38,9%. Летальность составила 46,3% и зависела от возраста пациентов (возраст $r = 0,3$; $p = 0,003$). Поражение ЖКТ оценивалось при проведении эндоскопической фиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС) и фиброколоноскопии (ФКС), выполненных на видеоэндоскопической системе экспертного класса фирмы «Олимпус» EVIS EXERA III. Компьютерная томография органов брюшной полости осуществлена на мультисрезовом КТ-сканере Toshiba Aquilion 16 с коллимацией - 1 мм, напряжением - 120 кВ. Время сканирования при 360 градусах составило 0,5 секунды без контрастного усиления в аксиальной плоскости.

Все пациенты были разделены на две группы по локализации патологического процесса: I группа – 72 пациента из 237 (30,4%) с поражением верхних отделов ЖКТ (пищевод, желудок, 12-перстная кишка), средний возраст $68,1 \pm 15,4$ года, $Me = 71,5$; $Q_{25-75} = 61,5-81,0$. Мужчин – 52 (72,2%), женщин – 20 (27,8%). Летальность в данной группе составила 56,9% (41 пациент). II группа – 165 (69,6%) пациентов с поражением дистального отдела желудочно-кишечного тракта, который определялся как участок кишечника, расположенный дистальнее связки Трейца [4]. Поскольку мы не можем на сегодняшний день визуализировать тонкую кишку методом интестиноскопии (капсульной или баллонной), в данную группу не вошли пациенты с поражением тонкой кишки. Средний возраст в данной группе – $66,6 \pm 14,5$ года, $Me = 68,0$; $Q_{25-75} = 59,5-79,0$. Мужчин – 14 (38,9%), женщин – 22 (61,1%). Летальность составила 25,0%.

Результаты и обсуждение

Во время проведения данного исследования выделена группа из 237 пациентов – 6,4% от всех пролеченных на тот период времени – с поражением желудочно-кишечного тракта. Эндоскопические (ЭФГДС, ФКС) и лучевые исследования (КТ) ЖКТ назначались в тех клинических случаях, когда была видна развёрнутая клиническая картина с симпто-

мом патологических выделений: рвота кровью, кофейной гущей, мелена, ректоррагии. Такие симптомы, как слабость, головокружение, гипотония, тахикардия, одышка, падение сатурации, гемоглобина, энцефалопатия, расценивались как тяжелое течение Ковид-19.

Пациенты с поражением ЖКТ при CV-19 относились к старшей возрастной группе ($p=0,000$), в гендерном плане преобладали мужчины, летальность от ЖКТ была обусловлена основной патологией CV-19 ($p=0,000$).

В I группе выделены три подгруппы: пациенты с поражением пищевода (Ia), желудка (Ib), 12-перстной кишки (Ic). Патологический процесс локализовался в 69 случаях в одном отделе, у двух пациентов в I группе одномоментно поражены пищевод и 12-перстная кишка, в одном случае выявлено тотальное поражение ЖКТ.

Подгруппа Ia – 19,0% всех случаев I группы характеризовалась в основном эрозивно-язвенными эзофагитами, в том числе и некрозом слизистой пищевода (90,3%). Кровотечения из варикознорасширенных вен пищевода, разрывов слизистой пищевода, распадающейся опухоли пищевода были единичными (9,7%). Средний возраст пациентов – $61,3 \pm 18,5$, $Me=65,5$; $Q_{25-75}=47,0-73,0$, мужчин – 78,6%, женщин – 21,4%, летальность в этой подгруппе составила 64,3% и зависела от возраста пациента ($r=0,7$; $p=0,01$). В начале работы ковидного госпиталя с мая 2020 до февраля 2021 года для поражения пищевода была характерна проксимальная локализация патологического процесса, что не встречалось в доковидный период работы. В настоящее время чаще наблюдается дистальное поражение пищевода. Основным отличием этих групп является изменение схем лечения новой коронавирусной инфекции Ковид-19, опубликованной в 10-й и последующих версиях временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», в которых в отличие от предшествующих изданий активно применяется фавипиравир – противовирусный препарат и отсутствуют сочетания гидроксихлоритина с азитромицином или меклохина с азитромицином. Также во всех версиях начиная с 10-ого издания отсутствует комбинированный препарат Калетра (лопинавир/ритонавир) и активно применяется сочетание противовирусных препаратов с иммунодепрессантами (Фавипиравир и Олокизумаб) [1,3]. В настоящий момент помощь больным оказывается на основании 13-й версии временных методических рекомендаций

«Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13». В нашей работе анализируются клинические случаи заболевания пациентов, пролеченных до вступления в силу 3-х версий временных методических рекомендаций начиная с 11-ой.

Наиболее часто патологические изменения выявлялись в желудке (65,0% случаев в I группе) и характеризовались эрозивно-язвенным процессом. Средний возраст больных $68,8 \pm 15,0$ года, $Me = 72,0$; $Q_{25-75} = 62,0-78,0$, мужчин 68,6%, женщин – 31,4%, летальность в этой подгруппе составила 56,7% и не зависит от возраста пациентов ($r = 0,2$; $p = 0,2$). Основными клиническими проявлениями явились кровотечения, подтвержденные при ФГДС – 87,5%. При стратификации по Форрест (F) патология выявлялась в виде состоявшегося кровотечения на фоне стабильного гемостаза без активных лечебных действий, FIIc, FIII – у 54,0% пациентов. Кровотечение в ходу отмечено у 31,7% (FIIa-7,9%, FIIb-23,8%), свершившийся, но нестабильный гемостаз у 14,3% пациентов (FIIa-4,8%, FIIb-9,5%). Эти случаи требовали лечебного или профилактического эндогемостаза. В качестве основного метода эндогемостаза использовалась аргоноплазменная коагуляция. В единичном эпизоде при кровотечении из распадающейся опухоли желудка применялась система Endocloc. В случае язвы желудка с развившимся кровотечением потребовалось оперативное лечение: лапаротомия, гастротомия, прошивание кровоточащего сосуда.

Подгруппу Ic составили пациенты с поражением 12-перстной кишки – 16,0%. Это самые старшие по возрасту пациенты из группы поражения верхних отделов ЖКТ – $73,9 \pm 10,8$, $Me = 75,0$; $Q_{25-75} = 67,0-81,0$. Среди них мужчин 76,9%, женщин – 23,1%. Самая высокая летальность составила 76,9%. Она не зависела от возраста пациента ($r = 0,05$; $p = 0,9$). Во всех случаях поражения были представлены эрозивно-язвенными дефектами слизистой и проявлялись кровотечениями, по Форрест ситуация аналогична кровотечениям из желудка.

В группе II средний возраст составил $66,6 \pm 14,5$ года, $Me = 68,0$; $Q_{25-75} = 69,5 - 79,0$. В гендерном плане преобладали женщины – 61,1%, летальность – 25,0%. В этой группе выделены три подгруппы: IIa, IIb, IIc.

Наибольшая подгруппа IIa – пациенты с кишечной формой CV-19, проявляющейся клиникой энтероколита и положительными ПЦР-тестами на CV-19. Средний возраст этих

пациентов составил $56,7 \pm 15,3$ года, $Me = 59,5$ года; $Q_{25-75} = 47,0-68,0$, В основном это пациенты средней степени тяжести (78,5%), без выраженного болевого синдрома (ВАШ 0-2 балла), находящиеся в сознании (ШКГ-15), с нормальными цифрами лейкоцитоза с тенденцией к лейкопении ($6,9 \pm 2,9 \times 10^9$, $Me = 5,9 \times 10^9$; $Q_{25-75} = 4,8-8,1 \times 10^9$), основной клинический симптом – частый жидкий стул от 2 до 10 раз в сутки. Изменений слизистой кишечника не выявлено, поражение лёгких по данным КТ 0-I ст.

Вторую подгруппу (IIb) составили пациенты с развитием поражения толстой кишки на фоне приёма антибиотиков с кластридиальными или а/б ассоциированными колитами. Возраст $60 \pm 12,3$ года, $Me = 59,5$ года; $Q_{25-75} = 47,0-68,0$. Клиника развивалась на 5-7-е сутки от начала антибиотикотерапии, характеризовалась тяжелым течением с постоянным абдоминальным болевым синдромом (ВАШ 4-5 баллов), сопровождающимся частым стулом с прожилками крови и ректальными кровотечениями, повышением лейкоцитов ($18,2 \times 10^9 \pm 11,2$, $Me = 17,8$; $Q_{25-75} = 10,7-21,3$). Объем поражения легочной ткани – 50-75%. При ФКС выявлялся отёк слизистой с характерными для кластридиальной инфекции изменениями. При этом в ряде случаев требовался эндогемостаз. При выполнении ФКС, несмотря на тяжелое течение колита, не было ни одного случая ятрогенного повреждения толстой кишки. При КТ органов брюшной полости (ОБП) выявлялся отёк стенки кишки, в тяжелых случаях на этом фоне развивались дилатационные разрывы толстой кишки, что описано в литературных источниках. В этих случаях была необходима активная хирургическая тактика – резекция и выведение колостомы или правосторонней гемиколэктомии.

Подгруппу IIc составили пациенты с мультифокальным атеросклерозом на фоне поражения непарных висцеральных артерий с развившимся ишемическим колитом (ИК) - 0,5% случаев, на фоне тромбоза нижней брыжеечной артерии. Пациенты поступали сразу с клиникой ишемии кишечника, но в семи случаях из десяти клиника ишемии толстой кишки развивалась на фоне лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с применением низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозе [1,3]. Средний возраст пациентов $74,1 \pm 9,4$ года, $Me = 73$; $Q_{25-75} = 62-83$. В клинической картине превалировал абдоминальный болевой синдром (ВАШ 8-10), пик боли совпадал с повышением лейкоцитов, болевой синдром имел рецидивирующее течение, сопровождался кровотечениями. Состояние больных средней и тяжелой сте-

пени тяжести. Лейкоциты: $15,6 \pm 10,3$, $Me = 10,4$; $Q_{25-75} = 9,6-23,4$. Поражение лёгких – 50-75%. По данным ФКС: отёк слизистой, сглаженность складок, изменение цвета слизистой толстой кишки, некроз слизистой. Поражение кишечника не являлось трансмуральным, локализовалось в сигмовидной и прямой кишке. По данным КТ ОБП выявлялись отёк и пузырьки газа в толще стенки толстой кишки. Перитонеальные симптомы были сомнительны. При диагностической лапароскопии изменений серозной оболочки не выявлено. В ряде случаев предпринимались попытки установить порт для динамической лапароскопии, однако это мешало применению пронпозиции в лечении пациентов. Компьютерная ангиография сосудов как метод диагностики патологии кишечника применялся ограниченно в связи с развитием острого почечного повреждения, возникшего на фоне CV-19. Ультразвуковая доплерография непарных висцеральных артерий не всегда была информативна в условиях пареза кишечника, вздутия живота, болевого синдрома. Показатели МНО, фибриногена при ишемическом колите у пациентов с CV-19 не имели существенных отличий от нормы, отмечалось повышение АЧТВ (табл. 1).

Таблица 1
Показатели коагулограммы у пациентов с ишемическими колитами и CV-19

Показатель	Норма	Ишемический колит при COVID-19
МНО	0,85-1,15	$1,5 \pm 0,9$, $Me = 1,2$; $Q_{25-75} = 1,1-1,5$
Фибриноген, г/л	2,0-4,0	$5,1 \pm 2,2$, $Me = 5,1$; $Q_{25-75} = 3,2-7,2$
АЧТВ, с	21-35	$42,2 \pm 11,6$, $Me = 44,5$; $Q_{25-75} = 33,6-51,0$

Оперативная активность, летальность и её причины у пациентов с ишемическими колитами на фоне CV-19 представлены в табл. 2.

Таблица 2
Характеристика ишемических колитов при CV-19.

Показатель	Ишемический колит при COVID-19
Возраст, лет	$74,1 \pm 9,4$, $Me = 73$; $Q_{25-75} = 62-83$
Оперативная активность, %	28,6
Послеоперационная летальность, %	50,0
Общая летальность, %	57,1
Зависимость летальности	Пневмония ($p = 0,009$); Острое почечное повреждение ($p = 0,05$)

Выводы

Новая коронавирусная инфекция CV-19 может сопровождаться поражением ЖКТ как проявлением самого CV-19, так и осложнением тяжелого течения заболевания. В нашем исследовании пациенты принадлежали преимущественно к старшей возрастной группе ($p = 0,000$). В группе пациентов с поражением начального отдела ЖКТ превалировали мужчины (72,2%), а дистального – женщины (61,1%). Летальность преимущественно обусловлена течением основной патологии CV-19

($p=0,000$), была выше в I группе больных, при этом начальные отделы ЖКТ в 3,3 раза поражались реже, чем дистальные.

Заключение

К настоящему времени клинические данные о поражении желудочно-кишечного

тракта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией малоизучены, что ставит весьма актуальным вопрос о необходимости продолжения исследований патологических состояний, развивающихся при COVID-19, и их влияния на течение и прогноз заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Федотова Елена Владимировна – врач-хирург ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница №2», к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: г. Северодвинск, пр. Морской, 45. E-mail: elena.liza2011@yandex.ru.

Дыньков Сергей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры хирургии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: dincov08@rambler.ru.

Нецветов Василий Владимирович – врач-хирург ГБУЗ АО «Северодвинская ГКБ №2». Адрес: г. Северодвинск, пр. Морской 45. E-mail: mr.netzveteff2012@ya.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3: Временные методические рекомендации. – М., 2020. – 63 с.
2. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2020. – Т. 30, №3. – С. 7-13.
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13: Временные методические рекомендации. – М., 2021. – 237 с.
4. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus / W. Liang [et al.] // Gut. – 2020. – Vol. 69, N 6. – P.1141–1143. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832>.
5. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study / L. Pan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2020. – Vol. 115, N 5. – P.766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
6. Prise en charge des hémorragies digestives basses graves [electronic resource] / S. Nahon [et al.] // Acta Endoscopica. – 2014. – Vol. 44. – P. 98-108. doi:10.1007/s10190-013-0341-1.

REFERENCES

1. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 3: Vremennye metodicheskie rekomendatsii. – Moskva, 2020. – 63 s. (In Russ).
2. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System / V. T. Ivashkin [et al.]. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020; 30(3): 7–13. (In Russ). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
3. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 10: Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Moskva, 2021. – 260 s. (In Russ).
4. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. Liang W. [et al.]. Gut. 2020; 69(6):1141–1143. (In English).
5. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study / Pan L. [et al.]. Am J Gastroenterol. 2020; 115(5):766–773. (In English).
6. Prise en charge des hémorragies digestives basses graves [electronic resource] / S. Nahon [et al.] // Acta Endoscopica. 2014; 44: 98–108. (In English).

УДК 616.65-007.61-089.87

© Коллектив авторов, 2021

В.Н. Дубровин^{1,2}, А.В. Табаков¹, Р.Р. Шакиров¹,
А.В. Егошин¹, О.В. Михайловский¹, Г.М. Хасанова³

ПРИМЕНЕНИЕ ТУЛИЕВОГО ВОЛОКОННОГО ЛАЗЕРА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КАМНЯМИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

¹ГБУ Республики Марий Эл «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России г. Казань

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: изучить применение тулиевого волоконного лазера для трансуретральной энуклеации простаты и цистолитотрипсии у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты и камнями мочевого пузыря.

Материал и методы. Оперированы 32 пациента в возрасте 54–79 лет (68,8) с простатой объемом 95,9 (78–140) мм³ и камнями мочевого пузыря 18,1 (10–30) мм.

Результаты и обсуждение. Общее время трансуретральной лазерной энуклеации простаты составило в среднем 82,0 (43–148) минуты, цистолитотрипсии – 12,6 (3–28) минуты, энуклеации с морцелляцией – 69,4 (40–120) минуты. Наблюдали повреждение капсулы простаты в 2-х (6,3%) случаях, в 1 (3,1%) случае – осложнение со стороны слизистой мочевого пузыря, во всех случаях операции не были прерваны. Длительность уретрального дренирования составила 2,1 (1–5) дня, урофлоуметрия через 1 месяц после операции составила 16,4 (10–21) мл/с, длительность госпитализации – в среднем 4,4 (2–8) дня.

Заклучение. Тулиевая волоконная лазерная цистолитотрипсия и энуклеация простаты, проведенные одновременно – эффективный и безопасный метод лечения больных с доброкачественной гиперплазией простаты и камнями мочевого пузыря.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, камни мочевого пузыря, тулиевый волоконный лазер.

V.N. Dubrovin, A.V. Tabakov, R.R. Shakirov,
A.V. Egoshin, O.V. Mikhailovsky, G.M. Khasanova
**APPLICATION OF THULIUM FIBER LASER IN TREATMENT
OF PATIENTS WITH BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA
AND BLADDER STONES**

Purpose: to study the use of thulium fiber laser for transurethral enucleation of the prostate and cystolithotripsy in patients with benign prostatic hyperplasia and bladder stones.

Material and methods: 32 patients aged 68,8 (54-79) were operated on, with prostate 95,9 (78-140) mm³ and bladder stones 18,1 (10-30) mm.

Results and discussion. The total operation time was on average 82,0 (43-148) minutes, the time of cystolithotripsy – 12,6 (3-28) minutes, enucleation with morcellation – 69,4 (40-120) minutes. Damage to the prostate capsule was observed in 2 (6,3%) cases, in 1 (3,1%) case – bladder mucosa, which did not require interrupting the operation. The duration of urethral drainage was 2,1 (1-5) days, uroflowmetry 1 month after surgery was 16,4 (10-21) ml/sec. The duration of hospitalization averaged 4,4 (2-8) days.

Conclusions. Simultaneous thulium fiber laser cystolithotripsy and prostate enucleation is an effective and safe method of treating patients with benign prostatic hyperplasia and bladder stones.

Key words: benign prostatic hyperplasia, bladder stones, thulium fiber laser.

Доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ) – это наиболее распространенное заболевание у мужчин пожилого возраста, приводящее к расстройствам мочеиспускания. Одним из осложнений ДГПЖ является образование камней мочевого пузыря, что ухудшает симптоматику заболевания и является показанием к оперативному лечению [1-3]. В настоящее время предпочтительны эндоскопические методы лечения ДГПЖ с использованием различных видов энергии, таких как электрическая монополярная, биполярная, лазерная. Трансуретральная лазерная энуклеация простаты (ТУЭП) является стандартом лечения ДГПЖ при размерах простаты более 80 см³, при этом применяют различные типы лазеров, наиболее популярными среди которых являются гольмиевый и тулиевый лазеры [4,5].

Хирургическое лечение камней мочевого пузыря выполняют различными способами, преимущественно эндоскопическими, к которым относится механическая, пневматическая и лазерная цистолитотрипсия с использованием гольмиевого и тулиевого лазеров, хорошо зарекомендовавших себя при лечении мочекаменной болезни [6,7].

Цель исследования – изучение использования тулиевого волоконного лазера для одномоментной операции ТУЭП и лазерной цистолитотрипсии у пациентов с ДГПЖ и камнями мочевого пузыря.

Материал и методы

Проведено обследование и лечение 32 пациентов с ДГПЖ и камнями мочевого пузыря. Больным проведено стандартное предоперационное обследование, включающее общеклинические исследования крови, мочи, ультразвуковое исследование органов мочевыводящей системы с определением остаточ-

ной мочи, количества и размеров конкрементов, трансректальное ультразвуковое исследование с определением размеров простаты, общего простатспецифического антигена (ПСА) крови, урофлоуметрии (УФМ) у пациентов с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием.

Оперированы 32 пациента в возрасте 54-79 лет (68,8), с простатой размером 78-140 мм³ (95,9) в сочетании с камнями мочевого пузыря среднего размера 18,1 (10-30) мм. Множественные камни мочевого пузыря были обнаружены у 14 (43,8%) пациентов в количестве 2-8 (3,6) камней. Уровень ПСА составил 3,2 (1,0-5,2) нг/мл, УФМ проведена 27 (84,4%) больным, средняя скорость потока мочи составила 10,2 (4,1-15,4) мл/с, у 5 (15,6%) пациентов была предварительно наложена цистостома по поводу острой задержки мочеиспускания.

Хирургическое вмешательство проводили с использованием волоконного лазера Fiberlize U1 (РФ) мощностью 120 Вт, длиной волны тулиевого лазера 1,94 нм и эрбиевого лазера 1,54 нм. Для проведения операции использовали эндоскопические инструменты, морцеллятор «Элепс» (РФ), лазерное волокно диаметром 600 мкм.

После уретроскопии и обзорной цистоскопии на первом этапе операции выполняли цистолитотрипсию камней мочевого пузыря в режиме работы лазера: мощность – 20 Вт, энергия импульса – 2,0 Дж, частота – 10 Гц, импульс – 17 мс. Для ускоренной фрагментации камня мочевого пузыря проводили лазерные насечки в виде решетки так, чтобы размеры «ячеек» не превышали размеры внутреннего диаметра тубуса эндоскопа для свободного отхождения фрагментов при их отмывании.

Вторым этапом проводили трансуретральную лазерную энуклеацию простаты по двухдолевой или трехдолевой методике в зависимости от выраженности средней доли простаты. Операцию проводили при мощности 60 Вт тулиевого лазера длиной волны 1,94 нм, энергии импульса 1,5 Дж, частоте 40 Гц и мощности 15 Вт эрбиевого лазера длиной волны 1,55 нм. После окончания энуклеации и смещения удаленных долей простаты в полость мочевого пузыря из тубуса эндоскопа извлекали рабочий лазерный инструмент, затем устанавливали морцеллятор и выполняли измельчение долей простаты до фрагментов, эвакуированных в последствии с использованием активной аспирации. Операцию заканчивали установкой в мочевой пузырь 3-ходовой катетер Фолея с постоянной ирригацией мочевого пузыря.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием «Microsoft Excel, 2019» методом описательной статистики.

Результаты

Общее время операции составило в среднем 82,0 (43-148) минуты, время цистолитотрипсии – 12,6 (3-28) минуты, энуклеации с морцелляцией – 69,4 (40-120) минуты. Во время энуклеации в 2-х (6,3%) случаях наблюдали повреждение капсулы простаты, не потребовавшее остановить операцию. Морцелляцию удаленной простаты в полости мочевого пузыря удалось провести у 30 (93,8%) больных. В 2-х (6,3%) случаях из-за плохой визуализации этап морцелляция была отсрочена и успешно выполнена через трое суток. В 1 (3,1%) случае была повреждена слизистая мочевого пузыря, попавшая в нож морцеллятора. В результате морцелляция ткани предстательной железы была временно прекращена, выполнена коагуляция кровоточащих сосудов слизистой оболочки и далее морцелляция была закончена. В большинстве случаев промывание мочевого пузыря прекращали на следующие сутки после операции, продолжающегося кровотечения не наблюдали. Длительность уретрального дренирования составила в среднем 2,1 (1-5) дня.

После удаления уретрального катетера у всех больных восстановлено самостоятельное мочеиспускание. Урофлоуметрия через месяц после операции составила 16,4 (10-21) мл/с. При гистологическом исследовании удаленной ткани простаты во всех случаях обнаружена железисто-стромальная гиперплазия простаты.

В послеоперационном периоде наблюдали осложнения: у 3-х (9,4%) больных

обострение хронического пиелонефрита, купированное назначением антибактериального лечения, у 2-х (6,3%) пациентов – временное недержание мочи, функция удержания мочи восстановилась через месяц у всех больных. Длительность госпитализации составила в среднем 4,4 (2-8) дня.

Обсуждение

Камни мочевого пузыря составляют около 5% всех случаев мочекаменной болезни и могут явиться частой причиной госпитализации больных урологического профиля в развитых странах. Камни мочевого пузыря подразделяются на первичные, которые чаще встречаются в детском возрасте, вторичные и мигрирующие из вышележащих отделов мочевыводящей системы. Причина образования камней в мочевом пузыре у мужчин пожилого возраста преимущественно вторична и связана с явлениями инфравезикальной обструкции на фоне ДГПЖ до 75% случаев, другими причинами камнеобразования являются стриктура уретры и рак простаты. Единичные камни в мочевом пузыре встречаются чаще, множественные камни – в 25-30% случаев. Наличие камней в мочевом пузыре в сочетании с инфравезикальной обструкцией вызывает боль, выраженные дизурические явления, может осложняться гематурией, хронической мочевой инфекцией и является показанием к оперативному лечению [8,9].

При оперативном лечении камней мочевого пузыря применяются различные методы, такие как открытые и трансуретральные операции, дистанционная ударноволновая литотрипсия, выбор которых зависит от многих факторов, к которым относятся: количество и размер камней, их плотность, наличие необходимого оборудования в клинике и опыт его использования, общее состояние пациента [10].

Для большинства методов фрагментации камней мочевого пузыря требуется специальное оборудование для механической, пневматической, ультразвуковой или лазерной литотрипсии. В последние годы для дробления мочевых камней предпочтение отдается использованию лазеров, что связано с такими особенностями, как высокая скорость фрагментации, возможность регулировать режимы воздействия на камень, низкая ретропульсия. Тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 нм вследствие хорошего поглощения лазерной энергии водой как основным хромофором имеет некоторые преимущества и успешно применяется при лечении мочекаменной болезни [11]. С учетом того, что основной причиной камнеобразования в

мочевом пузыре является ДГПЖ, желателно проводить одномоментно эндоскопическое удаление камня и операцию на предстательной железе, не разбивая вмешательство на этапы – цистолитотрипсию и трансуретральную резекцию или энуклеацию простаты. Использование тулиевого волоконного лазера длиной волны 1,94 нм для эндоскопических операций на простате основано на особенностях распространения лазерного излучения – малой глубине проникновения энергии в ткани, что позволяет успешно выполнять различные варианты операции при ДГПЖ практически любых размеров – вапоризацию, вапоризацию, энуклеацию простаты [12].

В нашем исследовании мы успешно применили тулиевый волоконный лазер для одномоментной лазерной цистолитотрипсии и ТУЭП у всех 32 больных. Средний размер камня мочевого пузыря в сочетании с гиперплазией простаты составил 18,1 мм, время фрагментации – 12,6 (3-28) мин, что сопоставимо с литературными данными применения других типов лазерной энергии [3,6]. Применение фрагментации методом «решетки» при дроблении камней большого размера позволило получить фрагменты камня размером, не превышающим диаметр тубуса эндоскопа, что сокращает общее время дробления камня. Выполнение дробления камня мочевого пузыря в первую очередь и удаление фрагментов до начала энуклеации простаты было обусловлено тем, что оставшиеся в полости мочевого пузыря камни или его фрагменты могут затруднить последующую морцелляцию простаты. Полное удаление камня мочевого пузыря и его фрагментов является наиболее важным критерием эффективности цистолитотрипсии, во всех наших случаях резидуальных камней не было, удалось разрушить и

эвакуировать все фрагменты камней мочевого пузыря.

Средний размер удаленной простаты составил 95,9 (78-140) см³, среднее время энуклеации и морцелляции простаты – 69,4 (40-120) мин. Повреждение капсулы простаты наблюдали в 2-х (6,3%) случаях, однако по мнению Kyriazis I. с соавт. (2015) небольшое повреждение капсулы не приводит к значительному попаданию ирригационной жидкости в параппростатическое пространство, не меняет план операции и позволяет спокойно закончить операцию на простате. Общее время операции составило 103,7 (53-188) минуты, что по литературным данным не превышает результаты операции [4,12].

По данным T. Tangpaitoon [13] одномоментное удаление гиперплазии простаты и дробление камня мочевого пузыря с использованием гольмиевого лазера во всех случаях было успешным и не потребовало разделять операцию на два этапа – цистолитотрипсию и энуклеацию простаты. Применение в нашем случае тулиевого волоконного лазера также во всех случаях закончилось фрагментацией и эвакуацией конкрементов мочевого пузыря и энуклеацией с морцелляцией простаты.

Заключение

Лечение ДГПЖ, при наличии камней в мочевом пузыре, является актуальной проблемой выбора метода оперативного лечения и энергии для разрушения камня и удаления простаты. Представленная методика позволяет выполнять оба вмешательства, что имеет большое практическое значение. В современной урологии одномоментные тулиевая волоконная лазерная цистолитотрипсия и энуклеация простаты – это эффективный и безопасный метод лечения больных с ДГПЖ и камнями мочевого пузыря.

Сведения об авторах статьи:

Дубровин Василий Николаевич – д.м.н., заведующий урологическим отделением ГБУ РМЭ РКБ, профессор базовой кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33. E-mail: vndubrovin@mail.ru.

Табакон Алексей Викторович – к.м.н., врач урологического отделения ГБУ РМЭ РКБ. Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33.

Шакиров Рустам Рафкатович – врач урологического отделения ГБУ РМЭ РКБ. Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33.

Егошин Александр Вячеславович – врач урологического отделения ГБУ РМЭ РКБ. Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33.

Михайловский Олег Владимирович – врач урологического отделения ГБУ РМЭ РКБ. Адрес: 424037, г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 33.

Хасанова Гузель Миргасимовна – профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. СНМП/ДГПЖ – кто лечит? Результаты эпидемиологического исследования / Д.Ю. Пушкар [и др.] // Урология. – 2019. – № 1. – С. 5-15.
2. Management of non-neurogenic male LUTS. EAU Guidelines 2020 [Electronic resource] / S. Gravas [et al.]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-incl.-BPO-2020.pdf> (accessed 02.09.2021).
3. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. / P. Philippou [et al.] // Urology. – 2012. – Vol. 79, № 5. – P.980-986.

4. Эндоскопическая энуклеация предстательной железы – новый стандарт хирургического лечения гиперплазии предстательной железы / Д.В. Еникеев [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – № 3. – С. 83-88.
5. Лазерная (гольмиевая) энуклеация предстательной железы в лечении больных гиперплазией простаты / Ю.Г. Аляев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – № 6. – С. 20-23.
6. Treatment of bladder stones in adults and children: A systematic review and meta-analysis on behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel / J.F. Donaldson [et al.] // European Urology. – 2019. – Vol. 76, № 3. – P. 352-367.
7. Comparison of Ho:Yag laser and pneumatic lithotripsy combined with transurethral prostatectomy in high burden bladder stones with benign prostatic hyperplasia / H. Ercil [et al.] // Asian Journal of Surgery. – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 238-242.
8. Surgical management of bladder stones: literature review / F.C.M. Torricelli [et al.] // Rev. Col. Bras. Cir. – 2012. – Vol. 40, № 3. – P. 227-233.
9. Pathogenesis of bladder calculi in the presence of urinary stasis / M.A. Childs [et al.] // J Urol. – 2013. – Vol. 189, № 4. – P. 1347-1351.
10. Камни мочевого пузыря и их эндоскопическое лечение. Современный взгляд на проблему / В.Ю. Иванов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 44-50.
11. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. / A. Bansal [et al.] // Urologia. – 2016. – Vol. 83, № 2. – P. 87-92.
12. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): review of the literature on a novel surgical approach in the management of benign prostatic enlargement. / I. Kyriazis [et al.] // World J Urol. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 525-530.
13. Does cystolitholapaxy at the time of holmium laser enucleation of the prostate affect outcomes? / T. Tangpaitoon [et al.] // Urology. – 2017. – Vol. 99. – P. 192-196.

REFERENCES

1. Pushkar D.U. [et al.]. LUTS / BPH – who treats? Results of an epidemiological study. Urologia. 2019;(1):5-15 (in Russ.).
2. Gravas S. [et al.]. Management of non-neurogenic male LUTS. EAU Guidelines 2020 [Electronic resource]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Non-Neurogenic-Male-LUTS-incl.-BPO-2020.pdf> (accessed 02.09.2021) (in Engl.).
3. Philippou P. [et al.]. The management of bladder lithiasis in the modern era of endourology. Urology. 2012;79(5):980-986 (in Engl.). doi: 10.1016/j.urology.2011.09.014.
4. Enikeev D.V. [et al.]. Endoscopic enucleation of the prostate – a new standard in surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. Andrology and Genital surgery. 2017;(3):83-88 (in Russ.) doi: 10.17650/2070-9781-2017-18-3-83-88.
5. Alyaev Yu.G. [et al.]. Holmium laser enucleation of the prostate (HOLEP) in a benign prostatic hyperplasia treatment. Bashkortostan Medical Journal. 2010;(6):20-23 (in Russ.).
6. Donaldson J.F. [et al.]. Treatment of bladder stones in adults and children: A systematic review and meta-analysis on behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel. European Urology. 2019;76(3):352-367 (in Engl.). doi: 10.1016/j.eururo.2019.06.018.
7. Ercil H. [et al.]. Comparison of Ho:Yag laser and pneumatic lithotripsy combined with transurethral prostatectomy in high burden bladder stones with benign prostatic hyperplasia. Asian Journal of Surgery. 2016;39(4):238-242 (in Engl.). doi: 10.1016/j.asjsur.2015.03.010.
8. Torricelli F.C.M. [et al.]. Surgical management of bladder stones: literature review. Rev. Col. Bras. Cir. 2012;40(3):227-233 (in Engl.). doi: 10.1590/s0100-69912013000300011.
9. Childs M.A. [et al.]. Pathogenesis of bladder calculi in the presence of urinary stasis. J Urol. 2013;189(4):1347-1351 (in Engl.). doi: 10.1016/j.juro.2012.11.079.
10. Ivanov V.Yu. [et al.]. Stones in the urinary bladder and their endoscopic treatment. A contemporary approach. Experimental and clinical urology. 2017;(3):44-50 (in Russ.).
11. Bansal A. [et al.]. Prospective randomized comparison of three endoscopic modalities used in treatment of bladder stones. Urologia. 2016;83(2):87-92 (in Engl.). doi: 10.5301/uro.5000171.
12. Kyriazis I. [et al.]. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): review of the literature on a novel surgical approach in the management of benign prostatic enlargement. World J Urol. 2015;33(4):525-530 (in Engl.). doi: 10.1007/s00345-015-1529-0.
13. Tangpaitoon T. [et al.]. Does cystolitholapaxy at the time of holmium laser enucleation of the prostate affect outcomes? Urology. 2017;99:192-196. (in Engl.). doi: 10.1016/j.urology.2016.08.042.

УДК 617-089

© Коллектив авторов, 2021

А.А. Ибатуллин¹, Р.Р. Эйбов¹, Э.М. Аминова^{1,3},
А.Ф. Иткулов², А.Р. Кашапова¹, А.А. Бакиров^{1,2}

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С КИШЕЧНОЙ СТОМОЙ ПОСЛЕ ПЛАСТИКИ ПАРАСТОМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа

Цель: оценить зависимость качества жизни пациентов с кишечной стомой от различных способов пластики парастомальной грыжи.

Материал и методы. В ходе исследования было прооперировано 27 пациентов с парастомальными грыжами, распределенных на две группы: контрольная группа – 13 пациентов (пластика грыжи проведена из местного доступа с установкой сетчатого импланта в позицию On-lay); основная группа – 14 пациентов (пластика проведена с использованием малоинвазивных технологий: лапароскопическая операция Sugarbaker 6 случаев, роботическая операция Pauli 8 случаев). Проведено анкетирование больных с использованием стандартизированной анкеты качества жизни SF-36: на 6- и 18-й месяц после

операции. Кроме того, был использован специфический опросник Каролинская шкала комфорта (CCS) через 1, 6 и 18 месяцев после операции.

Результаты. Через 1 и 6 месяцев после операции показатели по всем шкалам, в том числе суммарный балл статистически не отличались в обеих группах. Через 18 месяцев пациенты основной группы показали достоверно лучшее качество жизни. Итоговый показатель физического и психического компонентов здоровья по шкале SF-36 у пациентов основной группы оказался выше, чем в контрольной ($p=0,010$, $p=0,034$).

Ключевые слова: парастомальная грыжа, качество жизни, операция Pauli, операция Sugarbaker.

A.A. Ibatullin, R.R. Eybov, E.M. Aminova,
A.F. Itkulov, A.R. Kashapova, A.A. Bakirov

QUALITY OF LIFE FOR PATIENTS WITH INTESTINAL STOMA AFTER PARASTOMAL HERNIA REPAIR

Purpose: to reveal the dependence of the quality of life of patients with intestinal stoma, after using various methods of parastomal hernia repair.

Material and methods. During the study, 27 patients with parastomal hernias were operated on, which were divided into 2 groups: control group – 13 patients (hernia repair was performed from the local access with the installation of a mesh implant in the On-lay position); main group – 14 patients (plastic surgery was performed using video endoscopic technologies: Sugarbaker laparoscopic operation on 6 people, Pauli robotic operation on 8 people). After the operation, a questionnaire was conducted using the SF-36 quality of life questionnaire: at the 6th month and 18th month. In addition, the specific Carolinas Comfort Scale (CCS) questionnaire was used at 1 month after surgery, 6 months and 18 months.

Results. 1 and 6 months after surgery, the indicators on all scales, including the total score, did not differ statistically in both groups. After 18 months, the patients of the main group show a significantly better quality of life. The final index of physical and mental components of health on the SF-36 scale in patients of the main group was better than in the control group ($p=0.010$, $p=0.034$).

Key words: parastomal hernia, quality of life, Pauli operation, Sugarbaker operation.

С ростом числа пациентов с колоректальным раком увеличивается число операций, на завершающем этапе которых формируется постоянная стома. Всемирная организация здравоохранения приводит следующие цифры: 100-150 человек на 100 000 населения [1]. Среди стомальных осложнений парастомальная грыжа (ПСГ) является самой сложно поддающейся лечению и создает серьезные неудобства для пациентов при проведении ежедневных гигиенических процедур, вплоть до невозможности использования калоприемников и постоянного отклеивания его пластины, что в свою очередь способствует формированию перистомального дерматита, подтеканию содержимого емкости и выделению неприятного запаха [8]. В итоге все это отрицательно влияет на психоэмоциональное состояние пациента и восприятие себя, ухудшает качество жизни, вызывает эмоциональную скованность, затрудняет медицинскую, социальную и трудовую реабилитацию пациентов [2,3,4]. Хирургическая коррекция ПСГ не является рядовой процедурой, о чем свидетельствует высокий процент рецидива заболевания: 50-76% после пластики апоневроза и 24-86% после перенесения стомы на новое место [5]. В связи с этим на данный момент остается дискуссионным вопрос о выборе метода пластики ПСГ. Среди многих способов хирургической коррекции парастомальной грыжи, наименьшее число рецидивов по данным различных авторов отмечается после операции Sugarbaker – 11,5% [7] и Pauli Parastomal Hernia Repair (PPHR) – 6,7% [6]. От эффективности хирургического лечения напрямую зависит и качество жизни пациентов.

Цель исследования: оценить зависимость качества жизни пациентов с кишечной стомой от различных способов пластики парастомальной грыжи.

Материал и методы

В ходе исследования с 2017 по 2020 годы в отделении колопроктологии ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы и в хирургическом отделении Клиники БГМУ было прооперировано 27 пациентов с диагнозом парастомальная грыжа. Ранее пациенты были подвергнуты стомирующим операциям и находились на учете в кабинете реабилитации стомированных больных. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от применяемого метода коррекции ПСГ. В контрольную группу включены 13 больных, которым была выполнена коррекция ПСГ из местного доступа с установкой полипропиленовой сетки в позицию On-lay. В основную группу включены 14 пациентов, которым применены лапароскопические и роботические методики (операция Sugarbaker 6 случаев и PPHR 8 случаев). Распределение больных по полу и возрасту согласно критериям ВОЗ представлено в табл. 1.

Соотношение мужчин и женщин – 1,89:1, в обеих группах преобладали лица мужского пола.

В послеоперационном периоде на 6-й (100% – 27 пациентов) и 18-й месяц (77,8% – 21 пациент) пациенты проходили анкетирование с применением стандартизированной анкеты определения качества жизни «SF-36», разделенной на 11 групп. После анкетирования и суммирования баллов провели распределение по восьми шкалам, которые объединены в два компонента здоровья: 1 – физиче-

ский компонент здоровья (ФКЗ): физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), интенсивность боли (ИБ), общее состояние здоровья (ОЗ); 2 – психологический компонент здоровья (ПКЗ): психическое здоровье (ПЗ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), социаль-

ное функционирование (СФ), жизненная активность (ЖА). Все пациенты дополнительно проходили анкетирование по Каролинской шкале комфорта (CCS, Carolinas Comfort Scale) через 1 и 6 месяцев после проведенной пластики (27 больных – 100%), через 12 месяцев (21 больной – 77,8%).

Таблица 1

Распределение больных в обеих группах по гендерному и возрастному признаку согласно критериям ВОЗ

Возраст, лет	Контрольная группа (n=13)				Основная группа (n=14)				Обе группы (n=27)			
	м		ж		м		ж		м		ж	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
18-44	0	0	0	0	0	0	1	7,1	0	0	1	3,7
45-59	3	23	2	15,5	3	21,5	1	7,1	6	22,2	3	11,1
60-74	5	38,5	3	23	6	42,9	3	21,4	11	40,8	6	22,2
Всего...	8	61,5	5	38,5	9	64,4	4	35,6	17	63	9	37

Результаты и обсуждение

Через 18 месяцев после коррекции ПСГ у 7 (53,8%) пациентов контрольной группы и у 2-х (14,2%) пациентов основной группы выявлен рецидив ПСГ. При сравнении через 6 месяцев после пластики показатель качества жизни (КЖ) по всем шкалам у пациентов контрольной и основной групп достоверно не отличался. Однако через 18 месяцев после операции выявлено снижение показателя каче-

ства жизни у пациентов контрольной группы по следующим шкалам: ФФ ($p=0,011$), ИБ ($p=0,018$), ОЗ ($p=0,034$), СФ ($p=0,008$). Данные изменения обусловлены выявлением у пациентов контрольной группы рецидива ПСГ. По суммарным показателям ФКЗ и ПКЗ в контрольной группе достоверно ниже, чем у пациентов основной группы ($p=0,010$, $p=0,034$). Результаты анкетирования представлены в табл. 2.

Таблица 2

Качество жизни у пациентов после пластики ПСГ на 18-й месяц после операции

Шкала	Контрольная группа	Основная группа	Значимость
ФФ	67,2±13,7	84,6±14,2	$p=0,011$
РФФ	33,3±12,5	31,3±11,3	$p=0,717$
ИБ	51,4±30	81,4±23,3	$p=0,018$
ОЗ	68,8±11,5	78,6±8,24	$p=0,034$
ЖА	42,6±2,01	40,9±2,57	$p=0,131$
СФ	48,9±11,4	60,8±6,99	$p=0,008$
РЭФ	96,9±3,14	96,3±1,87	$p=0,618$
ПЗ	48,6±1,24	47,5±3,63	$p=0,416$
ФКЗ	39,9±7,62	47,8±4,99	$p=0,010$
ПКЗ	41,2±4,99	45,9±4,42	$p=0,034$

Сроки тестирования пациентов по CCS отличались: через 1 и 6 месяцев после проведенной пластики (27 больных – 100%) на 18-й месяц (21 больной – 77,8%). Через 1 и 6 месяцев после операции показатели по всем шкалам, в том числе суммарный балл статистически не отличались в обеих группах. Через 18

месяцев пациенты основной группы показывают достоверно лучшее качество жизни: болевой синдром ($p=0,040$), ограничение движения ($p=0,016$) и суммарный общий балл ($p=0,013$). Ощущение сетки сведено к минимуму и статистически значимой разницы в обеих группах не выявлено ($p=0,647$) (табл. 3).

Таблица 3

Динамика изменения качества жизни по CCS у пациентов после протезирующей пластики ПСГ

Шкала	Группа	Сроки анкетирования		
		1 месяц	6 месяцев	18 месяцев
Ощущение сетки	Конт. гр.	9,46±1,56	2,15±1,46	2,00±1,22
	Осн. гр.	10,6±1,65	2,21±1,58	1,75±1,2
Боль	Конт. гр.	5,2±2,59	2,08±1,12	4,89±3,18
	Осн. гр.	7,21±1,31	1,79±1,12	2,08±2,64
Ограничение движения	Конт. гр.	8±1,47	4,77±1,01	6,33±3,61
	Осн. гр.	9±2,22	5,0±1,3	2,58±2,91
Общий балл	Конт. гр.	27,7±3,17	9,08±2,75	13,1±5,93
	Осн. гр.	26,6±3,46	9,0±3,19	6,33±5,33

Заключение. Применение лапароскопических и робот-ассистированных операций в лечении пациентов с парастомальной грыжей

дает возможность улучшить качество жизни у больных с кишечной стомой благодаря меньшему числу рецидивов ПСГ, менее выраженно-

му болевого синдрома после операции и меньшему числу послеоперационных осложнений. Показывая лучшие результаты по рецидиву парастомальной грыжи (53,8% в контрольной и

14,2% в основной), пациенты основной группы демонстрируют выше качество жизни по показателям, связанным с физической активностью и психологическим комфортом.

Сведения об авторах статьи:

Ибатуллин Артур Альберович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: art-ibatullin@yandex.ru.

Эйбов Равшан Рамазанович – аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ravshan.eybov@mail.ru.

Аминова Элина Мударисовна – аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Иткулов Артур Фиргатович – врач-радиолог лаборатории радионуклидной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России Клиника БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Кашапова Алина Радикована – врач-ординатор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Бакиров Анвар Акрамович – д.м.н., проректор по инновационной и лечебной работе ФГБОУ ВО БГМУ, главный врач клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВОЗ. Программа «SINDI». – Женева, 2001. – 340 с.
2. Реконструктивная хирургия стомальных осложнений / А.А. Ибатуллин, Л.Р. Аитова, Ф.М. Гайнутдинов, А.В. Куляпин, М.В. Тимербулатов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5 (71).
3. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? / E.M. Bass, A. Del Pino, A. Tan [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 1997. – Vol. 40. – P. 440-442.
4. Erichsen, J. On the formation of artificial anus in adults, for the relief of retention of the faeces / J. Erichsen // Lond. Med. Gaz. – 1841. – Vol. 2, № 189-92. – P. 223-227.
5. Israelsson, L.A. Parastomal hernias / L.A. Israelsson // Surg. Clin. N. Am. – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 113-125.
6. Lambrecht, J.R. Endoscopic preperitoneal parastomal hernia repair (ePauli repair): an observational study / J.R. Lambrecht // Surg. Endosc. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. 1903-1907.
7. Surgical techniques for parastomal hernia repair: a systematic review of the literature / B.M.E. Hansson, N.J. Slater, A.S. van der Velden [et al.] // Ann. Surg. – 2012. – Vol. 255, № 4. – P. 685-695.
8. The impact of preoperative stoma site marking on the incidence of complications, quality of life, and patient's independence / B. Person, R. Ifargan, J. Lachter [et al.] // Dis. Colon Rectum. – 2012. – Vol. 55, № 7. – P. 783-787.

REFERENCES

1. WHO. Program «SINDI». – Geneva, 2001. – 340 p. (In Russ.).
2. Reconstructive surgery of ostomal complications / Ibatullin, AA, Aitova, LR, Gainutdinov, FM, Kulyapin, AV, Timerbulatov, MV // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2017; 12 (5) : 71. (In Russ.).
3. Does preoperative stoma marking and education by the enterostomal therapist affect outcome? / E.M. Bass, A. Del Pino, A. Tan [et al.] // Dis. Colon Rectum. 1997;(40):440-442.
4. Erichsen, J. On the formation of artificial anus in adults, for the relief of retention of the faeces / J. Erichsen // Lond. Med. Gaz. 1841; 2 (189-92):223-227.
5. Israelsson, L.A. Parastomal hernias / L.A. Israelsson // Surg. Clin. N. Am. 2008; 88(1): 113-125.
6. Lambrecht, J.R. Endoscopic preperitoneal parastomal hernia repair (ePauli repair): an observational study / J.R. Lambrecht // Surg. Endosc. 2021;35(4): 1903-1907.
7. Surgical techniques for parastomal hernia repair: a systematic review of the literature / B.M.E. Hansson, N.J. Slater, A.S. van der Velden [et al.] // Ann. Surg. 2012;255(4): 685-695.
8. The impact of preoperative stoma site marking on the incidence of complications, quality of life, and patient's independence / B. Person, R. Ifargan, J. Lachter [et al.] // Dis. Colon Rectum. 2012;55(7): P. 783-787.

УДК 617.735

© Ю.И. Кухарская, П.Л. Володин, Е.В. Иванова, 2021

Ю.И. Кухарская, П.Л. Володин, Е.В. Иванова
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ОКТ-АНГИОГРАФИИ
 В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА
 ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ**
ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова»
Минздрава России, г. Москва

Цель: определить диагностическую значимость показателей, полученных при проведении оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) в диагностике и лечении пациентов с макулярным отеком (МО), вызванным окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС).

Материал и методы. Были обследованы и пролечены 54 пациента с диагнозом МО вследствие ОВЦВС. Были проанализированы и описаны количественные изменения, которые выявляются с помощью ОКТ и ОКТ-А до и после комбинированного лечения, а также проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями, полученными при помощи ОКТ и ОКТ-А до лечения.

Результаты. В ходе лечения отмечается незначительное снижение сосудистой плотности во всех исследуемых областях в глубоком сосудистом сплетении (ГСС) и поверхностном сосудистом сплетении (ПСС), а также снижение плотности в перипапиллярном сплетении и уменьшение толщины слоя нервных волокон сетчатки. В ходе корреляционного анализа выявлена прямая связь между показателями центральной светочувствительности и общей плотностью в ГСС и ПСС до лечения.

Заключение. ОКТ-А является высокоинформативным методом для диагностики, наблюдения и оценки эффективности лечения МО при ОВЦВС, а также может использоваться для проведения топографически ориентированного комбинированного лазерного лечения.

Ключевые слова: окклюзия вен сетчатки, макулярный отек, оптическая когерентная томография, ангиография, поверхностное внутреннее сосудистое сплетение, глубокое внутреннее сосудистое сплетение, центральная светочувствительность сетчатки.

Iu.I. Kukharskaya, P.L. Volodin, E.V. Ivanova
**DETERMINATION THE SIGNIFICANCE OF OCT-ANGIOGRAPHY
 IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MACULAR EDEMA
 DUE TO THE BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION**

Purpose: to determine the diagnostic significance of the indicators obtained during optical coherence tomography angiography (OCT-A) in the diagnosis and treatment of patients with macular edema (ME) due to the branch retinal vein occlusion (BRVO).

Material and methods: 54 patients were examined and treated with a diagnosis of ME due to BRVO. We analyzed and described the quantitative changes that are detected using OCT and OCT-A before and after combined treatment, as well as a correlation analysis between functional indicators and indicators obtained using OCT and OCT-A before treatment.

Results. During the treatment there was an insignificant decrease of vascular density in all areas under study in the deep vascular plexus (DVP) and superficial vascular plexus (SVP), as well as a decrease of density in the peripapillary plexus and a decrease the thickness of the retinal nerve fiber layer. In the correlation analysis a direct strong relationship was detected between the indicators of central retinal sensitivity and the total density in the DVP and SVP before the treatment.

Conclusion. OCT-A is a highly informative method for diagnosing, monitoring and evaluating the effectiveness of the treatment of ME due to BRVO and can also be used for topography-oriented combined laser treatment.

Key words: retinal vein occlusion, macular edema, optical coherence tomography angiography, superficial capillary plexus, deep capillary plexus, central retinal sensitivity.

Окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) является одним из наиболее распространенных сосудистых заболеваний сетчатки и основной причиной нарушения зрения во всем мире [1]. При ОВЦВС уменьшается приток крови к пораженному участку сетчатки, что может привести к увеличению площади неперфузии сетчатки и развитию гипоксии [2]. Гипоксия вызывает повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов и ускоряет развитие макулярного отека (МО) и неоваскуляризации сетчатки, что в значительной степени влияет на функциональный исход заболевания [3,4].

Оптическая когерентная томография ангиография (ОКТ-А) является новой технологией визуализации, позволяющей исследовать микрососуды в различных слоях сетчатки и хориокапилляриса. Она предоставляет нам количественную информацию о состоянии перфузии в макулярной и перипапиллярной зонах [5-7]. По данным литературы у пациентов с МО вследствие ОВЦВС отмечено снижение плотности сосудов в сосудистых сплетениях макулярной и перипапиллярной областей с помощью программного обеспечения томографа путем количественного анализа [8-10].

Как и при других заболеваниях сетчатки, ОКТ-А может использоваться для диагностики, наблюдения, оценки эффективности лечения МО при ОВЦВС, а также для проведения топографически ориентированного лечения.

Цель – определить диагностическую значимость показателей, полученных при

проведении ОКТ-А, в диагностике и лечении пациентов с МО вследствие ОВЦВС.

Материал и методы

Нами были обследованы и пролечены 54 пациента с установленным диагнозом МО вследствие ОВЦВС, с длительностью существования симптомов заболевания 1-3 месяца, средний возраст пациентов составил $67,8 \pm 9,2$ года. В исследование не включались пациенты с тромбозом ЦВС, предшествующими лазерными или хирургическими вмешательствами, клинически значимыми помутнениями оптических сред, посттромботической ретинопатией, вторичной неоваскулярной глаукомой, тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию, непрямую офтальмоскопию, а также специальные методы: компьютерная микропериметрия, ОКТ и ОКТ-А. Компьютерная микропериметрия выполнялась на приборе MAIA (Center Vue Inc., Италия). ОКТ и ОКТ-А проводились на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США) в режимах Cross Line и Retina Map, при выполнении ОКТ, ОКТ-А выполнялась с использованием режимов HD Angio Retina 6×6 , HD Angio Disc $4,5 \times 4,5$. Были проанализированы и описаны количественные изменения, которые выявляются с помощью ОКТ и ОКТ-А при МО вследствие ОВЦВС, проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и

ОКТ-А до лечения, а также изучена динамика этих показателей после проведенного комбинированного лечения.

Комбинированное лечение МО вследствие ОВЦВС включало предварительное проведение антиангиогенной терапии в виде интравитреального введения 0,05 мл ранибизумаба, далее выполнялось лазерное лечение. Через 2 недели после 1-й инъекции пациентам проводили ОКТ, с помощью которого оценивали центральную толщину сетчатки (ЦТС) в пределах схемы ETDRS: если ЦТС составляла более 350 мкм, то через месяц после инъекции дополнительно интравитреально вводили 0,05 мл ранибизумаба. Если через 2 недели после повторной второй инъекции ЦТС составляла более 350 мкм, то указанную последовательность действий повторяли до достижения ЦТС 350 мкм и менее. При снижении ЦТС до 350 мкм и менее проводили лазерное лечение: коагуляция сетчатки по зонам ишемии и отека, определяемых с помощью ОКТ-А, исключая фовеальную зону, и микроимпульсное воздействие в зонах отека, ишемии, неполного прилегания нейроэпителия, определяемых с помощью ОКТ-А, в фовеальной зоне (Патент РФ на изобретение №2727876 от 12.12.2019).

При проведении лазерной коагуляции использовались следующие параметры: диаметр пятна лазерного излучения – 100-200 мкм, экспозиция – 0,05-0,1 с, мощность – 80-300 мВт. Параметры микроимпульсного режима определялись в ходе индивидуального тестирования: наносилось по три аппликата на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады: длительность микроимпульса – 50-150 мкс, длительность пакета микроимпульсов – 10-30 мс, мощность – от 0,4 до 1,9 Вт. После тестирования всем пациентам проводили исследование коротковолновой аутофлюоресценции: выбирали аппликаты, нанесенные с минимальными энергетическими параметрами, при которых визуализировались повреждения ретинального пигментного эпителия.

Во время диагностического этапа при проведении ОКТ-А ПСС измерялось как расстояние от внутренней пограничной мембраны до 10 мкм над внутренним плексиформным слоем, глубокое сосудистое сплетение (ГСС) определялось как сосудистая сеть от 10 мкм выше внутреннего плексиформного слоя до 10 мкм ниже наружного плексиформного слоя. Плотность капилляров в ПСС и ГСС оценивалась с помощью программного обеспечения Angio Analytics. Зона перипапиллярной сетчатки оценивалась в области, определяемой как

эллиптическое кольцо, шириной 750 мкм от границы ДЗН, в слое толщиной 100 мкм от внутренней пограничной мембраны.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0, для переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое (M) и среднее квадратичное отклонение (σ). При сравнении средних величин рассчитывался критерий Стьюдента. При оценке средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовали парный t-критерий Стьюдента. В корреляционном анализе применяли коэффициент корреляции Пирсона. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При наблюдении в течение 1 года от начала комбинированного лечения у всех пациентов наблюдалась положительная динамика: максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) увеличилась с $0,38 \pm 0,13$ до $0,75 \pm 0,14$. По данным ОКТ отмечались снижение ЦТС с $574,2 \pm 113,6$ до $241,5 \pm 108,2$ мкм и увеличение центральной светочувствительности (СЧ) по данным микропериметрии с $21,7 \pm 1,3$ до $22,9 \pm 1,3$ дБ. Для достижения клинического эффекта, достаточного для проведения комбинированного лазерного лечения, потребовалось в среднем $3,47 \pm 1,58$ инъекции препарата ранибизумаб. У 7 (13%) пациентов наблюдались случаи рецидива МО в сроки 1-3 месяца после проведения сеанса лазерного лечения, резистентный МО наблюдался у 4 (7,4%) пациентов. Таким образом, комбинированное лечение МО вследствие ОВЦВС способствовало снижению высоты и площади МО, что подтверждается данными ОКТ, а также такое лечение сопровождается повышением функциональных показателей – МКОЗ и СЧ.

В ходе проведения ОКТ-А до и через год после лечения оценивались показатели плотности капилляров в ПСС и ГСС: общая плотность, плотность в пораженной и интактной гемисферах, а также в парафовеа – верхнем, нижнем, носовом и височном сегментах (табл. 1). Также были исследованы показатели плотности капилляров в перипапиллярном сплетении и толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) (табл. 2).

Нами отмечались незначительное снижение сосудистой плотности во всех исследуемых областях и уменьшение толщины СНВС ($p > 0,05$). Процесс снижения этих показателей возможно связан с ремоделированием сосудистого кровотока при ишемии сетчатки. При ОВЦВС внутренний слой сетчатки становится

тонким из-за ишемии и размеров комплекса ганглиозных клеток. Ганглиозные клетки – внутренний плексиформный слой и слой нервных волокон сетчатки уменьшаются [11,12,13]. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что повреждение внутренних слоев сетчатки снижает ее потребность в кислороде, что в конечном итоге приводит к снижению притока крови и плотности капилляров при хронической форме ОВЦВС.

Таблица 1

Показатели плотности капилляров в сплетениях до и через год после начала комбинированного лечения

	Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, %	
	До лечения	После лечения
Общая	47,51±4,73	46,01±5,33
Пораженная гемисфера	47,33±3,71	45,93±4,99
Интактная гемисфера	48,55±3,42	47,41±5,05
Парафовеа	49,56±4,69	47,37±5,81
Височный сегмент	48,34±5,05	46,93±6,61
Верхний сегмент	47,92±5,14	47,13±6,85
Носовой сегмент	47,27±5,31	46,74±6,71
Нижний сегмент	48,36±5,09	46,82±7,23
	Плотность сосудов в глубоком сосудистом сплетении, %	
	До лечения	После лечения
Общая	48,11±4,98	47,84±6,01
Пораженная гемисфера	47,57±4,66	47,01±5,32
Интактная гемисфера	49,66±4,75	48,83±4,91
Парафовеа	49,67±5,69	48,28±5,92
Височный сегмент	47,37±6,31	46,84±6,89
Верхний сегмент	47,11±7,04	46,28±7,30
Носовой сегмент	49,73±6,25	48,91±7,20
Нижний сегмент	48,22±7,01	47,81±7,08

Примечание. * $p > 0,05$.

Таблица 2

Показатели плотности капилляров в РПС и толщины СНВС до и через год после начала комбинированного лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Плотность сосудов в перипапиллярном сплетении, %	49,37±3,82	48,17±4,21
СНВС, мкм	108,61±5,81	103,25±5,86

Примечание. * $p > 0,05$.

Для исследования диагностической значимости метода ОКТ-А нами был проведен

корреляционный анализ между функциональными показателями и результатами, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А до лечения. Была выявлена сильная прямая связь между показателями центральной светочувствительности (СЧ) и общей плотностью сосудов в ГСС и ПСС (табл. 3).

Таблица 3

Оценка корреляционных взаимодействий между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А до лечения

Показатели	МКОЗ	Центральная СЧ
ЦТС	$r = -0,58$	$r = -0,47$
Общая плотность в ПСС	$r = 0,39$	$r = 0,76$
«-» в ГСС	$r = 0,43$	$r = 0,81$
«-» в РПС	$r = 0,36$	$r = 0,44$
Средняя толщина СНВС	$r = 0,38$	$r = 0,39$

Полученная сильная прямая связь между показателями центральной СЧ и плотностью сосудов в ГСС и ПСС при МО вследствие окклюзии ветви ЦВС, что свидетельствует о важности проведения на дооперационном уровне таких исследований, как ОКТ-А и компьютерная микропериметрия для оценки исходного статуса пациента.

Заключение

Возможность неинвазивной количественной оценки микрососудистого русла сетчатки при проведении ОКТ-А открывает новые возможности в мониторинге тяжести заболевания, его прогрессирования и оценке реакции на различные виды вмешательств, включающие антиангиогенную терапию и лазерные методики лечения. Оптическая когерентная томография-ангиография может являться важным диагностическим инструментом для проведения персонализированного топографически ориентированного навигационного лечения.

Сведения об авторах статьи:

Кухарская Юлия Игоревна – аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. E-mail: yuliakuharskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1095-6378.

Володин Павел Львович – д.м.н., заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. Тел. 8(499)488-84-55. E-mail: volodinpl@mntk.ru. ORCID: 0000-0003-1460-9960.

Иванова Елена Владимировна – к.м.н., врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. Тел. 8(499)488-85-85. E-mail: elena-mntk@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9044-3400.

ЛИТЕРАТУРА

1. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia / S. Rogers [et al.] // Ophthalmology. – 2010. – Vol 117(2). – P.313-319.
2. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion / E. Stefansson [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. –1990.– Vol 31(2). – P.284-289.
3. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 / H. Noma [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2005. – Vol 140(2). – P.256-261.
4. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates / H. Ozaki [et al.] // Exp Eye Res. – 1997. – Vol 64(4) – P. 505-517.
5. Microvascular abnormalities on optical coherence tomography angiography in macular edema associated with branch retinal vein occlusion / N. Suzuki [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2016. – Vol 161:126–P.32.e1.
6. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa / F. Coscas [et al.] // Am J Ophthalmol. – 2016.– Vol 161:160–P.71.e1–2.

7. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: correlations between macular vascular density, visual acuity, and peripheral nonperfusion area on fluorescein angiography / D. Seknazi [et al.] // *Retina*. –2018.– Vol 38(8) – P.1562-1570.
8. Quantitative microvascular analysis of retinal venous occlusions by spectral domain optical coherence tomography angiography / N. Koulisis [et al.] // *PLoS One*. – 2017 – Vol 12(4): e0176404.
9. Retinal Microvasculature and visual acuity in eyes with branch retinal vein occlusion: imaging analysis by optical coherence tomography angiography / T. Wakabayashi [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2017. – Vol 58(4) – P.2087-2094.
10. Sectoral changes of the peripapillary choroidal thickness in patients with unilateral branch retinal vein occlusion / N. Lee [et al.] // *Int J Ophthalmol*. – 2019 – Vol 12(3). – P.472-479.
11. Prediction of Retinal Ischemia in Branch Retinal Vein Occlusion: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study / H. Lim [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2015. – Vol. 56(11). – P.6622-9.
12. Retinal sensitivity after resolution of the macular edema associated with retinal vein occlusion / M. Ota [et al.] // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. – 2012. – Vol. 250(5) – P.635-44.
13. Analysis of retinal nonperfusion using depth-integrated optical coherence tomography images in eyes with branch retinal vein occlusion / S. Sakimoto [et al.] // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. – 2015. – Vol. 56(1) – P.640-6.

REFERENCES

1. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, [et al.]. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010;117(2):313-319.e1
2. Stefánsson E, Novack RL, Hatchell DL. Vitrectomy prevents retinal hypoxia in branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990 Feb;31(2):284-9.
3. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, Jian K, Sakamoto I, Nakano K, Yamashita H, Minamoto A, Mishima HK. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*. 2005 Aug;140(2):256-61. doi: 10.1016/j.ajo.2005.03.003.
4. Ozaki H, Hayashi H, Vinos SA, Moromizato Y, Campochiaro PA, Oshima K. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res*. 1997 Apr;64(4):505-17. doi: 10.1006/exer.1996.0239
5. Suzuki N, Hirano Y, Yoshida M, Tomiyasu T, Uemura A, Yasukawa T, Ogura Y. Microvascular Abnormalities on Optical Coherence Tomography Angiography in Macular Edema Associated With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jan;161:126-32.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2015.09.038.
6. Coscas F, Glacet-Bernard A, Miere A, Caillaux V, Uzzan J, Lupidi M, Coscas G, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Superficial and Deep Capillary Plexa. *Am J Ophthalmol*. 2016 Jan;161:160-71.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.10.008.
7. Seknazi D, Coscas F, Sellam A, Rouimi F, Coscas G, Souied EH, Glacet-Bernard A. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN RETINAL VEIN OCCLUSION: Correlations Between Macular Vascular Density, Visual Acuity, and Peripheral Nonperfusion Area on Fluorescein Angiography. *Retina*. 2018 Aug;38(8):1562-1570. doi: 10.1097/IAE.0000000000001737.
8. Koulisis N, Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Burkemper B, Olmos de Koo LC, Moshfeghi AA, Ameri H, Puliafito CA, Isozaki VL, Wang RK, Kashani AH. Quantitative microvascular analysis of retinal venous occlusions by spectral domain optical coherence tomography angiography. *PLoS One*. 2017 Apr 24;12(4):e0176404. doi: 10.1371/journal.pone.0176404.
9. Wakabayashi T, Sato T, Hara-Ueno C, Fukushima Y, Sayanagi K, Shiraki N, Sawa M, Ikuno Y, Sakaguchi H, Nishida K. Retinal Microvasculature and Visual Acuity in Eyes With Branch Retinal Vein Occlusion: Imaging Analysis by Optical Coherence Tomography Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Apr 1;58(4):2087-2094. doi: 10.1167/iovs.16-21208.
10. Lee NE, Kang HM, Choi JH, Koh HJ, Lee SC. Sectoral changes of the peripapillary choroidal thickness in patients with unilateral branch retinal vein occlusion. *Int J Ophthalmol*. 2019 Mar 18;12(3):472-479. doi: 10.18240/ijo.2019.03.19.
11. Lim HB, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Prediction of Retinal Ischemia in Branch Retinal Vein Occlusion: Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Oct;56(11):6622-9. doi: 10.1167/iovs.15-17678
12. Ota M, Tsujikawa A, Ojima Y, Miyamoto K, Murakami T, Ogino K, Akagi-Kurashige Y, Muraoka Y, Yoshimura N. Retinal sensitivity after resolution of the macular edema associated with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 May;250(5):635-44. doi: 10.1007/s00417-011-1860-0
13. Sakimoto S, Gomi F, Sakaguchi H, Akiba M, Kamei M, Nishida K. Analysis of retinal nonperfusion using depth-integrated optical coherence tomography images in eyes with branch retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 Jan 8;56(1):640-6. doi: 10.1167/iovs.14-15673

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.322
© Коллектив авторов, 2021

А.А. Низамова¹, Э.Х. Галияхметова¹, Н.В. Кудашкина¹,
С.Р. Хасанова¹, Т.В. Булгаков², Э.Р. Хакимова¹

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ПРИ АНАЛИЗЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ САПОНИНОВ GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM

¹ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГКУ «Экспертно-криминалистический центр Министерства внутренних дел
Российской Федерации», г. Москва

Цель исследования: изучить тритерпеновые сапонины травы *Gynostemma pentaphyllum*, интродуцированной в Республике Башкортостан, методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии.

Материал и методы: объектом исследования служила трава *Gynostemma pentaphyllum*, представляющая собой высушенные надземные части: стебли с простыми длинночерешковыми глубоко пальчато-рассеченными листьями и мелкими цветками в метельчатом или кистевидном соцветии. Исследования проводили методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ), который основан на получении хроматограмм на тонком слое сорбента с последующей записью фингерпринтов в программном обеспечении видеоденситометра Sorbfil TLC.

Результаты и выводы: в процессе лабораторных исследований подобраны оптимальные условия для проведения хроматографического анализа спиртовых извлечений из травы. Результаты качественного анализа сырья гностеммы пятилистной методом ВЭТСХ показали наличие тритерпеновых сапонинов, из которых идентифицированы гинсенозиды и β-эсцин, последний впервые установлен в интродуцированном сырье. Также установлено, что доминирующим тритерпеновым сапонином в анализируемых пробах явился β-эсцин ($R_f=0,45$), имеющий темно-оранжевой флюоресценцию в ультрафиолетовом свете после окрашивания специфическим реагентом. Количественное содержание доминирующего сапонины в траве гностеммы пятилистной составило $0,317\pm 0,011\%$.

Ключевые слова: трава *Gynostemma pentaphyllum*, хроматоденситометрия, тритерпеновые сапонины, фингерпринты, β-эсцин, гинсенозиды, гипенозиды.

A.A. Nizamova, E.Kh. Galiakhmetova, N.V. Kudashkina,
S.R. Khasanova, T.V. Bulgakov, E.R. Khakimova

HIGH-PERFORMANCE THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE ANALYSIS OF TRITERPENE SAPONINS GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM

Objective: to study the triterpene saponins of the herb *Gynostemma pentaphyllum*, introduced in the Republic of Bashkortostan, by the method of high-performance thin-layer chromatography.

Material and methods: the object of the study was the herb of *Gynostemma pentaphyllum*, which is a dried aerial part: stems with simple long-petiole deeply palmately dissected leaves and small flowers in panicle or racemose inflorescences. The studies were carried out by the method of high-performance thin-layer chromatography (HPTLC), which is based on obtaining chromatograms on a thin layer of sorbent with subsequent recording of «fingerprints» in the software.

Results and conclusions: in the course of laboratory studies, optimal conditions were selected for conducting chromatographic analysis of alcoholic extracts of the herb. The results of a qualitative analysis of the *Gynostemma pentaphyllum* raw materials by the HPTLC method showed the presence of triterpene saponins, of which ginsenosides and β-escin were identified, the latter was first established in the introduced raw material. It was also found that the dominant triterpene saponin in the analyzed samples was β-escin ($R_f = 0,45$), which has a dark orange fluorescence in ultraviolet light after staining with a specific reagent. The quantitative content of the dominant saponin in the herb of *Gynostemma pentaphyllum* was $0,317\pm 0,011\%$.

Key words: herb *Gynostemma pentaphyllum*, chromatodensitometry, triterpene saponins, fingerprints, β-escin, ginsenosides, hypenosides.

Каждое лекарственное растительное сырье, входящее в Государственную Фармакопею, регламентировано на подлинность и доброкачественность. Малоизученные (не фармакопейные) виды лекарственного растительного сырья подвергаются целому ряду исследований, которые в дальнейшем позволят разработать нормативный документ для внедрения изучаемого сырья в медицинскую практику. Чаще всего в оценке качества и идентификации растительного сырья используются инструментальные методы анализа (хроматографические, спектроскопические и

т. д.), основанные на получении так называемых отпечатков пальцев – фингерпринтов [5,9]. Одним из простых способов первичного скрининга является тонкослойная хроматография (ТСХ), обладающая рядом преимуществ (простотой, универсальностью, высокой скоростью исполнения, чувствительностью и воспроизводимостью) перед сложными и трудоемкими инструментальными методами она является более доступным методом получения фингерпринтов лекарственных растений [6]. При оснащении ТСХ денситометрическим сканером, называемым высоко-

эффективной тонкослойной хроматографией (ВЭТСХ), появляется уникальная возможность записать «фингерпринты» ТСХ в программном обеспечении и детектировать пятна с переводом их в форму хроматографических пиков, а также рассчитать значения факторов удерживания (R_f), площади (S) и высоты (H) пиков и концентрацию вещества в пятнах. Хроматоденситометрия обеспечивает возможность качественного и количественного определения изучаемых веществ и документирования результатов. Метод ВЭТСХ играет важную роль в стандартизации и оценке качества неизученного лекарственного растительного сырья [3].

Ученые обратили внимание на потенциально новое южное растение – гиностемма пятилистная (*Gynostemma pentaphyllum*), обладающую целым рядом лечебно-профилактических свойств. Благодаря комплексу ценных биологически активных веществ, гиностемма оказывает влияние на органы кроветворения, кровообращения, дыхания, пищеварения, центральную и периферическую нервную системы, иммунную и мочеполовую системы, систему желез внутренней секреции и др. [8]. Терапевтические свойства данного растения проявляются за счет наличия обширного комплекса следующих биоактивных компонентов: сапонинов (гипенозиды 3,4,8,12), каротиноидов (α -каротин и β -каротин, цис-неоксантин, виолаксантин, ауксантин, лютеоксантин, лютеин), полисахаридов (GPP1_a, GPP2_b, GPP3_a PGSP), флавоноидов (омбуин, изорамнетин-3-О-рутинозид, изорамнетин, кверцетин, кемферол-3-О-рутинозид, рутин, омбуозид), аминокислот и микроэлементов (Cu, Fe, Zn, Mn, Co, Ni, Se, Mo, Sr), органических кислот (кофейная и малоновая кислоты) [4,8]. Из вышеперечисленных соединений особое внимание вызывают тритерпеновые сапонины, проявляющие стимулирующие, адаптогенные, жаропонижающие, отхаркивающие и другие свойства. На сегодняшний день описано около 200 различных сапонинов, присутствующих в гиностемме пятилистной. Некоторые из них схожи с теми, что содержатся в женьшене настоящей – *Panax ginseng* (гинсенозиды Rg₁, Rg₃, Rd и F₂ *P.ginseng* идентичны гипенозидам 3,4,8,12 *G.pentaphyllum* соответственно) [7]. Сапонины вносят существенный вклад в многообразие химического состава и терапевтическую эффективность растения, вызывая тем самым интерес для более детального их изучения.

В Российской Федерации *Gynostemma pentaphyllum* встречается на северо-восточной

границе Дальнего Востока. Гиностемма известна в основном по немногим гербарным образцам с Охотоморской стороны острова Кунашир (рис. 1). За пределами Российской Федерации гиностемма широко распространена в Китае, Корее, Японии, Индии и Малайзии [2].



Рис. 1. Гербарный образец гиностеммы пятилистной

Цель исследования: изучить тритерпеновые сапонины травы *Gynostemma pentaphyllum* методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии, интродуцированной в Республику Башкортостан.

Материал и методы

Основным материалом для исследования служила трава *Gynostemma pentaphyllum*, интродуцированная на Урале. Сырье *Gynostemma pentaphyllum* заготавливали в период вегетации в Республике Башкортостан в 2020 г., высушивали воздушно-теневым способом и хранили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0011.15 «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» (рис. 2) [1].



Рис. 2. Сырье *Gynostemma pentaphyllum*

Трава *Gynostemma pentaphyllum* представляет собой высушенные надземные части стеблей толщиной до 1-2 мм и длиной 1,5-2 м (жизненная форма – травянистая лиана) с

простыми длинночерешковыми глубоко пальчато-рассеченными листьями с 5-7 эллиптическими или ланцетно-яйцевидными долями и с цветками в метельчатом или кистевидном соцветии.

Тритерпеновые сапонины сырья анализировали хроматографически согласно следующей методике: на линию старта хроматографической пластинки «Sorbfil ПТСХ-АФ-В-УФ» с закрепленным слоем силикагеля, активированной в сушильном лабораторном шкафу (серии LOIP LF с модулем управления TS87B) при температуре, равной 105 °С, в течение 60 минут микрокапилляром наносили 0,025 мл исследуемое извлечение и 0,05% спиртовые растворы стандартных образцов (PCO). Пластинку высушивали при комнатной температуре, далее помещали в камеру с предварительно насыщенной подвижной фазой и хроматографировали восходящим способом при температуре 18-20 °С. После прохождения приблизительно 10 см подвижной фазы пластинку вынимали и высушивали в течение 20 минут при комнатной температуре.

В качестве подвижных фаз служили следующие системы растворителей: петролейный эфир-хлороформ-уксусная кислота (10:4:0,4), хлороформ – этилацетат (9:1), хлороформ – метанол – вода (26:14:3), бензол-ацетон (3:1).

Хроматограммы проявляли специфическим реагентом – раствором серной кислоты 20%, нанесенным пульверизатором, нагревали в термостате при 105 °С в течение 5 минут и детектировали просмотром хроматограммы в видимом и ультрафиолетовом свете при длине волны 254 и 365 нм. Для идентификации при-

родных веществ использовали стандартные образцы: гинсенозид Rg₁ (CAS № 22427-39-0, производитель Carl Roth GmbH + Co KG), β-эсцин (CAS № 11072-93-8, производитель Santa Cruz Biotechnology).

Извлечения из травы *Gynostemma pentaphyllum* для хроматографирования получали экстракцией 95% этиловым спиртом в соотношении 1:30 [1].

Количественное определение доминирующего тритерпенового сапонины в исследуемом сырье проводили хроматоденситометрическим методом. Для этого полученные пластинки методом ТСХ анализировали с использованием денситометра Sorbfil TLC (ООО Имид, Россия). Прибор представлен осветительной камерой марки Sorbfil KC 4.00.000, видеокамерой Sony DCR-CX190E и программой для видеоденситометра Sorbfil TLC. в электронном варианте. После введения и сохранения изображения хроматограмм в программном обеспечении, возможно выделение на нем рабочего участка; проведение обработки пятен и переведение их в форму хроматографических пиков для расчета значения R_f, S, N и автоматического вычисления содержания вещества в анализируемых пятнах, которые были нанесены количественно [3].

Статистический анализ проводили, используя критерий Стьюдента [1].

Результаты и обсуждения

В результате проведения хроматографии в тонком слое сорбента наиболее четкое разделение тритерпеновых сапонинов наблюдали в системе растворителей хлороформ-метанол-вода (26:14:3) (табл. 1).

Таблица 1

Результаты детектирования хроматограммы извлечений из *Gynostemma pentaphyllum*

R _f	Пятна, видимые при λ=254	Окраска пятен после проявления специфическим реагентом		Сапонины
		λ=365	в видимом свете	
0,45	–	Темно-оранжевая	Желто-оранжевая	β-эсцин
0,49	–	Светло-зеленая	Зеленая	–
0,56	+	Светло-оранжевая	–	–
0,62	–	Светло-желтая	Желтоватая	–
0,67	+	Светло-зелено-синяя	Светло-коричневая	–
0,70	–	Светло-розовая	–	–
0,74	+	Желто-оранжевая	Темно-коричневая	–
0,78	–	Розовая	Темно-розовая	Гинсенозид Rg ₁
0,85	–	Светло-синяя	Светло-оранжевая	–
0,92	+	Светло-фиолетовая	Темно-оранжевая	–
0,95	–	Темно-фиолетовая	Темно-фиолетовая	–

На пластинке Sorbfil после детектирования специфическим реагентом спиртового извлечения проявлялось около 11 зон адсорбции, из которых не менее 6-7 зон сапониновой природы. При сравнении R_f-стандартных образцов со значениями R_f полученных зон адсорбции установлено присутствие в траве гиностеммы пятилистной тритерпеновых сапо-

нинов гинсенозида Rg₁ (R_f=0,78), имеющего розовую флюоресценцию, и β-эсцина (R_f=0,45), имеющего темно-оранжевую флюоресценцию в УФ-свете (рис. 3).

Согласно литературным данным в дикорастущей гиностемме пятилистной из сапонинов присутствуют гинсенозиды [4]. В интродуцированной гиностемме по полученным

результатам оказалось, что в ней содержатся не только гинсенозиды, но и другие тритерпеновые сапонины, доминирующим из которых был β -эсцин (рис. 4, табл. 2).

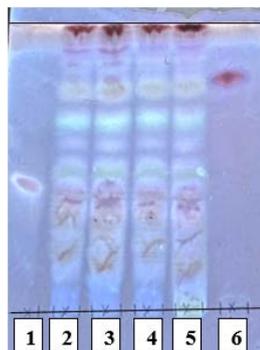


Рис. 3. Хроматограмма в УФ-свете после детектирования раствором 20% серной кислоты при $\lambda=365$ нм: 1 – растворы стандартных образцов (PCO) β -эсцина; 2 – спиртовые извлечения травы; 3-5 – растворы стандартных образцов (PCO) гинсенозида Rg_1 ; 6 – растворы стандартных образцов (PCO) гинсенозида Rg_2 .

В исследуемых образцах нами было определено количественное содержание индивидуальных веществ, которое устанавливали по S и H на денситограмме.

Для количественного определения β -эсцина как доминирующего сапонины измерения проводили в 4 параллельных опытах в одинаковых условиях (рис. 5): использовали 95% спиртовое извлечение травы гинсестеммы пятилистной в соотношении 1:30, объем наносимых проб извлечения и стандартного образца – 25 мкл. Концентрация спиртового раствора PCO β -эсцина составила 0,05%.

В результате экспериментальных исследований содержание в анализируемых пробах β -эсцина составило $0,317 \pm 0,011\%$ (табл. 3).

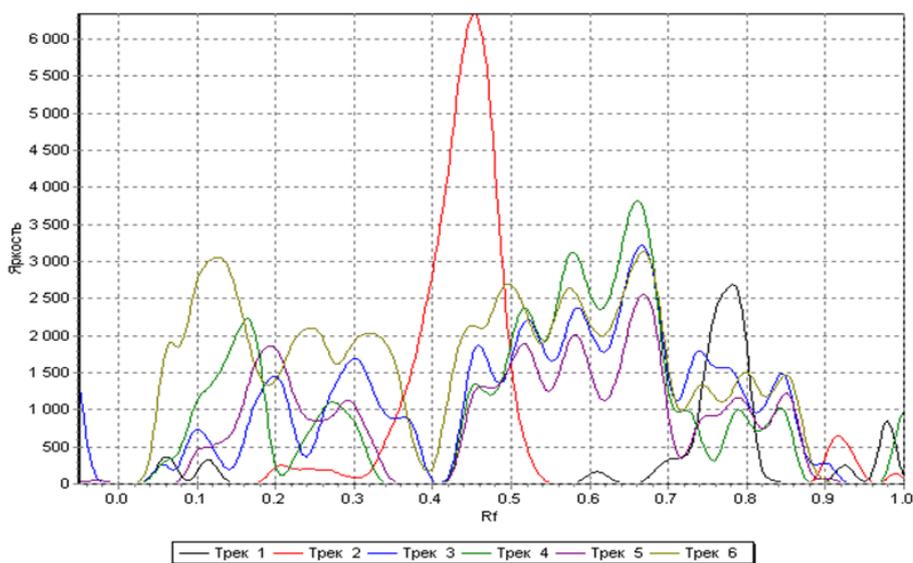


Рис. 4. Денситограмма (трек 1 – PCO гинсенозида Rg_1 ; трек 2 – PCO β -эсцина; треки 3,4,5,6 – спиртовое извлечение травы гинсестеммы пятилистной)

Таблица 2

Результаты денситограммы извлечений *Gynostemma pentaphyllum*

Пик	R_f	S	H	Описание
1	0,78	68957	2689	Гинсенозид Rg_1
2	0,45	225186	6344	β -эсцин
3	0,78	26780	1569	Исследуемый образец
	0,45	32561	1872	
4	0,78	16998	998	
	0,45	20298	1343	
5	0,78	23785	1161	
	0,45	18968	1321	
6	0,78	30129	1509	
	0,45	36388	2137	

Таблица 3

Результаты расчета концентрации β -эсцина и метрологическая характеристика методики

№ трека	Стандарт/Образец	C, %	R_f	Метрологическая характеристика
2	Стандарт	0,05	0,45	-
3	Образец	0,320	0,45	$\bar{X} = 0,317$ $S_{\bar{X}} = 0,0035$ $\epsilon_{\alpha} = 0,0111$ $\epsilon_{отн} = 3,51\%$
4	->-	0,312	0,45	
5	->-	0,310	0,45	
6	->-	0,325	0,45	

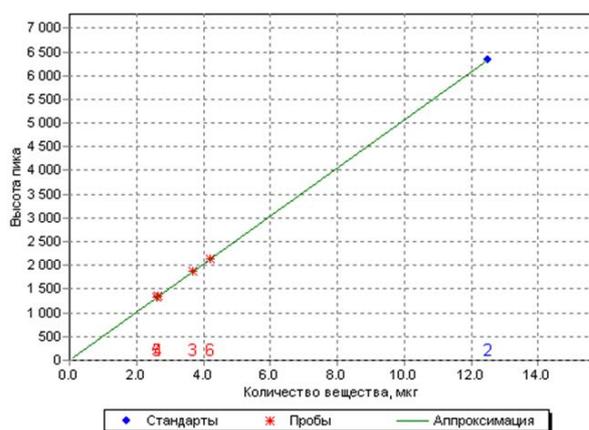


Рис. 5. График расчета в анализируемых образцах β-эсцина по высоте пика (синий – стандарт, красный – опытные образцы)

Выводы

1. В ходе лабораторных исследований подобраны оптимальные условия хроматографи-

рования травы гиностеммы пятилистной: система растворителей хлороформ-метанол-вода – 2б:14:3; хроматографические пластинки марки «Sorbfil ПТСХ-АФ-В-УФ» с предварительной активацией в сушильном лабораторном шкафу (105 °С в течение 5 минут); время насыщения хроматографической камеры 2 часа; температура хроматографирования 18-20 °С, проявитель – 20% раствор серной кислоты.

2. Результаты качественного анализа травы гиностеммы пятилистной методом ВЭТСХ показали наличие в сырье тритерпеновых сапонинов, из которых идентифицированы гинсенозиды и β-эсцин, впервые установленный в интродуцированном сырье и является доминирующим.

3. Содержание β-эсцина в сырье составляет 0,317±0,011%.

Сведения об авторах статьи:

Низамова Альфина Ансафовна – аспирант и ассистент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alfina.nizamova@bk.ru.

Галияхметова Эльвира Халитовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru.

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: phytoart@mail.ru.

Хасанова Светлана Рашитовна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: svetkhasanova@yandex.ru.

Булгаков Тимур Виллорович – к.фарм.н., ведущий научный сотрудник отдела научных исследований по специальным видам экспертиз и экспертно-криминалистических противодействии наркопреступности управления научных исследований, ФГКУ «ЭКЦ МВД России». Адрес: 125130, г. Москва, ул. Зои и Александра Космодемьянских, 5. E-mail: trister@inbox.ru.

Хакимова Элина Рустэмовна – студентка 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-22-85. E-mail: farmakognosia@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. [Электронный ресурс] // Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 10.12.20).
2. Еремин, В.М. Красная книга Сахалинской области: растения и грибы / В. М. Еремин. – Кемерово, 2019. – 354 с.
3. Хасанова, С.Р. Возможности использования денситометрии в стандартизации лекарственного растительного сырья / С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина, Р.Р. Файзуллина // Человек и лекарство: сборник матер. XXI Российского национального конгресса. – 2014. – С. 347-348.
4. Anti-cancer effects of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino (Jiaogulan) / Y. Li // Journal Chinese Medicine. –2016. Vol. 11, № 1. – P. 43-58.
5. Chromatographic and spectral fingerprinting standartization of traditional medicines: an overview as modern tools / L. Giri [et al.] // Research Journal of Phitochemistry. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 234.
6. Hariprasad, P. Chromatographic fingerprint analysis of *Rumex vesicarius* L. by HPTLC technique/ P. Hariprasad, N. Ramakrishnan // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2012. – № 1. – P. 57.
7. Mishra, R.N. Jiao Gu Lan (*Gynostemma pentaphyllum*): The Chinese rasayan-current research scenario / R.N. Mishra, D. Joshi // J. Res Pharm Biomed Sci. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 1483-1502.
8. Navratilova, Z. *Gynostemma pentaphyllum* - active compounds and therapeutic effects / Z. Navratilova. // J. Prakticke lekarenstvi. – 2017. Vol. 13, № 3. – P. 116-118.
9. Nikam, P.H. Future trends in standardization of herbal drugs / P. H. Nikam, J. Kareparamban, A. Jadhav, V. Kadam. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2012. – Vol. 02, № 06. – P. 38.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV Edition: Scientific Center for Expertise of Medical Devices. Link: Available from URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopoea.php> (as of August 1, 2019). (In English).
2. Eremim VM. Krasnaya kniga Sakhalinskoi oblasti: Rasteniya i griby. / Kemerovo.2019; 354. (In Russ.).
3. Khasanova S.R., Kudashkina N.V., Fayzullina R.R. Possibilities of using densitometry in standardization of medicinal plant raw materials. Man and medicine: proceedings of the XXI Russian National Congress. Moscow, 2014, pp. 347-348. (in Russ.).
4. Y. Li Anti-cancer effects of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino (Jiaogulan) / Y. Li. Journal Chinese Medicine. 2016; 11 (1):43-58. DOI: 10.1186/s13020-016-0114-9. (In English).
5. L. Giri Chromatographic and spectral fingerprinting standartization of traditional medicines: an overview as modern tools. Research Journal of Phitochemistry.2010; 4 (4): 234. DOI: 10.3923/rjphyto.2010.234.241. (In English).

6. Hariprasad P., Ramakrishnan N. Chromatographic fingerprint analysis of *Rumex vesicarius* L. by HPTLC technique. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012; (1):. 57. (In English).
7. Mishra, R.N. Jiao Gu Lan (*Gynostemma pentaphyllum*): The Chinese rasayan-current research scenario. *J. Res Pharm Biomed Sci*. 2011; 4 (2): 1483-1502. (In English).
8. Navratilova, Z. *Gynostemma pentaphyllum* - active compounds and therapeutic effects. *J. Prakticke lekarenstvi*. 2017;13 (3): 116-118. DOI: 10.36290/lek.2017.015
9. Nikam P. H., Kareparamban, A. Jadhav, V. Kadam. Future trends in standardization of herbal drugs. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2012; 2 (6):06. – 38. DOI: 10.7324/JAPS.2012.2631.

УДК 615.322:582.631(470.56)
© Коллектив авторов, 2021

А.А. Синеговец, А.И. Бондаренко,
Н.А. Кузьмичева, И.П. Воронкова, И.В. Михайлова
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ В CALENDULA OFFICINALIS L., ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ
НА ТЕРРИТОРИИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ**
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Оренбург*

Цель. Сравнительный анализ содержания биологически активных веществ цветков календулы лекарственной, произрастающей на территории Оренбургской области.

Материал и методы. Оценка количественного содержания биологически активных веществ (БАВ) проводили спектрофотометрическим методом и методом кислотно-основного и окислительно-восстановительного титрования.

Результаты. Сравнительный анализ БАВ выявил максимальное содержание флавоноидов ($1,61 \pm 0,16\%$) и аскорбиновой кислоты ($1,18 \pm 0,05\%$) в цветках календулы, произрастающей в Асекеевском районе, органических кислот ($3,0 \pm 0,16\%$) в цветках календулы Новосергиевского района, дубильных веществ ($4,47 \pm 0,39\%$) в цветках календулы Шарлыкского района.

Выводы. Данные результаты достоверно превышают содержание БАВ в официальном сырье, что позволяет рассматривать цветки *Calendula officinalis* L., произрастающей в различных районах Оренбургской области, как потенциальный источник флавоноидов, дубильных веществ, органических кислот, в том числе аскорбиновой, а изученные районы могут рассматриваться в качестве новых территорий для культивирования данного растения.

Ключевые слова: сумма флавоноидов, органические кислоты, дубильные вещества, аскорбиновая кислота, *Calendula officinalis* L., Оренбургская область.

А.А. Sinegovets, A. I. Bondarenko,
N.A. Kuzmicheva, I.P. Voronkova, I.V. Mikhailova
**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT
OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF CALENDULA OFFICINALIS L.,
GROWING ON THE TERRITORY OF THE ORENBURG REGION**

Purpose. Comparative analysis of the content of biologically active substances of the flowers of *Calendula officinalis* L. growing in the Orenburg region.

Material and methods. The quantitative content of biologically active substances (BAS) was assessed by the spectrophotometric method, by the method of acid-base titration and by the method of redox titration.

Results. Comparative analysis of biologically active substances revealed the maximum content of the sum of flavonoids ($1,61 \pm 0,16\%$) and ascorbic acid ($1,18 \pm 0,05\%$) in the flowers of *Calendula officinalis* L. growing in the Asekeevsky district, the sum of organic acids ($3,0 \pm 0,16\%$) – in the flowers of *Calendula officinalis* L. growing of Novosergievsky district, tannins ($4,47 \pm 0,39\%$) – in the flowers of *Calendula officinalis* L. growing in Sharlyksky district.

Conclusions. These results significantly exceed the content of biologically active substances in official raw materials, which makes it possible to consider the flowers of *Calendula officinalis* L. growing in different areas of the Orenburg region as a potential source of flavonoids, tannins, organic acids, including ascorbic acid, and the studied areas can be considered as new territories for plant cultivation.

Key words: sum of flavonoids, organic acids, tannins, ascorbic acid, *Calendula officinalis* L., Orenburg region.

В последние годы возрастает популярность препаратов на основе растительного сырья и увеличивается интерес к природным биологически активным веществам (БАВ) и препаратам, создаваемым на их основе [2]. Одним из наиболее известных лекарственных растений является *Calendula officinalis* L., которая широко распространена на территории Российской Федерации, в том числе и в Оренбургской области. Обширный спектр фармакологической активности цветков календулы (противовоспалительные, регенерирующие,

антимикробные, желчегонные, отхаркивающие свойства) обусловлен наличием разнообразных классов БАВ: флавоноидов, органических кислот, в том числе аскорбиновой кислоты, дубильных веществ, что делает календулу перспективным ресурсом новых лекарственных растительных препаратов [3]. Актуальным является поиск новых ареалов произрастания цветков *Calendula officinalis* L., в качестве которых рассматриваются и районы Оренбургской области, а также влияние климатических условий данных районов на

накопление БАВ. Целью исследования явился сравнительный анализ содержания биологически активных веществ в *Calendula officinalis* L., произрастающей в различных регионах Оренбургской области.

Материал и методы

В качестве объектов исследования использовали цветки *Calendula officinalis* L., собранные в Восточном (Адамовский район), Западном (Асекеевский район), Северном (Шарлыкский район) и Центральном (Новосергиевский район) регионах Оренбургской области. Группой сравнения являлось сырье, приобретенное в аптечной сети (г. Красногорск «Лекарственные средства»). Выбор районов обусловлен климатическими условиями, способствующими накоплению БАВ, а также благоприятной экологической обстановкой.

Оценку количественного содержания суммы флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии на спектрофотометре Apel PD-303UV («Апель», Япония) в пересчете на рутин по удельному показателю поглощения [8]. Оценку количественного содержания дубильных веществ и органических кислот проводили методом титриметрии: содержание суммы дубильных веществ определяли в пересчете на танин, суммы свободных органических кислот – в пере-

счете на яблочную кислоту. Уровень кислоты аскорбиновой определяли методом окислительно-восстановительного титрования [8].

Статистическая обработка первичных данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 6.0. Для сравнения полученных данных использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Данный параметр позволяет выявить различия между малыми выборками. Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в анализируемых выборках достоверны. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ количественного содержания БАВ в цветках *Calendula officinalis* L., произрастающей в различных районах Оренбургской области, по сравнению с официальным сырьем выявил максимальное содержание суммы флавоноидов ($1,61 \pm 0,16\%$) и аскорбиновой кислоты ($1,18 \pm 0,05\%$) в цветках календулы, произрастающей в Асекеевском районе, максимальное накопление суммы органических кислот ($3,0 \pm 0,16\%$) – в цветках календулы Новосергиевского района, максимальное содержание дубильных веществ ($4,47 \pm 0,39\%$) – в цветках календулы Шарлыкского района (см. рисунок).

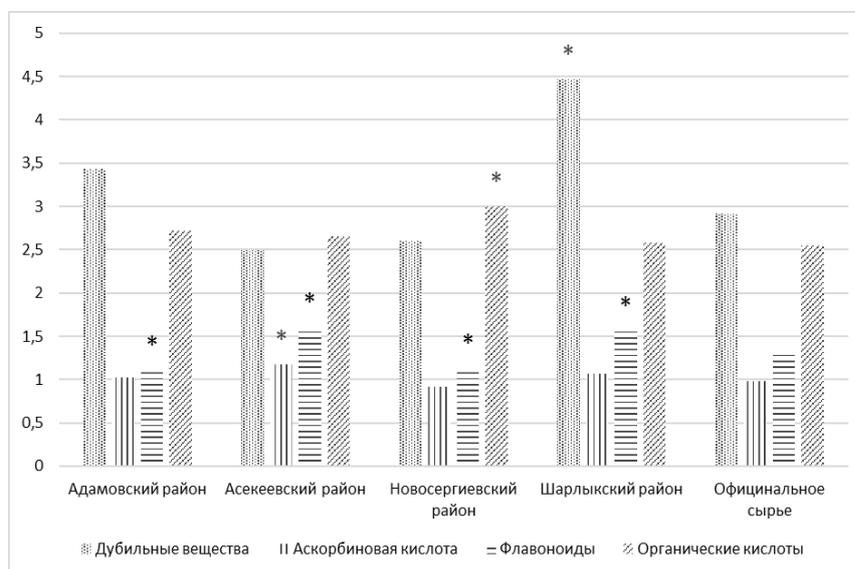


Рис. Результаты количественного содержания биологически активных веществ в цветках *Calendula officinalis* L.
* Достоверные отличия по сравнению с официальным сырьем.

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что выявленные различия по количественному содержанию изученных БАВ в сырье могут быть объяснены различными климатическими условиями районов произрастания цветков *Calendula officinalis* L. Известно [5;8], что накоплению флавоноидов способствуют умеренный температурный режим и оп-

тимальный режим светового дня, а накоплению аскорбиновой кислоты – оптимальный состав почв (почвы богатые соединениями меди, бора, цинка, азота) [4], что и характерно для Асекеевского района, в сырье которого обнаружено максимальное содержание суммы флавоноидов и аскорбиновой кислоты. В то же время большое количество осадков в совокупности с пре-

обладанием плотных известковых почв, богатых фосфором, способствует накоплению дубильных веществ, выявленных в цветках *Calendula officinalis* L., произрастающих на территории Шарлыкского района [10]. Благоприятными факторами для накопления органических кислот являются длительная продолжительность светового дня и низкие перепады температур, что характерно для Новосергиевского района, где наблюдается наибольшее накопление суммы органических кислот в исследуемом сырье [9].

Заключение

Таким образом, цветки календулы *Calendula officinalis* L., произрастающие в Асекеевском, Новосергиевском и Шарлыкском районах Оренбургской области можно рассматривать как потенциальный источник флавоноидов, дубильных веществ, органических кислот, в том числе аскорбиновой, а изученные районы могут рассматриваться в качестве новых территорий для культивирования изучаемого растения.

Сведения об авторах статьи:

Синеговец Ангелина Анатольевна – ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: a.a.sinegovets@yandex.ru.

Бондаренко Анатолий Игоревич – ассистент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: anat1998bond@mail.ru.

Кузьмичева Наталия Александровна – старший преподаватель кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: natalie-vip@list.ru.

Воронкова Ирина Петровна – к.б.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: i.voronkova@bk.ru.

Михайлова Ирина Валерьевна – д.б.н., доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: michaylova74@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова, А.В. Лекарственные травы и биологически активные добавки / А.В. Астахова // Безопасность лекарств. – 2000. – № 1. – С.83-95.
2. Билич, Г.И. Медицинская популярная энциклопедия. Человек и здоровье / Г.И. Билич, Л.А. Назарова. – М., Изд-во: «Воделей». – 1998. – 753 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. В 3 т. / Министерство здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс] – URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/pirogov/34/128/> (дата обращения 08.04.2021).
4. Кретович, В.Л. Введение в энзимологию / В.Л. Кретович. – М.: Наука, 1986. – 332 с.
5. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография / А.В. Куркина. – Самара: Общество с ограниченной ответственностью «Офорт», 2012. – 290 с.
6. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности [Электронный ресурс] / В.А. Куркин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23252> (дата обращения: 08.04.2021).
7. Лобанова, А.А. Исследование биологически активных флавоноидов в экстрактах из растительного сырья / А.А. Лобанова, В.В. Будаева, Г.В. Сакович // Химия растительного сырья. – 2004. – №1. – С.47-52.
8. Машурчак, Н.В. Влияние условий произрастания на накопление флавоноидов в природных и экспериментальных популяциях цмина песчаного (*Helichrysum avenarium* (L.) Moench) в Саратовской области: автореф. дисс.... канд. биол. наук. – Саратов, 2010. – 20 с.
9. Овчаров, К.Е. Физиологические основы всхожести семян / К.Е. Овчаров. – М.: Наука, 1989. – 385 с.
10. Самылина, И.А. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии: учебное пособие / И.А. Самылина, А.А. Сорокина. – М.: Мед. информ. агентство, 2007. – 671 с.

REFERENCES

1. Astahova A.V. Lekarstvennyye travy i biologicheski aktivnyye dobavki (Medicinal herbs and dietary supplements). Bezopasnost' lekarstv. 2000;(1):83-95. (In Russ).
2. Bilich G.I., Nazarova L.A. Medicinskaja populjarnaja jenciklopedija (Medical popular encyclopedia). M.,1998:753. (In Russ).
3. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii (State Pharmacopoeia of the Russian Federation). In 3 volumes. Ministry of Health of the Russian Federation. [Electronic resource] – URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/pirogov/34/128/> (date of application 08.04.2021). (In Russ).
4. Kretovich V.L. Vvedenie v jenzimologiju (Introduction to enzymology). M.:Nauka,1986:332. (In Russ).
5. Kurkina A.V. Flavonoidy farmakopejnyh rastenij (Flavonoids of pharmacopoeial plants): monograph. Samara:Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju «Ofort»,2012. – 290. (In Russ).
6. Kurkin V.A. [et al.] Flavonoids of medicinal plants: prognosis of antioxidant activity [Electronic resource]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;(2-2). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23252> (date of application: 08.04.2021). (In Russ).
7. Lobanova A.A., Budaeva V.V., Sakovich G.V. Issledovanie biologicheski aktivnyh flavonoidov v jekstraktah iz rastitel'nogo syr'ja (Research of biologically active flavonoids in extracts from vegetable raw materials). Himija rastitel'nogo syr'ja. 2004;(1):47-52. (In Russ).
8. Mashurchak N.V. Vlijanie uslovij proizrastaniya na nakoplenie flavonoidov v prirodnyh i jeksperimental'nyh populjacijah cmina peschanogo (*Helichrysum avenarium* (L.) Moench) v Saratovskoj oblasti (The influence of growing conditions on the accumulation of flavonoids in natural and experimental populations of sandy cmin (*Helichrysum avenarium* (L.) Moench) in the Saratov region): author. diss.... cand. biol. sciences. Saratov,2010:20. (In Russ).
9. Ovcharov K.E. Fiziologicheskie osnovy vshozhesti semjan (Physiological basis of seed germination). M.:Nauka,1989:385. (In Russ).
10. Samylina I.A., Sorokina A.A. Rukovodstvo k prakticheskim zanjatijam po farmakognozii (A guide to practical exercises in pharmacognosy): a textbook. M.:Med. inform. agency,2007:671.

И.И. Мусин, А.Г. Ящук, А.Р. Молоканова, П.А. Берг
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ
СЕТЧАТОГО ПОЛИПРОПИЛЕНОВОГО ПРОТЕЗА И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Послеоперационные осложнения при лечении пролапса гениталий в виде болевого синдрома и эрозий слизистой при применении сетчатых протезов становятся причиной разработки альтернативных материалов при коррекции пролапса гениталий.

Цель исследования: оценка мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) в комбинации с сетчатым протезом *in vivo*.

Материал и методы. 32 крысам Sprague Dawley в эксперименте было нанесено повреждение задней стенки влагалища с последующим применением ММСК в комбинации с сетчатым протезом, а в группе контроля заживление происходило только с применением сетчатого имплантата.

Результаты и обсуждение. В результате эксперимента (на 30-е сутки) в опытной группе крыс после применения ММСК восстановившаяся слизистая влагалища крыс была довольно интенсивно снабжена кровеносными сосудами, а на 7-е сутки рана эпителизовалась и под ней обнаруживалась грануляционная ткань. Применение ММСК привело к полной эпителизации раны и формированию структурно полноценной соединительнотканной пластинки слизистой и подслизистой оболочек.

Заключение. Использование аутологичных мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток в реконструкции тазового дна может значительно улучшить результаты реконструктивных операций.

Ключевые слова: пролапс гениталий, мезенхимальные стволовые клетки, сетчатые протезы, Mesh-ассоциированные осложнения.

I.I. Musin, A.G. Yashchuk, A.R. Molokanova, P.A. Berg
**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF A COMBINATION
OF MESH POLYPROPYLENE PROSTHESIS AND MESENCHYMAL STEM CELLS
FOR THE TREATMENT OF GENITAL PROLAPSE**

Postoperative complications in the treatment of genital prolapse in the form of pain syndrome and mucosal erosions when using mesh prostheses cause the development of alternative materials for the correction of genital prolapse.

The aim of the study was to evaluate multipotent mesenchymal stem cells (MMSCs) in combination with a mesh prosthesis in vivo.

Material and methods. 32 Sprague Dawley rats in the experiment were damaged by the posterior vaginal wall, followed by the use of MMSC in combination with a mesh prosthesis, and in the control group healing occurred only with the use of a mesh implant.

Results and discussion. As a result of the experiment (on the 30th day) in the experimental group of rats after the use of MMSC, the restored vaginal mucosa of rats was quite intensively supplied with blood vessels, and on the 7th day the wound was epithelized and granulation tissue was found under it. The use of MMSC led to complete epithelization of the wound and the formation of a structurally complete connective tissue plate of the mucous and submucosal membranes.

Conclusion. The use of autologous multipotent mesenchymal stem cells in pelvic floor reconstruction can significantly improve the results of reconstructive operations.

Keywords: genital prolapse, mesenchymal stem cells, mesh prostheses, Mesh-associated complications.

Полипропиленовые сетки как инструмент современной оперативной гинекологии использовались в общей хирургии для лечения грыж передней брюшной стенки [1]. Последние 10 лет дизайн и подход к использованию протеза менялся неоднократно, но при этом состав материала оставался неизменным. Широкое использование имплантатов позволило формировать показания к хирургическому лечению в зависимости от возраста. С появлением различных видов имплантов возникла необходимость в пересмотре теоретического и практического подходов к коррекции пролапса органов малого таза. Осложнения в виде болевого синдрома и эрозий слизистой составили 10-42% [2]. Это привело к отзыву сеток для вагинальной хирургии ведущих брендов во многих странах мира. На сегодняшний день многие исследователи разрабатывают альтернативные материалы полипропиленовой сетке

[3] и биорезорбируемым протезам [4] для коррекции пролапса органов малого таза. В последнее время появилось понимание того, что подходы к тканевой инженерии могут заметно улучшить результаты операций [5].

Цель исследования – оценка использования мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (ММСК) в комбинации с сетчатым протезом *in vivo*.

Материал и методы

Эксперимент проводился по разрешению этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, протокол № 10 от 13.11.2017. Экспериментальная модель представлена опытной группой из 32-х крыс Sprague Dawley 10-недельного возраста массой 200 г, которым было произведено механическое повреждение задней стенки влагалища. С целью восстановления целостности задней стенки влагалища использован сетча-

тый полимерный протез с культивированными на ней ММСК, которые были получены путем извлечения их из жировой ткани крыс в количестве 5000 в лаборатории клеточных культур ЦНИЛ БГМУ. В группе контроля у крыс также было произведено повреждение задней стенки влагалища, но репарация тканей происходила с применением только сетчатого протеза. Из опыта животные были выведены через 1 неделю, 2 недели и через месяц с последующим патоморфологическим исследованием стенки влагалища размером 1,5-2 см. Фиксация биоптатов производилась с помощью 10% раствора формалина, далее гистологические срезы были обработаны в парафине, окрашены гематоксилином, эозином и по Ван-Гизону.

Для анализа данных был применен пакет статистических программ Statistica 10.0 с использованием методов непараметрического анализа, в том числе ранговой корреляции с расчетом ранговых критериев по Краскелу-Уоллесу и Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

В зоне механического повреждения влагалища и установки полипропиленовой сетки у животных контрольной группы определялся воспалительный процесс, который формировал в области собственной соединительнотканной пластинки бессосудистую рубцовую ткань.

В опытной группе зависимость просвета сосудов от сроков наблюдения оказалась менее жесткой, несмотря на явное снижение этого параметра, различие между 7-м днем наблюдения (медиана (Me) = 610,6 мм², 25% квартиль (Q25) = 333,7 мм², 75% квартиль (Q75) = 833,5 мм²) и 14-м днем наблюдения (Me = 416,2 мм², Q25 = 239,2 мм², Q75 = 767,9 мм²), оказалось незначимым ($p > 0,36$). На 30-й день эксперимента снижение зависимости просвета сосудов от сроков наблюдения оказалось более выраженным (Me = 266,0 мм², Q25 = 195,9 мм², Q75 = 444,9 мм² при нижней границе вариации 0 мм²). Уровень площади просвета сосудов уже значимо отличался как от 7-дневного ($p < 0,003$), так и от 14-дневного ($p < 0,05$). Данные значения в опытной группе оказались значимо ($p < 0,0001$) выше, чем в контрольной группе. Полученные результаты представлены на рис. 1 и в нижеследующей таблице.

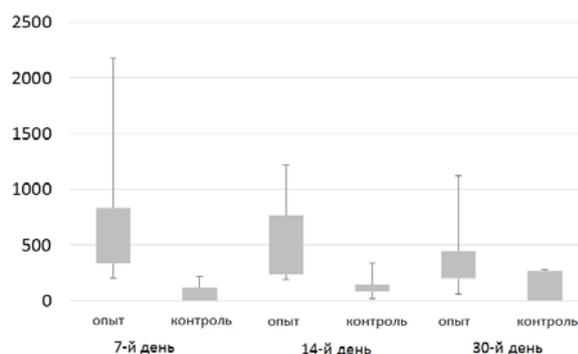


Рис. 1. Изменения площади просвета сосудов в слизистой влагалища крыс контрольной и опытной групп в разные сроки наблюдения (по оси абсцисс – сроки наблюдения (дни после операции), по оси ординат – площадь просвета сосудов в мкм²)

Таблица
Площадь просвета сосудов (в мкм²) в контрольной и опытной группах на 30-й день после операции

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
Медиана	184,2	266,0
Квартили 25%-75%	0-115,5	195,9-444,9
Min-Max	0-268,2	0-743,2

Таким образом, к концу эксперимента (на 30-е сутки), по сравнению с бессосудистой зарубцевавшейся соединительнотканной пластинкой слизистой влагалища крыс контрольной группы в опытной группе после применения ММСК восстановившаяся слизистая влагалища крыс была интенсивно снабжена кровеносными сосудами. Через неделю репарация приводила к эпителизации раны с обнаружением грануляционной ткани внутри. Через 2 недели было зарегистрировано уменьшение васкуляризации, часть сосудов подвергалась редукции. Особенность грануляционной ткани состояла в ее уплотнении, созревании, преобладании процессов ремодуляции. В результате прямого воздействия имплантата формируется плотная грубо организованная рубцовая соединительная ткань вокруг фрагментов сетки. Сформировавшаяся соединительнотканная пластинка слизистой оболочки влагалища в зоне имплантации сетки бессосудистая с утонченным эпителиальным слоем. Фрагменты имплантированной сетки окружены плотной соединительной тканью, содержит избыточное количество пролиферирующих фибробластических клеток (рис. 1).

Применение ММСК в комбинации с сетчатым протезом обеспечивало полную качественную регенерацию с формированием функционально и морфологически полноценной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки и подслизистого слоя. Использование сетчатого полимерного протеза с культивированными на ней ММСК вызывает качественную эпителизацию раневой поверх-

Таблица
Площадь просвета сосудов (в мкм²) в контрольной и опытной группах на 30-й день после операции

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа
Медиана	184,2	266,0
Квартили 25%-75%	0-115,5	195,9-444,9
Min-Max	0-268,2	0-743,2

ности. Формируется полноценная соединительнотканная пластинка слизистой влагалища, которая укрепляет ее стенку (рис. 2).

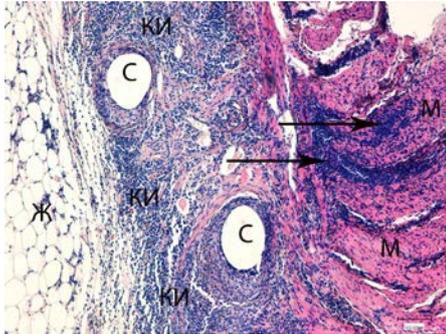


Рис. 1. Структура слизистой оболочки влагалища крысы контрольной группы на 30-е сутки после операции. ↑ – инфильтрация мышечной ткани; КИ – воспалительные клеточные инфильтраты; С – область срезанных фрагментов сетки; М – мышечная ткань; Ж – жировая клетчатка. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×100

Применение мультипотентных мезенхимальных клеток в комбинации с сетчатым протезом у женщин при тазовом пролапсе является перспективным направлением с целью улучшения исходов реконструктивных операций на тазовом дне.

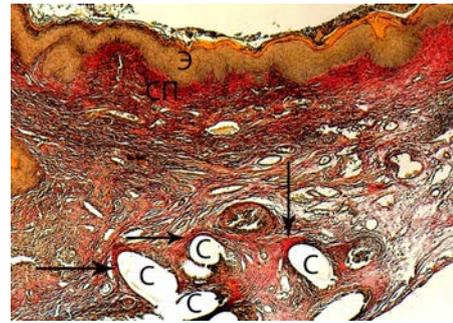


Рис. 2. Структура слизистой оболочки влагалища крысы первой опытной группы на 30-е сутки после операции. Э – эпителий; СА – соединительнотканная пластинка; область срезанных фрагментов сетки; ↑ – новообразованные коллагеновые волокна. Окраска по Ван-Гизону. Увел.×40

Заключение

Тканевая инженерия с использованием ММСК предлагает новый подход к лечению женщин с пролапсом органов малого таза. Применение ММСК с целью повышения качества оперативного лечения женщин с тазовой десценцией является актуальным и перспективным направлением в хирургии тазового дна. Существует потребность в новых разработках и подходах к реконструктивной хирургии, которые должны быть оценены на доклиническом этапе.

Сведения об авторах статьи:

Мусин Ильнур Ирекович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru.

Яцук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, завкафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)264-96-50. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru.

Молоканова Анжелла Радиковна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: angella1210@mail.ru.

Берг Полина Андреевна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kovalenko.polina93@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Wein, A.J. Re: Implications of the FDA statement on transvaginal placement of mesh: the aftermath / A.J. Wein // J Urol. – 2015. – Vol. 193, № 2. – P. 606-607.
- Long-term outcome of vaginal mesh or native tissue in recurrent prolapse: a randomized controlled trial / A.L. Milani [et al.] // Int Urogynecol J. – 2018. – Vol. 29, № 6. – P. 847-858.
- Characterisation of clinical and newly fabricated meshes for pelvic organ prolapse repair / S.L. Edwards [et al.] // J Mech Behav Biomed Mater. – 2013. – № 23. – P. 53-61.
- Biomimetic implants for pelvic floor repair / M. Vashaghian [et al.] // Neurourol Urodyn. – 2018. – Vol. 37, № 2. – P. 566-580.
- Emmerson, S.J. Endometrial mesenchymal stem cells as a cell based therapy for pelvic organ prolapse / S.J. Emmerson, C.E. Gargett // World J Stem Cells. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 202-215.

REFERENCES

- Wein A.J. Re: Implications of the FDA statement on transvaginal placement of mesh: the aftermath. J Urol. 2015;193(2):606-607 (in Engl.). doi: 10.1016/j.juro.2014.11.070.
- Milani A.L. [et al.]. Long-term outcome of vaginal mesh or native tissue in recurrent prolapse: a randomized controlled trial. Int Urogynecol J. 2018;29(6):847-858 (in Engl.). doi: 10.1007/s00192-017-3512-3.
- Edwards S.L. [et al.]. Characterisation of clinical and newly fabricated meshes for pelvic organ prolapse repair. J Mech Behav Biomed Mater. 2013;23:53-61 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jmbbm.2013.04.002.
- Vashaghian M. [et al.]. Biomimetic implants for pelvic floor repair. Neurourol Urodyn. 2018;37(2):566-580 (in Engl.). doi: 10.1002/nau.23367.
- Emmerson S.J., Gargett C.E. Endometrial mesenchymal stem cells as a cell based therapy for pelvic organ prolapse. World J Stem Cells. 2016;8(5):202-215 (in Engl.). doi: 10.4252/wjsc.v8.i5.202.

Л.А. Мусина¹, С.С. Байгильдин^{2,4}, О.В. Дюдьбин³, И.Ф. Мусин⁴
**ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА
 КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ – ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РЕТИНИТА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

²ФБУН «УфНИИ Медицины труда и экологии человека», г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет»
 Минсельхоза России, г. Уфа

⁴ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»
 Минобрнауки России, г. Уфа

Цель исследования. Выявление особенностей ультраструктурной организации сетчатки глаза у крыс линии WAG/Rij.

Материал и методы. Электронно-микроскопическими методами была исследована сетчатка глаза крыс линии WAG/Rij, являющихся экспериментальной моделью пигментного ретинита с рождения и до половозрелости.

Результаты и обсуждение. Установлены определенные закономерности структурных изменений сетчатки по мере взросления животных. К концу 3-й недели после рождения в сетчатке крыс начинают определяться ультраструктурные признаки дистрофических и деструктивных процессов, усиливающихся с возрастом и приводящих к дегенерации сетчатки.

Заключение. Раннее проявление признаков патоморфологических изменений позволяет использовать крыс линии WAG/Rij для экспериментов не только в их половозрелом, но и в юном возрасте, когда можно предпринять попытку лечебного воздействия на сетчатку для предупреждения развития дегенеративного заболевания.

Ключевые слова: сетчатка, дегенерация, пигментный ретинит, крысы линии WAG/Rij.

L.A. Musina, S.S. Baigildin, O.V. Dyudbin, I.F. Musin
**ELECTRON MICROSCOPIC STUDY OF THE WAG/RIJ LINE RATS RETINA –
 EXPERIMENTAL MODEL OF RETINITIS**

The aim of the study is to identify the features of the ultrastructural organization of the WAG/Rij rat retina.

Material and methods. The retinas of WAG/Rij rats, which are an experimental model of retinitis pigmentosa, have been studied by electron microscopic methods from birth to maturity.

Results and discussion. Certain patterns of structural changes in the retina have been established as the animals get older. By the end of the 3rd week after birth, ultrastructural signs of dystrophic and destructive processes begin to be determined in the retina of rats, which intensify with age and lead to retinal degeneration.

Conclusion. The early manifestation of signs of pathomorphological changes makes it possible to recommend WAG/Rij rats for experiments not only at puberty, but also at a young age, when an attempt can be made to treat the retina to prevent the development of degenerative disease.

Key words: retina, degeneration, retinitis pigmentosa, WAG/Rij rats.

Пигментный ретинит или возрастная макулярная дегенерация являются основной причиной необратимой слепоты [3,4]. При разработке методов лечения можно использовать экспериментальные модели животных, одними из которых являются крысы линии WAG/Rij с пигментным ретинитом [5]. Актуальность темы исследования обусловлена необходимостью детального понимания процессов развития заболевания.

Цель исследования – выявление особенностей ультраструктурной организации сетчатки глаза крыс линии WAG/Rij.

Материал и методы

Из фиксированных в 10% растворе формалина (24 часа) глазных яблок крыс линии WAG/Rij вырезали кусочки сетчатки вместе со склерой и сосудистой оболочкой в центральной и средней зонах сетчатки, исключая периферическую часть и фовеа. Ткани фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида на какодилатном буфере (pH 7,2-7,4) 2 часа с последующей постфиксацией в 1% растворе OsO₄ (1 час при +4°C), обезвоживали в батарее

спиртов возрастающей концентрации (этанол) и абсолютном ацетоне, заливали в смолу эпон-812 и полимеризовали при температуре 37°C и 60°C в термостате. На ультрамикротоме LKB-III 8800 (Швеция) изготовляли ультратонкие срезы и контрастировали в 2% водном растворе уранилацетата и цитрате свинца по Рейнольдсу. Срезы исследовали и фотографировали в просвечивающем электронном микроскопе Jem-1011 (Япония, JEOL) при увеличениях 2500-20000.

Результаты и обсуждение

Сетчатка крыс линии WAG/Rij в первые сутки после рождения не отличается от сетчатки крыс других линий [2]. В раннем постнатальном развитии сетчатка крыс проходит через определенную последовательность стадий и достигает относительной зрелости к концу 2-й недели жизни крыс. В конце 3-й недели начинают определяться признаки дистрофических и деструктивных процессов в виде вакуолизации и деструкции наружных сегментов фоторецепторов (ФР), потери их связи с пигментным эпителием сетчатки

(ПЭС), набухания цитоплазмы Мюллеровских радиальных глиоцитов (РГ), вакуолизации и разрушения органелл в цитоплазме ассоциативных нейронов во внутреннем ядерном слое (ВЯС) (рис. 1А), а также набухания и де-

струкции митохондрий в клетках ПЭС (рис. 1Б). Деструктивные и дистрофические изменения прогрессируют с возрастом вплоть до разрушения отдельных нейронов и замещения их Мюллеровскими клетками.

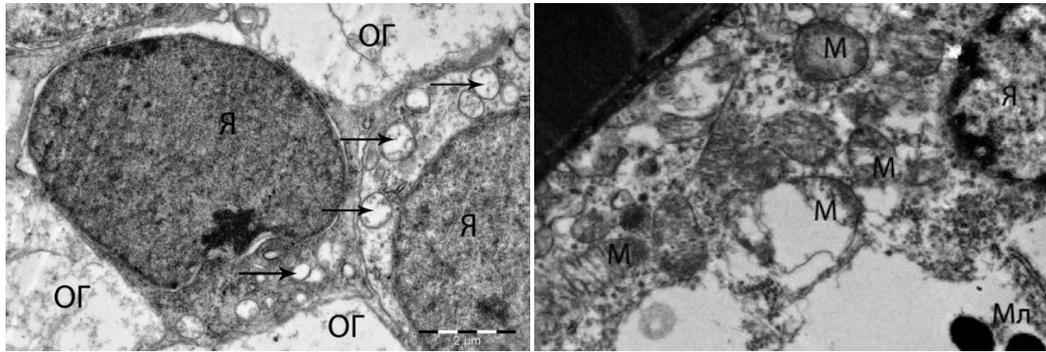


Рис. 1. Электронные микрофотографии: ультраструктура сетчатки крысы линии Wag/Rij на 20-ые сутки после рождения; А (слева) – вакуолизация в цитоплазме нейронов во внутреннем ядерном слое; Б (справа) – набухание и деструкция митохондрий в цитоплазме ПЭС. Примечание: Увел. $\times 8000$. Я – ядро; ОГ – набухшие отростки и цитоплазма радиальных глиоцитов; М – митохондрии; Мл – меланиновые гранулы; вакуоли указаны стрелкой (↑).

В сетчатке половозрелых крыс клетки ПЭС характеризуются признаками выраженных деструктивных процессов, которые приводят к ее дегенерации. Цитозоль в клетках вакуолизируется или уплотняется, митохондрии набухают с полным просветлением матрикса и разрушением крист (рис. 2А). Сохраняются единичные цистерны эндоплазматического ретикулума в виде трубчатых и везикулярных элементов различных размеров с электронно-плотным содержимым. Редкие рибосомы в цитоплазме диффузно рассеяны.

Встречаются гетерогенные липофуциновые фаголизосомы (ФЛ). В клетках отсутствуют специфические ФЛ с фагоцитированными фрагментами наружных сегментов ФР, что свидетельствует о нарушении специфической функции ПЭС – фагоцитоза «отработанных» зрительных дисков. Относительно длинные в норме отростки пигментных клеток становятся короткими, утолщенными и теряют связь с наружными сегментами ФР, а также правильную ориентацию расположения (рис. 2Б).

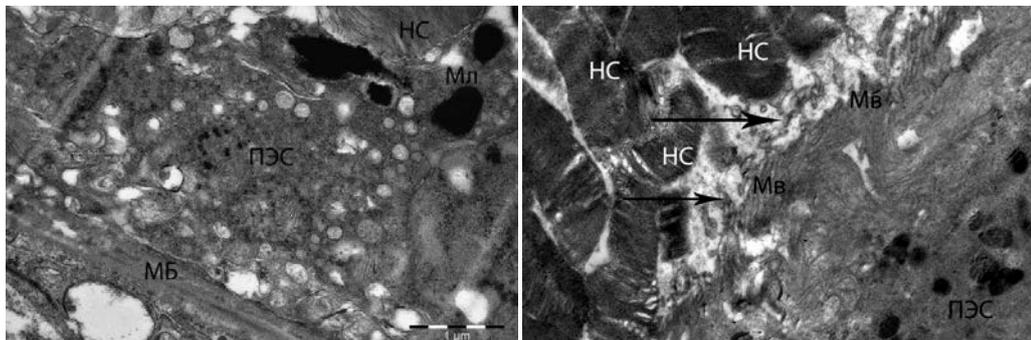


Рис 2. Электронные микрофотографии: ультраструктура сетчатки глаза половозрелой крысы линии Wag/Rij. А (слева) – деструкция органелл, одновременная вакуолизация и уплотнение цитозоля в ПЭС; Б (справа) – укорочение микровилл ПЭС, потеря связей с ФР (↑), потеря правильной ориентации наружных сегментов ФР. Примечание. Увел. $\times 3000$. Мл – меланосома; НС – наружный сегмент ФР; МБ – мембрана Бруха; Мв – микровиллы; ПЭС – пигментный эпителий сетчатки.

Межфоторецепторный матрикс представляет собой слабое электронно-плотное аморфное вещество, которое местами подвергается разрушению. Во внутренних сегментах ФР претерпевают деструктивные изменения митохондрии, матрикс их вакуолизируется, а другие органеллы не просматриваются (рис. 3А). В наружном ядерном слое (НЯС) перинуклеарные пространства клеток расширены, в их узкой цитоплазме вокруг ядра уменьша-

ется количество органелл. Между ФР хорошо видны набухшие светлые отростки глиоцитов с разрушающимися митохондриями (рис. 3Б).

Нейроны внутреннего ядерного слоя (ВЯС) имеют признаки отека, поэтому невозможно дифференцировать их по ультраструктурным специфическим признакам (рис. 4А), их можно различить только по месторасположению в слое клеток. В цитоплазме, по нашим предположениям, было обнаружено

множество горизонтальных клеток разнокалиберных больших и малых светлых вакуо-

лей. Вероятно, это были вакуолизованные митохондрии и цистерны ГЭР.

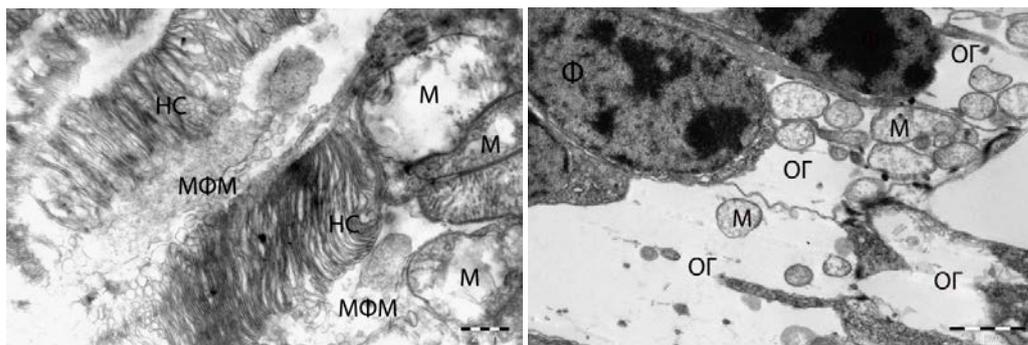


Рис. 3. Электронные микрофотографии: ультраструктура сетчатки глаза половозрелой крысы линии Wag/Rij. А (слева) – деструкция митохондрий во внутренних сегментах ФР. Б (справа) – набухание отростков радиальных глиоцитов
Примечание. ФР – фоторецепторные нейроны; НС – наружные сегменты фоторецепторов; М – митохондрии; МФМ – межфоторецепторный матрикс; ОГ – отростки радиальных глиоцитов.

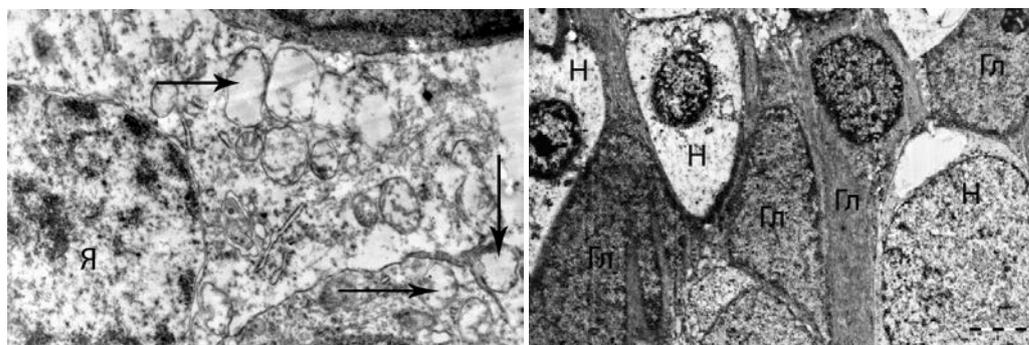


Рис. 4. Электронные микрофотографии: ультраструктура сетчатки глаза половозрелой крысы линии Wag/Rij.
А (слева) – вакуолизация (↑) цитоплазмы нейронов ВЯС
Примечание. Увел. $\times 8000$; Б (справа) – пролиферация радиальных глиоцитов во ВЯС (4 глиоцита в поле зрения).
Я – ядро; Гл – радиальный глиоцит; Н – нейроны.

Внутриклеточные повреждения были обнаружены и в ганглиозных нервных клетках сетчатки. Помимо вакуолизованных клеток с признаками разрушения митохондрий, цистерн ГЭР и ГлЭР, пластинчатого аппарата Гольджи, рибосом в сетчатке были обнаружены ганглиозные нейроны с обедненной цитоплазмой, но с остатками относительно целых органелл. Мюллеровские РГ в сетчатке крыс линии WAG/Rij подвергаются одновременно и деструктивным, и пролиферативным процессам. При пролиферации, когда место разрушенных нейронов занимают глиоциты, количество глиоцитарных телец во ВЯС в одном поле зрения микроскопа иногда увеличивается до 5-6 клеток, тогда как обычно в норме в одном поле зрения обнаруживаются только 1-2 клетки (рис. 4Б). Отдельные РГ кажутся стиснутыми между отечными нейронами, а их ядра из овальных или округлых становятся вытянутыми. В цитоплазме вокруг их ядер определяются редкие короткие цепочки ГЭР, короткие каналы гладкого эндоплазматического ретикулума (ГлЭР), изредка гранулы гликогена, при этом отсутствуют микрофиламенты. У других клеток Мюллера выявляются явные признаки дистрофических

процессов – вакуолизуется цитоплазма вокруг ядра. Около наружной глиальной мембраны матрикс митохондрий в глиоцитах гомогенизируется или набухают и вакуолизируются (рис. 3Б).

В наружном плексиморфном (НПС) и внутреннем плексиморфном (ВПС) слоях профили отростков нейронов и радиальных глиоцитов проявляют выраженные признаки гидропической дистрофии с разрушением внутриклеточных органелл (рис. 5А). В них совсем не обнаруживаются синапсы лентовидного типа, которые характерны для сетчатки, особенно для НПС. Так называемые плоские синапсы, более статичные, местами сохраняются. Во внутреннем сетчатом слое количество синаптических контактов также уменьшается (рис. 5Б).

Уменьшение количества плоских синапсов и исчезновение лентовидных синапсов прямо указывает на нарушения правильной работы зрительного анализатора у крыс изучаемой линии [1].

Таким образом, исследования показали, что дистрофические и деструктивные процессы в сетчатке крыс линии WAG/Rij начинаются к концу 3-й недели после рождения и

усиливаются в половозрелом возрасте, а их развитие в конечном итоге приводит к дегенерации сетчатки. Гибель нейронов сопро-

вождается набуханием отростков и пролиферацией радиальных глиоцитов [4].

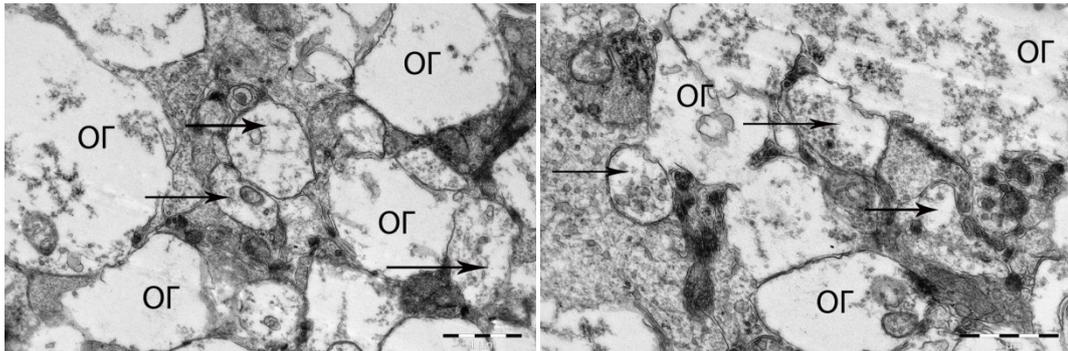


Рис. 5. Электронные микрофотографии: ультраструктура сетчатки глаза половозрелой крысы линии Wag/Rij. А (слева) – деструкция органелл (↑) в отростках нейронов и отсутствие синапсов в ИПС; Б (справа) – деструкция органелл в отростках нейронов и отсутствие синапсов в ИПС ОГ – отростки радиальных глиоцитов

Заключение

Установлены определенные закономерности структурных изменений сетчатки у крыс линии WAG/Rij по мере их взросления. К концу 3-й недели после рождения в сетчатке начинают определяться ультраструктурные признаки дистрофических и деструктивных процессов, усиливающихся с возрастом и

приводящих к дегенерации. Раннее проявление признаков патоморфологических изменений позволяет рекомендовать крыс линии WAG/Rij для экспериментов не только в половозрелом возрасте, но и в юном, когда можно предпринять попытку лечебного воздействия на сетчатку для предупреждения развития дегенеративного заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Мусина Ляля Ахияровна – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела морфологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: morphoplant@mail.ru.

Байгильдин Самат Сагадатович – мл. науч. сотр. отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека». Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94. E-mail: baigildin.samat@yandex.ru.

Дюдьбин Олег Вячеславович – к.вет.н., ст. преподаватель кафедры морфологии, патологии, фармации и незаразных болезней ФГБОУ ВО БГАУ Минсельхоз России. Адрес: 450001, г. Уфа, ул. 50-летия Октября, 34. Тел.: 8(347) 228-28-77; E-mail: d-oleg7@mail.ru.

Мусин Ильгиз Фанилевич – магистр 1-го года кафедры физиологии и общей биологии биологического факультета ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: mif25@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вит, В.В. Строение зрительной системы человека / В.В. Вит – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.
2. Мусина, Л.А. Морфологическое исследование сетчатки крыс линии WAG/Rij с пигментной дегенерацией в постнатальном онтогенезе / Л.А. Мусина, С.С. Байгильдин, З.Р. Хисматуллина // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Т. 9, №. 3. – С. 42-48.
3. Contín, M. A. Light pollution: the possible consequences of excessive illumination on retina / M. A. Contín [et al.] // Eye. – 2016. – Т. 30. – №. 2. – С. 255-263.
4. Di Pierdomenico, J. Coordinated Intervention of Microglial and Müller Cells in Light-Induced Retinal Degeneration / J. Di Pierdomenico, A. Martínez-Vacas, D. Hernández-Muñoz, A.M. Gómez-Ramírez, F.J. Valiente-Soriano, M. Agudo-Barriuso [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2020. – Vol. 61. – №. 3. – P. 47-47.
5. LaVail, M. M. Phenotypic characterization of P23H and S334ter rhodopsin transgenic rat models of inherited retinal degeneration / M. M. LaVail [et al.] // Experimental eye research. – 2018. – Т. 167. – С. 56-90.

REFERENCES

1. Vit, V.V. Stroenie zritel'noi sistemy cheloveka / V.V. Vit – Odessa: Astroprint, 2003. – 664 s.
2. Musina, L.A. Morfoloicheskoe issledovanie setchatki krys linii WAG/Rij s pigmentnoi degeneratsiei v postnatal'nom ontogeneze / L.A. Musina, S.S. Baigil'din, Z.R. Khismatullina // Zhurnal anatomii i gistopatologii. – 2020. – Т. 9, №. 3. – С. 42-48.
3. Contín, M. A. Light pollution: the possible consequences of excessive illumination on retina / M. A. Contín [et al.] // Eye. – 2016. – Т. 30. – №. 2. – С. 255-263.
4. Di Pierdomenico, J. Coordinated Intervention of Microglial and Müller Cells in Light-Induced Retinal Degeneration / J. Di Pierdomenico, A. Martínez-Vacas, D. Hernández-Muñoz, A.M. Gómez-Ramírez, F.J. Valiente-Soriano, M. Agudo-Barriuso [et al.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2020. – Vol. 61. – №. 3. – P. 47-47.
5. LaVail, M. M. Phenotypic characterization of P23H and S334ter rhodopsin transgenic rat models of inherited retinal degeneration / M. M. LaVail [et al.] // Experimental eye research. – 2018. – Т. 167. – С. 56-90.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 618.14-006.36
© Коллектив авторов, 2021

Л.А. Галиуллина¹, О.Л. Молчанов¹, А.Г. Денисов², Д.Г. Ситдикова³
**МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕССИМПТОМНОЙ
БАКТЕРИУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ – ЖИТЕЛЬНИЦ КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», г. Салехард

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – определить микробиологические характеристики бессимптомной бактериурии у беременных, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Объект исследования – беременные – представительницы коренного населения Крайнего Севера.

Результаты. Определены социально-демографические и природно-климатические факторы, способствующие формированию бессимптомной бактериурии у жителей Крайнего Севера. Выделена наиболее значимая группа микроорганизмов для развития бессимптомной бактериурии у беременных – представительниц коренного населения Крайнего Севера.

Выводы. Особенности кочевого образа жизни коренного населения Крайнего Севера России в условиях тундры влияют на репродуктивную сферу, течение и исход беременности. Необходимо разработать неотложные меры по соблюдению требований концепции «охраны материнства и детства» для специализированного и более детального мониторинга беременности у коренных народов Крайнего Севера.

В группу риска осложнений течения беременности и родов входят представительницы низкого социального статуса, который характеризуется отсутствием благоприятных бытовых и климатических условий. Уровень диагностирования бессимптомной бактериурии среди этих женщин в 3 раза выше по сравнению с представителями других социальных групп.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, беременные, осложнения, факторы риска, инфекция мочевых путей.

L.A. Galiullina, O.L. Molchanov, A.G. Denisov, D.G. Sitdikova
**MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA
IN PREGNANT WOMEN OF THE FAR NORTH**

Purpose of the study – to determine the microbiological characteristics of asymptomatic bacteriuria in pregnant women living in the Far North.

Objective of study – pregnant women, representatives of the indigenous population of the Far North.

Results. The socio-demographic and natural-climatic factors contributing to the formation of asymptomatic bacteriuria in the inhabitants of the Far North have been determined. The most significant group of microorganisms for the development of asymptomatic bacteriuria in pregnant women, representatives of the indigenous population of the Far North, has been determined.

Conclusions. The ethnic lifestyle of the indigenous population of the Far North of Russia, leading a nomadic lifestyle in the tundra, affects the reproductive sphere, the course and outcome of pregnancy of the aboriginal population, which suggests that urgent measures must be taken to comply with the requirements of the concept of «protection of motherhood and childhood» for specialized and more detailed monitoring of pregnancy among peoples of the Far North.

The risk group for complications during pregnancy and childbirth includes representatives with a low social status, which is characterized by the absence of favorable living and climatic conditions, among which the level of diagnosis of asymptomatic bacteriuria is observed 3 times more often compared to representatives of other social groups.

Key words: asymptomatic bacteriuria, pregnant women, complications, risk factor, urinary tract infection.

Установлено, что бессимптомная бактериурия (ББ) у беременных значительно повышает риск развития воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. В качестве причинного фактора рассматривается профильное влияние прогестерона, который готовит определенные группы мышц организма женщины к предстоящим родам [1,2].

Растущий плод, давление увеличивающейся матки на мочевой пузырь и мочеточники создают условия для восходящего инфекционного процесса мочевыводящей системы. У беременной происходит ощелачивание мочи, что оптимизирует биологическую жидкость с позиций размножения патогенных бактерий.

Возрастающее содержание в моче глюкозы и белка создаёт условия для субстратного обеспечения пластических и энергетических потребностей микроорганизмов [3].

С позиций теории «о микробиоме» считается, что и в норме мочевые пути нестерильны и представлены определенным микробным пейзажем, который с определенной долей условности можно считать нормой [4].

Посмотреть на проблему инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) во время беременности с новой точки зрения позволяет факт признания наличия в моче разнообразия микроорганизмов, которое ранее не удавалось выявить с помощью культурального метода диагностики мочевых инфекций [2,4,5].

С помощью секвенирования генов микробиоты мочи выявлено наличие патогенных микроорганизмов. Также удалось идентифицировать «мочевой виром» представленный вирусами, которые ранее не удавалось выявить стандартными методами диагностики [6].

С позиций стандартов ведения беременных рекомендуется проводить обследование на бессимптомную бактериурию после 14-й недели беременности. Посев мочи с определением возбудителя проводят однократно. Повторное же исследование назначается в том случае, когда патоген определен первично и требуется подтверждение диагноза с микробиологической верификацией возбудителя и определением его чувствительности к антибактериальным препаратам [5,7].

Является признанным фактом, что терапия бессимптомной бактериурии при беременности необходима, поскольку частота осложнений, связанных с данной патологией, составляет до 26%. Выявление бессимптомной бактериурии до 20-й недели беременности значительно уменьшает риск возникновения цистита и пиелонефрита со стороны плода и новорожденного [6,8].

Человеческая популяция неоднородна по укладу жизни, по профилю, определяемым данным укладом, свойственным конкретному этносу патологии [9,10].

В условиях Крайнего Севера на распространение ББ оказывают влияние такие негативные факторы, как сложные климатические, экологические, социально-экономические и бытовые условия, а также частичное или полное отсутствие условий для соблюдения личной гигиены. Удаленность проживания коренного населения от медицинских учреждений, кочевой образ жизни увеличивают риск заражения [9].

Ситуация усугубляется этническими особенностями, частой миграцией и недостатком образования населения Крайнего Севера [11].

Отсутствие или неудовлетворительное состояние санитарно-гигиенических коммуникаций в стойбищах и малых населенных пунктах, недостаток качественной питьевой воды, особенности приготовления пищи, однообразный характер питания белками животного происхождения без должной температурной обработки, малое количество ежедневных гигиенических процедур – все это способствует транслокации кишечной микрофлоры из дистальных отделов кишечника в мочевыводящие пути [9,12].

Природно-климатические факторы – длительный суровый зимний период, резкая

смена дня и ночи, ветра, осадки – негативно влияют на общее состояние организма. Особую важность представляют недостаток натуральных витаминов и скудность рациона. В связи с этим остро стоит вопрос о своевременной диагностике нарушений, последующих лечебных мероприятиях и контроле по сохранению здоровья матери, плода и новорожденного [9,11,13].

Определение ББ при беременности в условиях северного климата – это одна из важных и актуальных проблем. Наиболее подвержены данному заболеванию беременные с инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе, хроническими заболеваниями почек (до 31%), мочекаменной болезнью, вагинитом (13%), бактериальным вагинозом (до 12%) [6,10,12].

Изменение состава микрофлоры часто диагностируется у пациенток с инфекционными поражениями и воспалениями органов малого таза, врожденными или приобретенными искривлениями, пороками развития почек и мочеполового тракта (до 56%) [6].

Частота встречаемости у беременных женщин с ББ увеличивается в зависимости от срока гестации. Наиболее часто бессимптомная бактериурия формируется у беременных с низким социальным статусом, злоупотребляющих курением, алкоголем и наркотиками. В остальных социальных группах заболевание встречается в четыре раза реже – 2,5% от всех обследуемых [14].

На фоне ББ возникает тяжело купируемая острая форма цистита и пиелонефрита. К распространенным осложнениям относятся выраженные отеки, анемия, преэклампсия, эндометрит. При отсутствии диагностики и своевременного лечения заболевание приводит к нарушениям функциональной активности плаценты. Наблюдаются прекращение роста и функционирования уже имеющихся кровеносных сосудов, расслоение ворсин хориона, воспаление плодных оболочек, многоводие. Из-за микроскопического нарушения целостности плаценты амниотическая жидкость начинает просачиваться в полость матки, возрастает вероятность преждевременного разрыва амниотического мешка с излитием околоплодных вод. Бессимптомная бактериурия (ББ) существенно увеличивает риск инфаркта плаценты, тромбоза плацентарных сосудов и межворсинчатого пространства, ургентного преждевременного тяжелого родоразрешения. В процессе родов у матери двукратно возрастает вероятность развития гнойно-воспалительных осложнений [15].

Для плода данная патология опасна внутриутробным инфицированием. Фетоплацентарная недостаточность приводит к внутриутробной гипоксии, задержке внутриутробного развития ребенка (ЗВУР). При ультразвуковом исследовании отмечается дефицит массы и роста плода, незрелость внутренних органов, нарушение кровоснабжения в системе мать – плацента – плод. Чрезвычайно высока вероятность антенатальной гибели плода [16].

У новорожденных от матерей с ББ наблюдается общее истощение, гипотрофия, низкие показатели по шкале Апгар. Повышается вероятность тяжелого инфицирования в процессе родов [7].

Отсутствие дорог в условиях Крайнего Севера и труднодоступность в оказании высококвалифицированной помощи ввиду суровых климатических условий, отсутствие своевременных терапевтических мер, быстрое прогрессирование заболевания и стремительное развитие осложнений являются угрожающими для жизни матери и ребенка. Бактериурия у основной массы беременных женщин коренного населения Крайнего Севера обнаруживается только на поздних сроках беременности, это связано с поздней постановкой беременных на учет, а нередко и отсутствием акушерского наблюдения [9,11,13].

В результате нашего исследования установлено, что менее 30% из числа женщин коренного населения Крайнего Севера встали на учет на ранних сроках беременности.

Основным методом лечения бессимптомной бактериурии у беременных остается антибактериальная терапия [1].

Антибиотикорезистентность – одна из главных проблем, стоящих перед медицинской наукой. Необходимость применения антибиотиков для купирования ББ в настоящее время подвергается сомнению. К такому выводу пришел канадский ученый Nicolle L.E. в своей статье «Смена парадигмы в сторону нелечения бессимптомной бактериурии» [10,14]. На наш взгляд частное мнение не является альтернативой назначению рациональной антибиотикотерапии женщинам с ББ для профилактики осложнений во время беременности.

По данным Европейской ассоциации урологов и Российским национальным рекомендациям по лечению инфекций мочевыводящих путей с уровнем доказательности 1 А необходимо проводить лечение при бессимптомной бактериурии во время беременности после 12-15 недель гестации [12].

Согласно Российским национальным клиническим рекомендациям по терапии

ИМВП, Европейской ассоциации урологов лечение ББ целесообразно проводить после 12-15 недель беременности. Уровень доказательности необходимости лечения ББ у беременных – 1А [12].

Для рационального назначения антибактериальной терапии необходимо принимать во внимание результаты культурального исследования мочи и чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов микроорганизмов [1].

Проблема ИМВП у коренного населения Крайнего Севера никогда ранее не изучалась. Тем не менее с позиций практического врача, мониторирующего беременных важность данной патологии очевидна.

По этой причине в условиях перинатального центра «Салехардская окружная клиническая больница» было проведено обследование беременных женщин коренного населения Крайнего Севера с выявленной ББ.

Материал и методы

В данное исследование были включены 172 беременные из числа коренного населения Крайнего Севера. Были выделены две группы: основная группа – 117 беременных с установленной бессимптомной бактериурией, ведущих кочевой образ жизни, и группа сравнения – 55 беременных с установленной бессимптомной бактериурией из числа коренного населения Крайнего Севера, но проживающих в городских условиях. Диагноз бессимптомной бактериурии в обеих группах был подтвержден бактериологическим методом.

Для определения критерия включения и исключения у всех обследованных беременных нами изучались анамнез и данные объективного осмотра, включающие в себя анализ наследственных факторов, наличие хронических экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, анализ особенностей репродуктивной функции. В соответствии с требованиями стандартов обследования беременных были проведены все необходимые клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Во время наблюдения за беременными женщинами проводилось консультативное мониторирование специалистами смежных специальностей.

Объектом исследования на предмет выявления бессимптомной бактериурии явилась свежая порция мочи для бактериологического исследования на микрофлору с определением ее качественного и количественного состава. С помощью диско-диффузионного метода определяли чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам.

Результаты

В исследовании участвовали беременные женщины из числа коренного населения Крайнего Севера в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст 30,2±5,4 года).

Все беременные проживали в районах тундры Ямало-Ненецкого АО. Среди обследованных преобладали ненцы – 83 (70,7%) женщины, ханты – 25 (21,6%), коми и селькупы – 9 (3,7%).

По роду занятий большая часть женщин основной группы – 113 (96,6%) были чумработницами, деятельность которых связана с работой в суровых климатических условиях (низкая температура), постоянными физическими нагрузками (разборка и сборка чума), отсутствием ежедневной гигиены. Быт и трудовая деятельность женщин группы сравнения не были связаны с вредными физическими и климатическими факторами.

С позиций оценки комфортности проживания можно констатировать, что 44 (37,6%) женщины основной группы жили в удовлетворительных, а больше половины – 73 (62,4%) проживали в неудовлетворительных условиях труда: их быт сопровождался частыми переездами с одного места на другое, ношением тяжестей, работой в неблагоприятных погодных условиях. Практически у всех женщин группы сравнения условия труда и быта расценивались как хорошие.

Изучение семейного положения показало, что 89 (75,9%) женщин основной группы состояли в браке. В группе сравнения в браке состояли 47 (85,5%).

Особенности традиционного уклада жизни сводили к минимуму искусственное прерывание беременности. Тем не менее до 30% беременностей не заканчивались родами, а исход их был представлен самопроизвольными выкидышами у 19,6% женщин (23), неразвивающейся беременностью у 12,8% (15) и внематочной беременностью у 9,4% женщин (11). В группе

сравнения этот показатель составил: самопроизвольные выкидыши наблюдались у 7,3% (4), неразвивающаяся беременность у 1,8% (1), внематочная беременность у 5,4% (3).

По нашему мнению причинами этого явилась труднодоступность специализированного мониторинга беременности. До поступления в стационар лишь 30 (25,9%) из обследованных беременных состояли на учете по беременности, из них в срок до 12 недель беременности встали на учет 12 беременных, в 12-30 недель – 12 и после 30-й недели беременности – 6 пациенток. В группе сравнения основная масса женщин 51 (92,7%) состояли на учете на ранних сроках беременности.

Сроки постановки на учет по беременности определялась именно традиционным бытовым укладом аборигенного населения. В течении репродуктивного жизненного периода 108 (92,3%) женщин имели две и более беременности.

Таким образом, после анализа акушерско-гинекологического анамнеза и сопоставления с особенностями культурно-бытового уклада можно сделать вывод, что кочевые народы коренного населения Крайнего Севера находятся в группе риска по развитию осложнений беременности.

Одной из наиболее часто встречающихся нозологических форм является бессимптомная бактериурия. Важными составляющими ведения пациенток с данной патологией являются верификация возбудителя и оценка его культуральных свойств.

В результате проведенных исследований установлено, что наиболее распространенными возбудителями бессимптомной бактериурии среди беременных коренного населения Крайнего Севера являются урогенитальные микроорганизмы из семейства энтеробактерий. Результаты исследования микробиологического состава мочи беременных с ББ приведены в нижеследующей таблице.

Таблица
Частота обнаружения возбудителей бессимптомной бактериурии среди беременных коренного населения Крайнего Севера

Микроорганизмы	Основная группа (кочевая) n=117		Группа сравнения (городская) n=55	
	%	абс.	%	абс.
<i>E.coli</i>	45,1	53	40,0	22
<i>Staphylococcus aureus</i>	10,3	12	3,6	2
<i>Enterococcus spp.</i>	12,0	14	18,2	10
<i>Klebsiella spp.</i>	7,7	9	9,1	5
<i>Proteus mirabilis</i>	6,0	7	9,1	5
<i>Enterobacter spp.</i>	4,3	5	10,9	6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,4	4	5,5	3
<i>Streptococcus</i> гем. гр. В	2,6	3	3,6	2

Из представленных данных видно, что чаще всего возбудителями ББ в обследованных группах были грамотрицательные бакте-

рии *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. Особый интерес представляли грамположительные микроорганизмы *Staphylococcus*

aureus для формирования грозных осложнений беременности, родов и послеродового периода со стороны беременной и плода, матери и новорожденного. В группе беременных с бессимптомной бактериурией данные патогены встречались в три раза чаще, чем в группе женщин без бессимптомной бактериурии.

Бактерии, вызывающие бессимптомную бактериурию, способны связываться с белками клеток, адгезируясь на поверхности эпителия мочевых путей, мочевого пузыря и мочеточников, образуя свойственные для данной патологии биопленки.

Микроорганизм *Staphylococcus aureus*, попадая на слизистую, не только колонизирует микроэкосистему влагалища и мочевыводящих путей, но и продуцирует экзотоксин. Формируются гнойно-воспалительные процессы, которые плохо поддаются лечению и имеют выраженную тенденцию к генерализации вплоть до летальных исходов для беременной и плода, матери и новорожденного. Отличительная особенность данного микроорганизма – устойчивость к факторам неспецифической резистентности организма и антибактериальным препаратам. В нашем исследовании установлено достоверное превы-

шение встречаемости данного микроорганизма в когорте беременных женщин с ББ, ведущих кочевой образ жизни по отношению к городскому населению коренных народностей Крайнего Севера. Данный факт может быть связан не только с особенностями быта, но и пищевым рационом, в состав которого традиционно входит большое количество белковой пищи.

Заключение

Проводимые нами исследования показали, что проблема бессимптомной бактериурии у беременных, проживающих на Крайнем Севере, является актуальной в современной медицине.

Активное выявление и лечение ББ у беременных в этом регионе позволят не только сохранить здоровье беременных и новорожденных, но и снизить депопуляцию населения, которая обусловлена рядом социально-демографических и природно-климатических факторов: специфическим образом жизни, тяжелыми условиями проживания, недоступностью медицинского обслуживания.

Полученные данные необходимо учитывать при организации наблюдения за беременными и профилактике осложнений болезни.

Сведения об авторах статьи:

Галиуллина Лиана Айдаровна – соискатель научной степени кандидата медицинских наук кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, корп. 4. Тел. 8(812)338-66-32. E-mail: galiullinamil@rambler.ru.

Молчанов Олег Леонидович – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербургский государственный университет. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, корп. 4. Тел. 8(812)338-66-32. E-mail: moleg700@mail.ru.

Денисов Алексей Геннадьевич – к.м.н., заведующий перинатальным центром ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа. Адрес: 629001, г. Салехард, ул. Мира, 39. Тел. 8(34922)4-52-02. E-mail: denisovag@yandex.ru.

Ситдикова Динара Галиевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности цефиксима и амоксициллина / клавуланата в терапии бессимптомной бактериурии у беременных / Д.Г. Лихих [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – №22-1 (141). С. 78-82.
2. Механизмы развития инфекции мочевых путей и бессимптомной бактериурии / И.Н. Захарова [и др.] // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2018. – №1. – С. 106-110.
3. Кравченко, Е.Н. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии у беременных / Е.Н. Кравченко, И.А. Гордеева, Е.В. Наумкина // *Мать и дитя* в Кузбассе. – 2014. – №2 (57). – С. 66-70.
4. Бондаренко, К.Р. Современные аспекты лечения отдельных урогенитальных инфекций при беременности / К.Р. Бондаренко, Ю.Э. Доброхотова // *Российский медицинский журнал. Мать и дитя*. – 2019. – №2 (3). – С. 168-172.
5. Пустотина, О.А. Бессимптомная бактериурия у беременных: о чем говорит доказательная медицина / О.А. Пустотина // *Медицинский совет*. – 2016. – №4. – С. 123-129.
6. Наумкина, Е.В. Бессимптомная бактериурия и состояние микробиоценоза половых путей у беременных / Е.В. Наумкина, О.А. Абросимова, С.Ф. Иванова // *Инфекция и иммунитет*. – 2016. – Т. 6. – №3. – С. 77.
7. Гордеева, И.А. Бессимптомная бактериурия у беременных (профилактика акушерских и перинатальных осложнений на амбулаторном этапе): автореф. дис... канд. мед. наук. – Пермь, 2015. – с.
8. Бут-Гусаим, Л.С. Беременность и бессимптомная бактериурия / Л.С. Бут-Гусаим, А.Н. Нечипоренко // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. – 2012. – №5 (23). – С. 246-248.
9. Захарова, Т.Г. Репродуктивное здоровье женщин малочисленных коренных народов Крайнего Севера / Т.Г. Захарова, М.М. Петрова, М.А. Кашина // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2012. – №3. – С. 30-34.
10. Корочкина, Ю.В. Выбор антибиотиков для эмпирической терапии госпитализированных больных пиелонефритом в фазе активного воспаления на основании региональных особенностей микрофлоры мочевых путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2010. – 20 с.
11. Егоров, И.Я. Влияние природных и социальных условий на эпидемический процесс на Крайнем Севере / И.Я. Егоров // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. – 2006. – №8 (8). – С. 8-10.

12. Сорокина, С.А. Социально-экономические, культурные и психологические факторы, влияющие на распространение туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов России (обзор) / С.А. Сорокина, З.М. Загдын // Медицинский альманс. – 2016. – №3. – С. 24-29.
13. Основные тенденции изменения концентраций стойких токсичных веществ в крови коренного населения Арктики / М. В. Чашин [и др.] // Экология человека. – 2012. – №6. – С. 3-7.
14. Выломова, С.В. Обоснование и оценка эффективности лечения беременных с инфекциями мочевыводящих путей в условиях дневного стационара: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ижевск, 2005. – с.
15. Зулкарнеева, Э.М. Бессимптомная бактериурия у беременных / Э.М. Зулкарнеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, №6. – С. 101-107.
16. Локшин, К.Л. Актуальные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии и острых циститов у беременных / К.Л. Локшин // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №32. – С. 32-35.

REFERENCES

1. Randomizirovannoe prospektivnoe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti tsefiksima i amokitsillina / klavulanata v terapii bessimptomnoi bakteriurii u beremennykh / D.G. Likhikh [i dr.] // Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2012; 22-1 (141): 78-82. (In Russ).
2. Zaharova I.N., Mumladze E.B., Machneva E.B., [et al.] Mechanisms of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria. Pediatrics. Consilium Medicum. 2018;(1):106-110. (In Russ).
3. Kravchenko E.N., Gordeeva I.A., Naumkina E.V. Occurrence, risk factors, complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Mother and Baby in Kuzbass. 2014;(2):66-70. (In Russ).
4. Bondarenko K.R.I, Dobrokhotova Yu.E. Current treatment modalities for certain urogenital infections in pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2014;(2):168-172. (In Russ).
5. Pustotina O.A. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: what evidence-based medicine says. Medical Council Journal. 2016;(4):123-129. (In Russ).
6. Naumkina, E.V. Bessimptomnaya bakteriuriya i sostoyanie mikrobiotsenoza polovykh putei u beremennykh / E.V. Naumkina, O.A. Abrosimova, S.F. Ivanova // Infektsiya i immunitet. 2016;6(3): 77. (In Russ).
7. Gordeeva, I.A. Bessimptomnaya bakteriuriya beremennykh (profilaktika akusherskikh i perinatal'nykh oslozhnenii na ambulatornom etape): avtoreferat dis... kand. med. nauk. - Perm', 2015. (In Russ).
8. But-Gusaim, L.S. Beremennost' i bessimptomnaya bakteriuriya / L.S. But-Gusaim, A.N. Nechiporenko // Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa. 2012; 5 (23): 246-248. (In Russ).
9. Zakharova T.G., Petrova M.M., Kashina M.A. Far north indigenous women's reproductive health. Health Care of the Russian Federation. 2012;(3):30-34. (In Russ).
10. Korochkina, Yu.V. Vybort antibiotikov dlya empiricheskoi terapii gositalizirovannykh bol'nykh pielonefritom v faze aktivnogo vospaleniya na osnovanii regional'nykh osobennosti mikroflory mochevykh putei: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. - Chelyabinsk, 2010. (In Russ).
11. Egorov, I.Ya. Vliyaniye prirodnykh i sotsial'nykh uslovii na epidemicheskii protsess na krainem severe / I.Ya. Egorov // Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoi patologii. – 2006;8 (8): 8-10. (In Russ).
12. Sorokina S.A., Zagdyn Z.M. Social-economic, cultural and psychological factors affected the tuberculosis and hiv-infection spread among indigenous peoples in russia (review). Medical Alliance. 2016;(3):24-29. (In Russ).
13. Chashchin M.V., Chashchin V.P., Fedorov V.N., [et al.] Main trends of change of persistent toxic substances concentrations in blood of Arctic region indigenous population. Human Ecology. 2012;(6):3-7. (In Russ).
14. Vylomova, S.V. Obosnovanie i otsenka effektivnosti lecheniya beremennykh s infektsiyami mochevyyvodyashchikh putei v usloviyakh dnevnogo stacionara: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. - Izhevsk, 2005. (In Russ).
15. Zulkarneeva, E.M. Bessimptomnaya bakteriuriya u beremennykh / E.M. Zulkarneeva // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. - 2010. - T. 59. - № 6. - S. 101-107. (In Russ).
16. Lokshin K.L. Topical issues of diagnostics and treatment of asymptomatic bacteriuria and acute cystitis in pregnant women. Effective Pharmacotherapy. 2014;(32):32-35. (In Russ).

УДК 2-486.7:615.825

© А.А. Ямалов, Е.С. Волкова, 2021

А.А. Ямалов, Е.С. Волкова ДВИГАТЕЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ИНВАЛИДОВ ПО ЗРЕНИЮ СО СКОЛИОЗОМ I-II СТЕПЕНИ

*Башкирский институт физической культуры (филиал) ФГБОУ ВО «Уральский
государственный университет физической культуры», г. Уфа*

Цель: сравнить эффективность различных методик лечебной гимнастики для детей младшего школьного возраста с патологией зрения, имеющих сколиоз.

Материал и методы. Данное исследование было проведено с участием 18 детей, инвалидов по зрению, со сколиозом I-II степени, которые были разделены на 2 группы. В процессе физической реабилитации использовали стандартную и усовершенствованную методики лечебной гимнастики. Комплексное морфофункциональное обследование проводилось до начала реабилитации и по завершении восстановительных мероприятий.

Результаты и обсуждение. Лечебное плавание способствовало статистически значимому улучшению всех изучаемых нами показателей: должной жизненной емкости легких, экскурсии грудной клетки, силовой выносливости мышц спины, силы мышц живота, данных подометрии и общей физической работоспособности.

Выводы. Динамика исследуемых показателей морфофункционального состояния детей с депривацией зрения в сочетании со сколиозом свидетельствует о том, что включение плавания в основную часть занятия лечебной гимнастики более эффективно влияет на результаты восстановительных мероприятий.

Ключевые слова: двигательная реабилитация, дети, инвалиды по зрению, сколиоз, лечебное плавание.

A.A. Yamalov, E.S. Volkova
**MOTOR REHABILITATION OF VISUALLY IMPAIRED CHILDREN
 WITH I-II DEGREE SCOLIOSIS**

Purpose: to compare the effectiveness of different methods of therapeutic gymnastics for primary school-aged children with visual pathology with scoliosis.

Material and methods. This study was conducted with the participation of 18 visually impaired children, with I-II-degree scoliosis, who were divided into 2 groups. Standard and improved methods of therapeutic gymnastics were used in the process of physical rehabilitation. Comprehensive morpho-functional examination was performed before the beginning of rehabilitation and after the completion of rehabilitation measures.

Results and discussion. The application of therapeutic swimming in the method of therapeutic gymnastics promoted statistically significant improvement of all the studied indices: proper vital capacity of lungs, thorax excursion, power endurance of back muscles, abdominal muscles strength, podometrics and general physical efficiency.

Conclusions. Thus, the dynamics of the studied parameters of the morphofunctional state of children with visual deprivation combined with scoliosis testifies to the fact that the inclusion of swimming into the main part of the therapeutic gymnastics class has a more effective effect on the rehabilitation measures.

Key words: motor rehabilitation, visually impaired children, scoliosis, therapeutic swimming.

Инвалидность по зрению сопряжена не только с потерей трудоспособности, но и с ограничением двигательной деятельности. Нередко пациенты имеют сочетанную патологию опорно-двигательного аппарата. При нарушениях грудного отдела позвоночного столба почти всегда страдает дыхательный аппарат, что отражается на работе кардиореспираторной системы и, соответственно, на состоянии ребенка [1].

Для возраста детей 7-9 лет характерна гетерохронность развития, когда формирование скелета и мышечного корсета опережает развитие висцеральных систем. Этот возраст является самым благодарным для воспитания навыков правильной осанки за счет приобщения детей к занятиям физической культурой. Основной целью наших исследований было сравнение эффективности различных методик лечебной гимнастики для детей с патологией зрения, имеющих сколиоз.

Материал и методы

Наши экспериментальные и педагогические наблюдения за мальчиками 7-10 лет с депривацией зрения, отягощенной сколиозом I-II степени проводились в специальной (коррекционной) школе № 28 (III-IV вида) г. Уфы. В исследовании участвовало 18 мальчиков, которые были разделены на группы по 9 человек: контрольная и основная.

Дети контрольной группы занимались по методике лечебной гимнастики И.А. Котешевой в щадяще-тренирующем режиме, малогрупповым методом 3 раза в неделю по 55-60 минут [3]. Курс реабилитации длился 9 месяцев. Занятия проводили по стандартной схеме.

В основной (экспериментальной) группе использовалась модифицированная методика лечебной гимнастики с использованием плавания. Предполагалось, что движения в горизонтальном положении при плавании будут способствовать разгрузке позвоночного

столба [3]. Мы считаем, что повышение функциональных возможностей нервно-мышечного и суставного аппаратов, отразится на правильном формировании стопы и улучшении общей физической работоспособности. Длительность каждого занятия составляла один час, первая половина которого проводилась без погружения в воду, а вторая в бассейне.

Для оценки морфофункционального состояния детей в обеих группах были использованы следующие методы исследования:

1) морфологические методы: антропометрия (экскурсия грудной клетки, ротация позвоночника, подометрия); 2) физиологические методы: проба Яроцкого; оценка состояния мышечного корсета; 3) функциональные пробы (например, Мартине).

При статистической обработке проведенного исследования использовали методы математической статистики. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, поскольку в медико-биологических исследованиях 95% уровень значимости обычно считается достаточным для принятия гипотезы о представительности выборочных данных статистикам генеральной совокупности. Статистическую значимость полученных результатов внутри обеих групп определяли по методу Вилкоксона, а между группами – по Манну–Уитни с использованием компьютерной программы AtteStat. Для проведения статистической обработки вычисляли средние арифметические величины (\bar{X}) и среднеарифметическую ошибку (m) с использованием компьютерной программы Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ исследуемых показателей при воздействии различных методик лечебной гимнастики, применяемые у детей контрольной и основной групп, представлен в нижеследующей таблице.

Таблица

Анатомо-физиологические показатели у мальчиков 7-10 лет под воздействием различных методик лечебной гимнастики (X±m)

Показатели, единицы измерения	Группы	До реабилитации	После реабилитации	Уровень значимости	Нормальные величины
Экскурсия грудной клетки, см	КГ	2,5±0,5	4,1±0,4	p<0,05	5-9
	ОГ	2,8±0,6	5,9±0,5	p<0,05	
	p	p>0,05	p<0,05		
Ротация позвоночника, см	КГ	4,3±0,4	6,1±0,6	p<0,05	8
	ОГ	4,6±0,3	6,6±0,4	p<0,05	
	p	p>0,05	p<0,05		
Подометрия, мм	КГ	24,8±2,5	27,3±1,6	p<0,05	35
	ОГ	25,1±2,6	31,8±1,8	p<0,05	
	p	p>0,05	p<0,05		
Должная жизненная емкость легких, л	КГ	1,3±0,3	1,7±0,2	p<0,05	1,4-2,0
	ОГ	1,3±0,1	2,0±0,2	p<0,05	
	p	p>0,05	p<0,01		
Статическая выносливость мышц, выпрямляющих позвоночник, сек	КГ	6,1±1,5	9,4±1,6	p<0,05	20
	ОГ	6,2±2,0	12,5±1,9	p<0,05	
	p	p>0,05	p<0,05		
Сила мышц брюшного пресса, кол-во сокращений	КГ	13,5±1,4	21,8±1,5	p<0,05	24-26
	ОГ	12,9±2,2	24,4±1,2	p<0,05	
	p	p>0,05	p<0,05		

Примечание. КГ – контрольная группа; ОГ – основная (экспериментальная) группа; p – статистическая значимость различий между группами (p<0,05).

До реабилитации исходный показатель экскурсии грудной клетки составил в контрольной группе 2,5±0,5 см; в основной – 2,8±0,6 см.

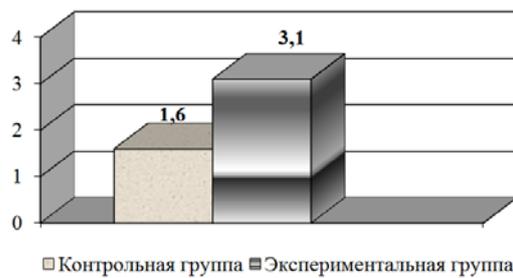


Рис. 1. Динамика экскурсии грудной клетки в ходе реабилитации (см)

К концу курса реабилитации показатели экскурсии грудной клетки повысились у испытуемых обеих групп, причем в основной группе статистически значимо выше в сравнении с контрольной (рис. 1), что мы связываем с занятиями в воде, когда работа дыхательной системы улучшается за счет стимуляции диффузионных процессов через аэрогематические барьеры в паренхиме легкого. Кроме того, вода выступает условно-рефлекторным раздражителем, оказывающим опосредованное общетонизирующее действие.

В начале реабилитации исходный показатель должной жизненной емкости составил в контрольной группе 1,3±0,3 л; в основной – 1,3±0,1 л. К концу курса реабилитации показатель должной жизненной емкости легких повысился у испытуемых обеих групп (рис. 2). В основной группе эти показатели достоверно улучшились, что связано со специальными упражнениями для укрепления дыхательной системы.

Для пациентов со сколиозом, как правило, характерны: слабость, тяжесть, скованность и неуклюжесть движений, поскольку движения при этом заболевании ограничены. То, как под влиянием лечебной гимнастики меняются показатели ротации позвоночника в динамике, представлены в упомянутой выше таблице. В обеих группах показатель поворота позвоночного столба статистически значимо улучшился, что подтверждает правильность выбранных восстановительных мероприятий (рис. 3).

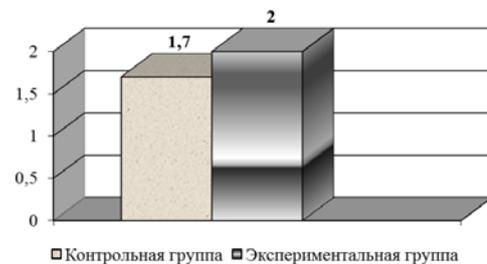


Рис. 2. Изменение должной жизненной емкости легких в ходе реабилитации (л)

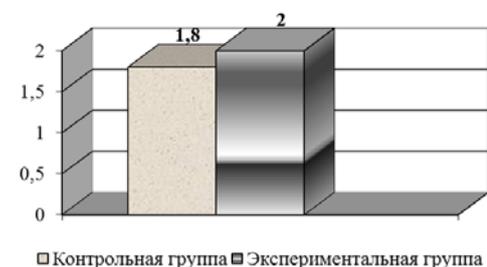


Рис. 3. Динамика ротации позвоночника в процессе реабилитации (см)

Гиподинамия, как правило, сопровождается ухудшением состояния мышечного корсета.

Исходные показатели статической выносливости мышц спины, выпрямляющих позвоночник, к концу курса лечебной гимнастики в контрольной и основной группах выросли с 6,1±1,5 до 9,4±1,6 с и с 6,2±2,0 до

12,5±1,9 с соответственно. Высокую результативность показателей в основной группе мы связываем с выполнением специальных упражнений в воде, где происходит более равномерное распределение нагрузки во время физических упражнений, что способствует укреплению мышечного корсета. Показатели силы мышц брюшного пресса изменяются аналогично (см. таблицу). Динамика изменений показателей, отражающих состояние мышечного корсета, представлена на рис. 4,5.

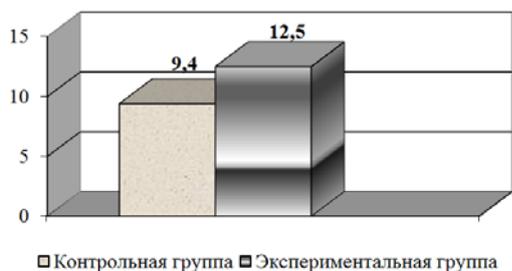


Рис. 4. Динамика статической выносливости мышц спины, выпрямляющих позвоночник в ходе реабилитации

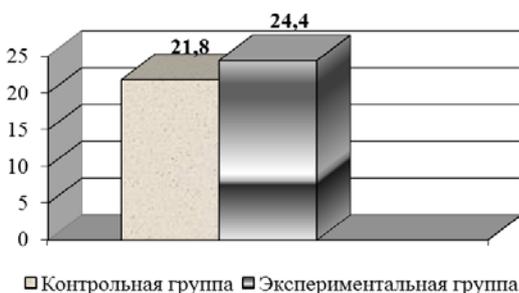


Рис. 5. Изменение динамической выносливости мышц брюшного пресса в ходе реабилитации

Тяжелый зрительный дефект с затруднением психо-эмоционального восприятия и познания мира усугубляет развитие детского организма. Соответствующими возрасту навыками он овладевает гораздо медленнее, чем его сверстники. Незрячих и слабовидящих детей практически всегда сопровождают такие недуги, как слабость мышц, искривление позвоночника, плоскостопие.

Сведения об авторах статьи:

Ямалов Айнура Азатович – магистрант ФГБОУ ВО «УралГУФК». Адрес: 450077, г. Уфа, ул. Коммунистическая, 67. E-mail: yamalsvetlana@mail.ru.

Волкова Екатерина Станиславовна – д.б.н, профессор, завкафедрой физиологии и спортивной медицины БашИФК (филиал) ФГБОУ ВО «УралГУФК». Адрес: 450077, г. Уфа, ул. Коммунистическая, 67. E-mail: volkova_ekater@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абальмасова, Е.А. Сколиоз (этиология, патогенез, прогнозирование и лечение) / Е.А. Абальмасов. – Ташкент: изд-во мед.лит. им. Абу Али ибн Сино, 2015. – 199 с.
2. Бородич, Л.А. Занятия плаванием при сколиозе у детей и подростков // Л.А. Бородич, Р.Д. Назарова – М.: Просвещение, 1998. – 205 с.
3. Котешева, И.А. Лечение и профилактика нарушений осанки // И.А. Котешева. – М.: Эксмо, 2002. – 208 с.

REFERENCES

1. Abalmasov, E. A. Scoliosis (etiology, pathogenesis, prognosis and treatment) / E. A. Abalmasov. – Tashkent: Abu Ali ibn Sino Medical Literature Publishing House, 2015. – 199 с.
2. Borodich, L. A. Swimming exercises for scoliosis in children and adolescents / L. A. Borodich, R. D. Nazarova – Moscow: Prosveshchenie, 1998. – 205 с.
3. Kotesheva I. A. Treatment and prophylaxis of posture disorders // I. A. Kotesheva. – M.: Eksmo, 2002. – 208 с.

Из таблицы видно, что показатель высоты продольного свода стопы до курса реабилитации детей контрольной и основной групп не имел достоверных различий. После проведения курса восстановительного лечения показатель высоты продольного свода значительно улучшился и статистически значимо подтвердился в основной группе, в то время как в контрольной группе он тоже улучшился, но без достоверного подтверждения (рис. 6).



Рис. 6. Динамика изменений продольного свода стопы у детей в ходе реабилитации

Заключение

Таким образом, анализ функционального состояния детей с нарушением зрения в сочетании с нарушением осанки (сколиоз) выявил нарушение подвижности грудного отдела позвоночного столба, уменьшение экскурсии грудной клетки и жизненной емкости легких, снижение силовой выносливости мышечного корсета (мышц спины и брюшного пресса).

В процессе исследования было определено, что в методику лечебной гимнастики для детей 7-10 лет с депривацией зрения, страдающих сколиозом, целесообразно включать элементы гидрокинезиотерапии, поскольку они являются относительно безопасными. Мышцы человека, как правило, в повседневной жизни не задействованы, а при плавании они включаются в двигательный процесс, а значит, и укрепляются, что благотворно влияет на специальную (гибкость) и общую подвижность организма.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.2.04
© Коллектив авторов, 2021

С.Р. Казанцева, Л.Ш. Назарова, С.С. Жуков, В.А. Малиевский, Т.В. Викторова
**РОЛЬ ВАРИАНТОВ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ
ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ АРТРИТЕ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Наиболее распространенным и самым инвалидизирующим ревматоидным заболеванием у детей является ювенильный артрит (ЮА). Это многофакторное заболевание развивается у детей в возрасте до 16 лет в результате взаимодействий генетических и средовых факторов [1]. Данное заболевание характеризуется прогрессирующим течением, сопровождающимся значительным снижением качества жизни.

В настоящее время важен поиск генетических маркеров для прогнозирования эффективности применения лекарственных средств в первую метотрексата [1,2], который, несмотря на существование целого ряда базисных лекарственных средств, остается препаратом выбора у больных ЮА. Большое количество клинических исследований демонстрируют эффективность, токсичность и устойчивость к терапии метотрексатом в зависимости от его дозы и формы введения. Изучение генотипа пациентов и анализ корреляции с эффективностью терапии метотрексатом могут способствовать выбору верной терапевтической дозы препарата.

Ключевые слова: ювенильный артрит, ювенильный идиопатический артрит, юношеский артрит, генетический полиморфизм, метотрексат.

S.R. Kazantseva, L.Sh. Nazarova, S.S. Zhukov, V.A. Malievsky, T.V. Viktorova
**THE ROLE OF VARIANTS OF GENETIC POLYMORPHISMS
IN PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF METHOTREXATE THERAPY
IN JUVENILE ARTHRITIS**

The most common and the most disabling rheumatoid disease in children is juvenile arthritis (JA), this multifactorial disease develops in children under the age of 16, as a result of interactions of genetic and environmental factors [1]. This disease is characterized by a progressive course, accompanied by a significant decrease in the quality of life of patients in childhood and in adulthood.

It is important to search for genetic markers for predicting the effectiveness of the use of drugs, primarily methotrexate [1,2]. Methotrexate remains the drug of choice in patients with JA, despite the existence of a number of basic drugs. A large number of clinical studies demonstrate the efficacy, toxicity and resistance of methotrexate therapy, depending on its dose and form of administration. The study of the genotype of patients and the analysis of the correlation with the effectiveness of methotrexate therapy may contribute to the selection of the correct therapeutic dose of the drug.

Key words: juvenile arthritis, juvenile idiopathic arthritis, juvenile arthritis genetic polymorphism, methotrexate.

Ювенильный артрит (ЮА) – это артрит неясной этиологии, длящийся более 6 недель, развивающийся у детей и подростков в возрасте до 16 лет, приводящий к нарушению роста и развития ребенка. Распространенность ЮА составляет от 2 до 16 на 100 тыс. среди детей в возрасте не старше 16 лет. В разных странах заболеваемость ЮА варьирует от 0,05 до 0,6 %. В России частота встречаемости ЮА среди детского населения до 18 лет составляет 62,3, первичная заболеваемость – 16,2 на 100 тыс., у детей до 14 лет – 45,8 – 12,6 на 100 тыс. соответственно. Заболевание чаще встречается у девочек. Смертность составляет 0,5-1% [1].

Предполагается, что ЮА развивается в результате сочетания генетической предрасположенности ребенка и средового фактора в момент гормональных изменений, какого-либо стресса и сопутствующих заболеваний. Повышение качества жизни детей с диагнозом ЮА связано с выбором лекарственного препарата и его оптимальной дозы. Основны-

ми лекарственными средствами, применяемыми для лечения ЮА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды, иммуносупрессивные и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [1].

Метотрексат в сравнении с другими основными противовоспалительными препаратами показывает лучшее соотношение эффективности и безопасности [7]. Однако его эффективность неодинакова у разных пациентов. Вышеуказанное свидетельствует о целесообразности поиска молекулярно-генетических маркеров эффективности терапии ЮА и возможности использования полученных результатов для разработки персонализированного подхода к ведению пациентов.

Метотрексат относится к группе антиметаболитов – аналогов фолиевой кислоты. Препарат обладает противоопухолевыми, противовоспалительными и цитостатическими свойствами, благодаря этому он применяется

при большинстве ревматических заболеваний. Согласно М.З. Каневской (2013) метотрексат назначался более 0,5 млн пациентам во всем мире, из которых 53% принимали его более 12 лет [3]. Причина отказа от метотрексата может быть связана с развитием побочных реакций, которые после отмены препарата проходят. Наиболее часто у детей встречаются такие нежелательные явления как тошнота, рвота, язвы полости рта, сыпь, диарея, алопеция. В то же время в сравнении с другими базисными противовоспалительными препаратами метотрексат показывает лучшее соотношение эффективности и токсичности [4].

Вариабильность ответа пациентов, частота нежелательных реакций и риск возникновения его токсических проявлений могут быть обусловлены индивидуальной генетической предрасположенностью, связанной с генетическим полиморфизмом белков, участвующих в метаболизме препарата [5].

Показано, что наиболее перспективными среди исследованных маркеров являются полиморфные локусы генов, продукты которых участвуют в метаболизме метотрексата, или экспрессия которых изменяется под его воздействием, а также ряд локусов, выявленных в GWAS [6,13].

Генетическая природа вариабильности ответа на метотрексат может быть опосредована рядом аллельных полиморфизмов генов фолатного цикла. Основным механизмом действия метотрексата определяют его антифолатные свойства.

Ген фолатного цикла тимидилатсинтазы (TS) является ключевым ферментом на ранних стадиях синтеза ДНК. По результатам исследований однонуклеотидные полиморфизмы TS- TSER 2R/3R (rs45445694) и TS 6bp del/ins (rs34489327) могут влиять на эффективность терапии метотрексатом [12].

Трансмембранный белок SLC19A1 (Solute carrier family 19 (folate transporter), member 1), известный как RFC1 (reduced folate carrier), ответственен за транспорт через мембрану клетки фолатов и антифолатов. Он опосредованно влияет на устойчивость к терапии метотрексатом. Как показывают исследования, полиморфизм G80A(rs1051266) может накапливать метотрексат и влиять на эффективность терапии [8]. Также получены данные о высокой эффективности применения метотрексата у пациентов с полиморфизмом rs2838956 [10]. Результаты исследований корреляции полиморфизма rs101266 с развитием нежелательных реакций противоречивы [9,10].

Еще один мембранный белок Р-гликопротеин, являющийся продуктом MDR1-гена из семейства ABC-транспортёров, принимает участие в выведении фолатов и антифолатов из клетки, а также отвечает за устойчивость к различным цитотоксическим препаратам. Полиморфизм С3435Т MDR1-гена влияет на эффективность терапии, а некоторые аллели ассоциируют с развитием токсических реакций [11].

Основным путем выведения метотрексата из клетки является кодируемый геном ABCС2 трансмембранный белок множественной лекарственной устойчивости MRP2. Полиморфизм rs2273697 связывают с увеличением токсичности метотрексата. Также выявлена связь между полиморфизмом G1058A (rs7080681) и повышенным риском осложнений, возникающих со стороны печени [16].

За перенос метотрексата через мембрану клетки также отвечает ген ABCG2, его продуктом является белок-транспортёр BCRP. Повышенное содержание данного белка отмечено на мембране макрофагов в синовиальной ткани у больных ревматоидным артритом до и после лечения метотрексатом. Изменение структуры BCRP приводит к снижению скорости выведения метотрексата из клетки и повышению его токсичности [13].

Известна группа ферментов фолатного пути (DHFR, MTHFR, MTHFD1, MTR, SHMT1), ключевым из которых является дигидрофолатредуктаза (DHFR). Мутации гена DHFR вызывает редкое наследственное заболевание, приводящее к нарушению фолатного метаболизма. При исследовании полиморфизмов rs12517451, rs10072026, rs1643657 установлено увеличение частоты возникновения нежелательных реакций у пациентов, получавших метотрексат [10]. Генотип AA полиморфизма A317G (rs408626) связывают с менее благоприятным ответом на терапию метотрексатом [14].

Ферментный дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR приводит к гипергомоцистеинемии, что непосредственно связано с развитием побочных эффектов. Наиболее изученными из множества полиморфизмов гена MTHFR являются rs1801133 и rs1801131. Так, ряд исследований показал, что риск возникновения осложнений при терапии метотрексатом повышен при носительстве двух аллелей 677Т/Т (rs1801133) [11,12]. Данные исследований полиморфизма rs1801131 противоречивы [8]. Ген MTHFD1, кодирующий фермент метилентетрагидрофолатдегидрогеназа (MTHFD1), обладает трифункциональной

ферментативной активностью: метилен-тетрагидрофолатдегидрогеназа, метенил-тетрагидрофолатциклогидролаза и формиат-тетрагидрофолатлигаза, каждая из которых катализирует одну из реакций фолатного цикла. Имеются данные, показывающие связь полиморфизма G1958A с повышением токсичности метотрексата.

С индукцией апоптоза быстропролиферирующих клеток (активированных Т-лимфоцитов, фибробластов, синовиоцитов) связывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действия метотрексата. Имеются данные, показывающие отсутствие ответа на метотрексат при ЮА для полиморфизмов IL1B rs16944, IL10 rs1800872, NFKB1 rs28362491, TNFA rs1800629, LTA rs909253*G, CTLA4 rs3087243 [15].

Таким образом, несмотря на существование целого ряда базисных лекарственных

средств, метотрексат остается препаратом выбора у больных ЮА. Большое количество клинических исследований демонстрируют эффективность, токсичность и устойчивость при терапии метотрексатом в зависимости от его дозы и формы введения. Результаты исследований, направленных на поиск генетических маркеров в прогнозировании эффективности терапии, позволят с большей точностью избежать возникновения нежелательных реакций. Анализируемые на данный момент результаты противоречивы, поэтому необходимо проведение большего количества исследований полиморфизма генов, участвующих в метаболизме метотрексата, с оценкой возникновения нежелательных побочных реакций. Изучение генотипа пациентов и анализ корреляции с эффективностью терапии метотрексатом также могут способствовать выбору верной терапевтической дозы препарата.

Сведения об авторах статьи:

Казанцева Светлана Римовна – ассистент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: smitana1@mail.ru.

Назарова Лилия Шамилевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: lilinaz19@mail.ru.

Жуков Семен Сергеевич – клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: zhuksema@mail.ru.

Малиевский Виктор Артурович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: malievsky@list.ru.

Викторова Татьяна Викторовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: t_vict@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юношеский артрит: клинические рекомендации РФ (Россия) 2013-2017. Союз педиатров России, МЗРФ. – М., 2017. – С. 92
2. A subgroup of juvenile idiopathic arthritis patients who respond well to methotrexate are identified by the serum biomarker MRP8/14 protein / Н. Moncrieffe[et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. № 52. – P.1467-1476.
3. Каневская, М.З. Метотрексат в лечении ревматических заболеваний/ М.З. Каневская, С.В. Гурская // *Современная ревматология*. – 2013. – №4. – С. 47-53.
4. Насонов, Е. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации / Е.И. Насонов // *Научно-практическая ревматология*. – 2016. – Т. 54, № 5. – С. 557-571.
5. Smolen, JS. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / JS. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis*. 2017. – Vol. 76, №6. – P. 960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
6. Hinks, A. Association of the 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase gene with response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis / A. Hinks [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. – Vol. 70, № 8. – P. 1395-1400.
7. de Rotte, MC. ABCB1 and ABCC3 gene polymorphisms are associated with first-year response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis / MC. de Rotte // *J Rheumatol*. – 2012. – №39. – P. 2032-2040.
8. Qiu, Q. Polymorphisms and pharmacogenomics for the toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review and meta-analysis/Q Qiu [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, №11. – P. e6337. doi: 10.1097/MD.0000000000006337
9. Bohanec Grabar, P. Genetic variation in the SLC19A1 gene and methotrexate toxicity in rheumatoid arthritis patients / Bohanec Grabar, P. [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2012. – Vol. 13, №14. – P. 1583-1594.
10. Owen, S.A. Genetic polymorphisms in key methotrexate pathway genes are associated with response to treatment in rheumatoid arthritis patients / S.A. Owen // *Pharmacogenomics J*. – 2013. – Vol. 13, № 3. – P. 227-234.
11. Plaza-Plaza, J.C. Pharmacogenetic polymorphisms contributing to toxicity induced by methotrexate in the southern Spanish population with rheumatoid arthritis / J.C. Plaza-Plaza [et al.] // *OMICS*. – 2012. – Vol. 16, № 11. – P. 589-595.
12. Девальд И.В. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом / И.В. Девальд [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2019. – Т. 57, № 2. – С 149-153.
13. Fung, K.L. A synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function / K.L. Fung, M.M. Gottesman // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2009. – Vol. 1794, № 5. – P. 860-871.
14. Milic, V. Association of dihydrofolate reductase (DHFR)-317AA genotype with poor response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / V. Milic // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 178-183.
15. Nazarova L.Sh. The relationship of the immune response mediator genes' polymorphic variants with the methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis / L.Sh.Nazarova [et al.] // *Turk J Med Sci*. – 2020. – Vol. 50. – P.1038-1047.
16. Lima, A. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers // A. Lima [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 14.116.

REFERENCES

- Juvenile arthritis: Clinical Recommendations of the Russian Federation (Russia) 2013-2017. The Union of Pediatricians of Russia, MZRF. M., 2017.:92. (In Russ.)
- A subgroup of patients with juvenile idiopathic arthritis who respond well to methotrexate is identified by the serum biomarker of the protein MRP8/14/ N. Moncrieff [et al.]// *Rheumatology (Oxford)*. 2013; (52):1467-1476.
- Kanevskaya, M.Z. Methotrexate in the treatment of rheumatic diseases/ M.Z. Kanevskaya, S.V. Gurskaya // *Modern rheumatology*. 2013; (4): 47-53.(In Russ.)
- Nasonov, E. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Russian and international recommendations / E.L. Nasonov // *Scientific and practical rheumatology*.2016;54(5):557-571.
- Smolen, J. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis with synthetic and biological modifying anti-rheumatic drugs disease: update 2016/ J. Smolen [et al.]// *Ann Rheum Dis*.2017; 76 (6): 960-77.doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715/
- Hinks, A. Association of the 5-aminimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase gene with a reaction to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis/A. Hinks [et al.]// *Annals of rheumatic diseases*.2011.70(8):1395-1400.
- de Rotte, MC. Polymorphisms of the ABCB1 and ABCC3 genes are associated with the reaction of the first year to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis /MC. de Rotte// *Rheumatol*. 2012;(39): 2032-2040.
- Qiu, K. Polymorphisms and pharmacogenomics of toxicity of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis /Q Qiu [et al.]// *Medicine*. 2017;96(11):e6337doi: 10.1097/MD.0000000000006337 doi: 10.1097/MD.0000000000006337
- Bohanets Grabar, P. Genetic variability of the SLC19A1 gene and toxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis /Bohanets Grabar, P. [et al.]// *Pharmacogenomics*. 2012;(13):1583-1594.
- Owen, S. A. Genetic polymorphisms in key genes of the way of methotrexate associated with response to treatment in patients with rheumatoid arthritis / S. A. Owen// *Pharmacogenomics J*. 2013; 13(3): 227-234.
- Plaza-Plaza, J. C. Pharmacogenetic polymorphisms that contribute to toxicity induced by methotrexate, the population of the South of Spain with rheumatoid arthritis / J. C. Plaza-Plaza [et al.]// *omics is*. 2012;16(11):589-595.
- Dewald I.V. Allelic polymorphisms of the thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / Dewald I.V. [et al.]// *Scientific and practical rheumatology*. 2019; 57 (2): 149-153
- Fung, K.L. Synonymous polymorphism in the general haplotype MDR1 (ABCB1) forms the function of a protein / K.L. Fung, M.M. Gottesman//*Biochim. Biophys. Acta.* – 2009; 1794(5): 860-871.
- Milich, V. Association of dihydrofolate reductase (DHFR)-317AA genotype with poor response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis / V.Milich// *Klin. exp. Rheumatol*. 2012; 30(2): 178-183.
- Nazarova L.Sh. Relationship of polymorphic variants of immune response mediator genes with methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis/ L.Sh.Nazarova [et al.]// *Turk J Med Sci*. 2020;(50):1038-1047.
- Lima, A. Genetic polymorphisms in low-dose methotrexate transporters: current relevance as methotrexate therapeutic outcome biomarkers // A. Lima [et al.] // *Pharmacogenomics*. 2014;15 (12):14.116.

УДК 616.125.3

© Коллектив авторов, 2021

А.В. Бочаров^{1,3}, Е.Д. Карташова², Л.В. Попов², А.К. Митциев^{3,4}, М.Д. Лагкуев³
НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФАРКТА ПРЕДСЕРДИЙ

¹ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница им. Е.И. Королева», г. Кострома

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, г. Москва

³РГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава РСО-Алания, г. Владикавказ

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Владикавказ

Инфаркт миокарда предсердий в настоящее время является одной из незаслуженно обделенных вниманием проблем кардиологии. Нами проведен поиск в базах данных PubMed, WebofScience, eLibrary, GoggleScholar статей, опубликованных с 1 января 1960 года по темам: инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, ишемия предсердий. Практически отсутствует современная литература по названной проблеме. Характерными особенностями острого ишемического повреждения предсердий являются трансмуральное поражение миокарда вследствие малой толщины стенки предсердий, частого возникновения наджелудочковых нарушений ритма. В настоящее время нет надежных диагностических критериев инфаркта предсердий. В некоторых случаях электрокардиографические признаки инфаркта предсердий опережают появление признаков ишемии миокарда желудочков и могут быть единственным прижизненным проявлением острого инфаркта миокарда желудочков. Выделяют большие и малые электрокардиографические критерии диагностики данного заболевания. Помимо электрокардиографических признаков имеются ультразвуковые критерии ишемического повреждения миокарда предсердий при чреспищеводной эхокардиографии. Однако отсутствуют данные о патологических изменениях в коронарном русле при данной патологии. Необходимо дальнейшее комплексное изучение данной проблемы для разработки соответствующих рекомендаций по диагностике и лечению.

Ключевые слова: инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, диагностика, клиника инфаркта миокарда предсердий.

A.V. Bocharov, E.D. Kartashova, L.V. Popov, A.K. Mittsiev, M.D. Lagkuev
NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF ATRIAL INFARCTION

Atrial myocardial infarction is currently one of the undeservedly neglected problems of cardiology. A search was conducted in the databases PubMed, Web of Science, eLibrary, Google Scholar of articles published since January 01, 1960, using the keywords: atrial infarction, acute ischemic atrial injury, atrial ischemia. Additional articles were obtained by viewing the literature lists previously included in the publication. There is practically no modern literature on this problem. Characteristic features of acute ischemic atrial damage are transmural myocardial damage due to the small thickness of the atrial wall, frequent occurrence of supraventricular

lar rhythm disturbances. Currently, there are no reliable diagnostic criteria for atrial infarction. In some cases, electrocardiographic signs of atrial infarction outstrip the appearance of signs of ventricular myocardial ischemia and may be the only in vivo manifestation of acute ventricular myocardial infarction. Currently, there are no reliable diagnostic criteria for atrial infarction, but there are large and small electrocardiographic criteria for the diagnosis of this disease. In addition to electrocardiographic signs, there are ultrasound criteria for ischemic damage to the atrial myocardium in transesophageal echocardiography. Further study of the problem is needed to develop appropriate recommendations for its diagnosis and treatment.

Key words: atrial infarction, acute ischemic atrial injury, diagnosis, clinic.

Инфаркт миокарда предсердий в настоящее время является одной из незаслуженно обделенных вниманием проблем кардиологии. Основными причинами этого являются низкая осведомленность о данной патологии среди кардиологов и врачей первичного звена, многообразие и неспецифичность клинических проявлений, отсутствие крупных исследований, посвященных данной проблеме.

Целью настоящего обзора является ознакомление читателя с немногочисленными литературными источниками, посвященными проблеме неинвазивной диагностики острого ишемического повреждения предсердий, что будет способствовать дальнейшему комплексному изучению этой проблемы.

Методологические подходы. Проведен литературный поиск в базах данных PubMed, WebofScience, eLibrary, GoggleScholar статей, опубликованных с 1 января 1960 года, с использованием ключевых слов: инфаркт предсердий, острое ишемическое повреждение предсердий, ишемия предсердий. Предпочтение отдавалось мета-анализам и систематическим обзорам. Нами анализировались статьи, опубликованными на русском и английском языках, рассматривались только те публикации, имеющие полный текстовый формат. Следует отметить, что практически отсутствует современная литература по названной проблеме.

Несмотря на то, что первое упоминание об инфаркте предсердий в литературе относится еще к 1925 году [1], мы даже сегодня не знаем об истинной распространенности данного заболевания в популяции. Частота инфаркта предсердий по данным аутопсии у больных с острым инфарктом миокарда левого желудочка варьирует от 0,17 до 42% [2].

Основными причинами возникновения инфаркта предсердий являются атеросклероз коронарных артерий, хроническая обструктивная болезнь легких с формированием легочного сердца, мышечная дистрофия, первичная легочная гипертензия и атаксия Фридрейха [3].

Характерными особенностями острого ишемического повреждения предсердий являются трансмуральное поражение миокарда вследствие малой толщины стенки предсердий, частое возникновение наджелудочковых нарушений ритма, обусловленное кровоснаб-

жением предсердий от тех же артериальных ветвей венечных артерий, которые обеспечивают кровоснабжение синусового узла. [3]. Предсердные ветви, как правило, отходят от правой коронарной артерии и/или огибающей артерии [4-5].

Несмотря на то, что чаще всего инфаркт предсердий выявляется у больных с инфарктом миокарда желудочков, имеются данные об изолированном инфаркте предсердий [6].

В настоящее время нет надежных диагностических симптомов инфаркта предсердий, однако выделяют большие и малые электрокардиографические критерии диагностики данного заболевания [7]:

Большие диагностические критерии:

1. Элевация сегмента PQ > 0,5 мм в I стандартном отведении с реципрокной депрессией сегмента PQ во II, III стандартных отведениях;

2. Элевация сегмента PQ > 0,5 мм в отведениях V5, V6 с реципрокной депрессией сегмента PQ в отведениях V1, V2.

3. Депрессия сегмента PQ > 1,5 мм в отведениях V1 – V6.

4. Депрессия сегмента PQ > 1,2 мм в I, II, III стандартных отведениях и любая суправентрикулярная аритмия.

5. Депрессия сегмента PQ > 1,2 мм в отведениях II, III и avF.

6. Элевация сегмента PQ > 0,5 мм в отведениях avR и V1.

7. Удлинение сегмента PQ более 200 мс.

Малые диагностические критерии:

1. Появление патологических зубцов P любой формы.

2. Увеличение длительности зубца P более 95,5 мс [8].

Имеются работы, доказывающие, что появление патологического зубца P на электрокардиограмме связано с возникновением фибрилляции предсердий и более высокой смертностью больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в ближайший период (до 90 дней) с момента возникновения острого коронарного синдрома [9].

Считается, что для того, чтобы с большей долей вероятности заподозрить инфаркт предсердий, достаточно одного большого диагностического критерия или двух малых диагностических критериев [7,8].

Острое ишемическое повреждение предсердий может быть причиной появления практически любых видов нарушений ритма: синусовая брадикардия, синусовая аритмия, предсердная тахикардия, предсердная экстрасистолия, АВ-узловой ритм, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, миграция водителя ритма, АВ-блокада. При остром ишемическом повреждении миокарда предсердий предсердные нарушения ритма встречаются гораздо чаще, чем при инфаркте желудочков [10].

Liu C.K. et al [7] отмечают, что в некоторых случаях электрокардиографические признаки инфаркта предсердий опережают появление признаков ишемии миокарда желудочков и могут быть единственным прижизненным проявлением острого инфаркта миокарда желудочков.

Помимо электрокардиографических признаков имеются ультразвуковые критерии ишемического повреждения миокарда предсердий при чреспищеводной эхокардиографии [11]:

1. Акинезия свободных стенок правого предсердия по сравнению с сокращениями левого предсердия.
2. Дилатация со спонтанным эффектом эхо-контрастирования в правом предсердии.
3. Наличие пристеночных тромбов в зоне акинеза.
4. Отсутствие доплеровской А волны на трикуспидальном клапане при ее наличии на митральном клапане.

Инфаркт предсердий является достаточно грозным заболеванием прежде всего из-за следующих осложнений, которые достаточно часто усугубляют его течение:

1. Нарушения ритма сердца [10].
2. Формирование тромбов в полости предсердий с высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений [12].
3. Разрыв стенки предсердий [13].

4. Прогрессирование сердечной недостаточности вследствие снижения сердечного выброса [14].

5. Дилатация полости предсердий [15].

Vargas-Barron J. с соавт. (2002) описали увеличение риска смерти у больных с инфарктом предсердий и инфарктом левого желудочка по сравнению с пациентами с изолированным инфарктом левого желудочка [16].

Ни одно из вышеприведенных осложнений нельзя считать специфичным для инфаркта предсердий. В частности, все осложнения могут приводить к изменениям на электрокардиограмме и повышению уровня тропонинов, однако подобные симптомы могут быть и при других нозологиях. Депрессия сегмента PR может быть признаком острого перикардита [17,18], а повышение уровня тропонинов может иметь множественные причины как сердечные, так и экстракардиальные. На данном этапе даже с появлением высокочувствительных тест-систем, определяющих даже следовые концентрации тропонинов в плазме крови, зачастую невозможно установить точную локализацию некроза кардиомиоцитов, если объем поражения мал, т.е. дифференцировать инфаркт миокарда желудочков и предсердий. Достаточно сложно определить точную причинно-следственную связь между повышением уровня тропонинов и развитием острых нарушений сердечного ритма. Что касается ультразвуковых признаков изменения объемов и/или сократимости предсердий, то они встречаются при многочисленной сердечно-сосудистой патологии.

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют четкие, однозначно трактуемые в клинической практике критерии диагностики некроза предсердий.

Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы для разработки соответствующих рекомендаций по ее верификации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Бочаров Александр Владимирович – д.м.н., заведующий отделением РХМДЛ КОКБ имени Королева Е.И. Адрес: 156013, Россия, Костромская область, г. Кострома ул. проспект Мира, 114. E-mail: bocharovav@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6027-2898.

Карташова Евгения Дмитриевна – к.м.н., заведующий отделением кардиореанимации НМХЦ имени Н.И. Пирогова. Адрес: 105203, г. Москва ул. Нижняя Первомайская, 70.

Попов Леонид Валентинович – д.м.н., заведующий отделением кардиохирургии НМХЦ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. ORCID: 0000-0002-0530-3268.

Митциев Астан Кременович – д.м.н., главный врач РКБ МЗ РСО-Алания. Адрес: 362001, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, 39. ORCID: 0000-0002-5814-0060.

Лагкуев Магомет Джабраилович – заместитель главного врача РКБ МЗ РСО-Алания. Адрес: 362001, Россия, г. Владикавказ, ул. Барбашова, 39. ORCID: 0000-0002-5773-6196.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cler, A. Infarctusauriculaire: tachyarhythmiaterminale / A. Cler, R. Levy // Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris. – 1925. – Vol. 41. – P. 1603-1607.

2. Atrial infarction: Diagnosis and management / E.J. Lazar [et al.] // *Am. Heart J.* – 1988. – Vol. 116. – P. 1058 – 1063. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90160-3
3. Atrial infarction: a literature review / L. Duque-Gonzalez [et al.] // *Cardiovasc. Metab. Sci.* – 2020. – Vol. 31, № 1. – P. 17-24.
4. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. / Ed. E. Braunwald.; Gensini G.G. [et al.] // W.B. Saunders Co. – 1984. – P. 32-54.
5. Cardiac anatomy. An integrated text and colour atlas / R.H. Anderson, A.E. Becker // London: Churchill Livingstone. - 1980. – Part 10.
6. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature / K.S. Cunningham, K.L. Chan, J.P. Veinot // *Cardiovascular Pathology.* – 2008. – Vol. 17, № 3. – P. 183-185.
7. Atrial infarction of the Heart / C.K. Liu, G. Greenspan, R.T. Piccirillo // *Circulation.* – 1961. – Vol. 23, № 3. – P. 331 – 338. DOI: 10.1161/01.cir.23.3.331
8. Electrocardiographic diagnosis of atrial infarction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction / S.S. Yildiz [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 41, № 7. – P. 972 – 977. DOI: 10.1002/clc.22987
9. Do baseline atrial electrocardiographic and infarction patterns predict new-onset atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial / S. Diepen [et al.] // *Electrocardiol.* – 2010. – Vol. 43, № 4. – P. 351 – 358. DOI: 10.1016/j.electrocard.2010.04.001
10. Early atrial arrhythmias in acute myocardial role of the sinus node artery / M. Kyriakidis [et al.] // *Clinical Investigations.* – 1992. – Vol. 101, № 4. – P. 944 – 947. DOI: 10.1378/chest.101.4.944
11. Transesophageal Echocardiography and Right Atrial Infarction / J. Vargas-Barron [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 1993. – Vol. 6, № 5. – P. 543 – 547. DOI: 10.1016/S0894-7317-(14)80475-6
12. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature / K.S. Cunningham [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2007. – Vol. 17, № 3. – P. 183 – 185. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.05.002
13. Left atrial infarction: a case report and review of the literature / K.L. Rose, K.A. Collins // *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 1 – 3
14. Atrial infarction is a unique and often unrecognized clinical entity / R.G.G. Mendes, P.R.B. Evora // *ArquivosBrasileiros de Caardiologia.* – 1999. – Vol. 72, № 3. – P. 333 – 342. DOI: 10.1590/S0066-782X19990000300007
15. Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium / J. Agüero [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 23. – P. 2878 – 2889
16. Vargas-Barron J., Lopez-Meneses M., Roldan F. et al. The impact of right atrial ischemia on inferior myocardial infarction with extension to right ventricle: transesophageal echocardiographic examination / J. Vargas-Barron [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2002. – Vol. 25. – P. 181 – 186.
17. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) / Y. Adler [et al.] // *The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal.* – 2015. – Vol. 36, № 42. – P. 2921–2964.
18. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis / M. Imazio [et al.] // *J Am CollCardiol.* – 2003. – Vol.42, № 12. – P. 2144-2148.

REFERENCES

1. Cler A., Levy R. Infarctusauriculaire: tachyarrhythmiaterminale. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris.* 1925; 41: 1603 – 1607
2. Lazar E.J., Goldberger J., Peled H., et al. Atrial infarction: Diagnosis and management. *Am. Heart J.* 1988; 116:1058– 1063. DOI: 10.1016/0002-8703(88)90160-3
3. Duque-Gonzalez L., Orrego-Garay M.J., Lopera-Mejia L. et al. Atrial infarction: a literature review. *Cardiovasc. Metab. Sci.* 2020; 31(1): 17 – 24
4. Gensini G.G. Coronary arteriography / Gensini G.G. // *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine / Ed. E. Braunwald.* – 2nd ed. – W.B. Saunders Co., 1984
5. Anderson R.H. Cardiac anatomy. An integrated text and colour atlas / R.H. Anderson, A.E. Becker. – London: Churchill Livingstone, 1980. – Part 10.
6. Cunningham K.S., Chan K.L., Veinot J.P. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature. *Cardiovascular Pathology.* 2008; 17 (3): 183 – 185
7. Liu C.K., Greenspan G., Piccirillo R.T. Atrial infarction of the Heart. *Circulation.* 1961; 23(3): 331 – 338. DOI: 10.1161/01.cir.23.3.331
8. Yildiz S.S., Keskin K., Avsar M. et al. Electrocardiographic diagnosis of atrial infarction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(7): 972 – 977. DOI: 10.1002/clc.22987
9. Diepen S., Siha H., Fu Y. et al. Do baseline atrial electrocardiographic and infarction patterns predict new-onset atrial fibrillation after ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction Trial. *Electrocardiol.* 2010; 43(4): 351 – 8. DOI: 10.1016/j.electrocard.2010.04.001
10. Kyriakidis M., Barbetseas J., Antonopoulos A. et al. Early atrial arrhythmias in acute myocardial role of the sinus node artery. *Clinical Investigations.* 1992; 101(4): 944 – 947. DOI: 10.1378/chest.101.4.944
11. Vargas-Barron J., Romero-Cardenas A., Keirns C. et al. Transesophageal Echocardiography and Right Atrial Infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 1993; 6(5): 543 – 547. DOI: 10.1016/S0894-7317-(14)80475-6
12. Cunningham K.S., Chan K.L., Veinot J.P. Pathology of isolated atrial infarction: case report and review of the literature. *Cardiovasc. Pathol.* 2007; 17(3): 183 – 185. DOI: 10.1016/j.carpath.2007.05.002
13. Rose K.L., Collins K.A. Left atrial infarction: a case report and review of the literature. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 2010; 31(1): 1 – 3
14. Mendes R.G.G., Evora P.R.B. Atrial infarction is a unique and often unrecognized clinical entity. *ArquivosBrasileiros de Caardiologia.* 1999; 72(3): 333 – 342. DOI: 10.1590/S0066-782X19990000300007
15. Agüero J., Galan-Arriola C., Fernandez-Jimenez R. et al. Atrial Infarction and Ischemic Mitral Regurgitation Contribute to Post-MI Remodeling of the Left Atrium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(23): 2878 – 2889
16. Vargas-Barron J., Lopez-Meneses M., Roldan F. et al. The impact of right atrial ischemia on inferior myocardial infarction with extension to right ventricle: transesophageal echocardiographic examination. *Clin. Cardiol.* 2002; 25: 181 – 186.
17. Yehuda Adler, Philippe Charron, Massimo Imazio et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 42, 7 November 2015, Pages 2921–2964.
18. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E. et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am CollCardiol.* 2003 Dec 17;42(12):2144 – 2148.

Э.М. Юнусова, Б.А. Бакиров, Т.Р. Мухамадеев
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В данной статье приведен литературный обзор, посвященный офтальмологическим проявлениям при хронических миелопролиферативных заболеваниях. В настоящее время данные о распространенности и клинических проявлениях поражения органа зрения при данной группе гемобластозов недостаточны и противоречивы. В статье описаны некоторые варианты офтальмологических нарушений в различных структурах глаза при заболеваниях крови. В тканях глаза пациентов с гемобластозами выявляют лейкоэмические инфильтраты, кровоизлияния, ишемические и инфекционные поражения, а также изменения, возникающие на фоне проводимого лечения. В основе большинства офтальмологических проявлений при данной группе гемобластозов лежит геморрагический синдром. При хронических миелопролиферативных заболеваниях преобладает патология хориоидеи и сетчатки. Основными методами диагностики патологии заднего сегмента глаза являются оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография с ангиографией. Различные химиотерапевтические средства, используемые при лечении хронических миелопролиферативных заболеваний, могут оказывать побочные эффекты на орган зрения. Всем больным с данной патологией рекомендовано офтальмологическое обследование.

Ключевые слова: хронические миелопролиферативные заболевания, офтальмологические проявления, лейкоэмическая инфильтрация, геморрагический синдром, кровоизлияние, тромбоз сосудов, моноклональные антитела, оптическая когерентная томография.

E.M. Yunusova, B.A. Bakirov, T.R. Mukhamadeev
OPHTHALMIC MANIFESTATIONS
OF CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISEASES

This article includes a literature review on the ophthalmic manifestations of chronic myeloproliferative diseases. Currently data of prevalence and clinical manifestations of damage of the visual organ of this group of hemoblastoses are insufficient and inconsistent. The article describes some variants of ophthalmic disorders in different eye structures in the pathology of blood. Leukemic infiltrates, hemorrhages, ischemic and infectious lesions and changes during treatment are found in patients with hemoblastosis in the eye tissues. Hemorrhagic syndrome is a basis of the majority of the ophthalmic manifestations in this group of hemoblastoses. Choroiretinal pathology prevails in chronic myeloproliferative diseases. The main methods of diagnostics of pathologies of posterior segment of eye are optical coherence tomography and optical coherence tomography with angiography. Various chemotherapeutic agents used in the treatment of chronic myeloproliferative diseases can have side effects on the organ of vision. All patients with this pathology are recommended for ophthalmological examination.

Key words: chronic myeloproliferative diseases, ophthalmic manifestations, leukemic infiltration, hemorrhagic syndrome, hemorrhage, vascular thrombosis, monoclonal antibodies, optical coherence tomography.

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) – это группа гемобластозов, которая характеризуется патологической миелопролиферацией в костном мозге. Постепенно аномальные кроветворные клетки гематогенным путем поступают в другие органы и системы [4].

В основе большинства офтальмологических проявлений при ХМПЗ лежит геморрагический синдром (ГС). Данное состояние вызвано тромбоцитопенией, повышением проницаемости стенок сосудов, дефицитом свертывающих факторов. Чаще всего ГС, по мнению одних исследователей, вызван количественным снижением тромбоцитов вследствие нарушения нормального кроветворения. Другие же авторы причиной ГС считают активирующие факторы свертывания, и коагулянты, которые выделяются бластными клетками [5]. Свертывание крови происходит на фоне появления фибринолитических и антифибринолитических компонентов, выделяемых лейкоэмическими клетками [27]. Под воздействием цитокинов образуется дефект эндотелия сосудов, усиливаются адгезия, агрегация лейкоцитов, и

тромбоцитов, что приводит к ДВС – синдрому, который усугубляет лейкостаз [4].

Глаз является единственным органом прямой визуализации висцеральных поражений при системной патологии.

В тканях глаза пациентов с опухолевыми заболеваниями кроветворной ткани могут обнаруживаться кровоизлияния, инфильтраты лейкоэмических клеток, ишемические поражения, патологические изменения вследствие присоединения инфекции из-за сниженного иммунитета, а также на фоне принимаемой специфической терапии [2]. На сегодняшний день нет достоверной литературы, описывающей разницу между офтальмологическими проявлениями острых и хронических миелопролиферативных заболеваний. В исследованиях S. Reddy et al. было выявлено, что поражения органа зрения чаще встречаются при острых лейкозах, в то же время исследования В. Eze et al. показали большее количество офтальмологических проявлений при хронических гемобластозах [29]. Патологические изменения при гемобластозах могут затрагивать все структуры органа зрения [6].

Поражение глазницы при ХМПЗ встречается достаточно редко, но в литературе описаны случаи вовлечения орбиты в патологический процесс вследствие лейкозной инфильтрации тканей. Так, K. Zahra et al. и M. Vidar и et al. описывают случаи обнаружения орбитальной опухоли, ассоциированной с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) [14,16]. Имеется сообщение и о случае миелоидной орбитальной саркомы с проявлениями одностороннего экзофтальма и болезненного ограничения движения глазного яблока у пациента, у которого впоследствии было обнаружено миелопролиферативное заболевание [33]. Назначенная химиотерапия позволила достичь ремиссии по основному заболеванию и нивелировать офтальмологические проявления орбитальной опухоли. Инфильтрируя глазодвигательные мышцы и слезную железу, лейкоэмические клетки могут распространяться в околоносовые пазухи, имитируя картину синусита [6].

Нередко можно видеть изменения сосудов конъюнктивы глаза в виде запятой или штопорообразного расширения калибра, прерывистый ток крови в них и извитость. Это происходит на фоне повышенной вязкости крови у пациентов при ХМПЗ. У больных гемобластозами могут выявляться субконъюнктивальные кровоизлияния и гифема в терминальной стадии заболевания, развитие которой сопровождается повышением внутриглазного давления (ВГД) и болевым синдромом [3]. Необычный редкий случай безболезненной гемолакирии у пациента с ХМЛ описывают S. Shah et al. При обследовании этих больных был выявлен кровотокающий конъюнктивальный лейкозный инфильтрат [35].

Вследствие того, что роговица является бессосудистой тканью, в патологический процесс при опухолевых заболеваниях крови она практически не вовлекается. Однако в научной литературе встречается случай инфильтрации лимба лейкоэмическими клетками с переходом в строму роговицы [6]. Случаи обширного иридокорнеального инфильтрата, содержащего незрелые миелоидные предшественники, в энуклеированном глазу у пациента с ХМЛ описывают R. Kleinman et al. [23].

Поражения передней части сосудистой оболочки глаза у пациента при ХМПЗ встречаются редко и могут быть ошибочно диагностированы как воспалительные гипопионувейты. При этом радужка меняет цвет, рисунок ее становится ступенчатым. Этот процесс может сопровождаться повышением внутриглазного давления (ВГД) вследствие инфи-

трации лейкоэмическими клетками трабекулярной сети [7]. В зарубежной литературе сообщается о случаях лейкозной экссудации передней камеры глаза у пациентов, у которых впоследствии был диагностирован ХМЛ. Гипопион разрешался назначением химиотерапии [11].

По данным научной литературы, при ХМПЗ преобладает патология хориоидеи и сетчатки. «Золотым стандартом» в диагностике патологии заднего отрезка глаза являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография, основанные на принципах световой интерферометрии. Двух- и трехмерные изображения макулярной области и зрительного нерва, получаемые при этих методах диагностики, позволяют своевременно выявлять патологию и изучать кровотоки в сосудистом русле, поскольку морфологические изменения часто происходят до появления первых клинических симптомов заболеваний [1]. Кроме того, последующая визуализация позволяет оценить эффективность лечения и рецидив заболевания [15].

Геморрагический синдром способствует развитию ангиопатии и пролиферативной ретинопатии у больных ХМПЗ [3]. Лейкозную ретинопатию с фовеальными инфильтратами, диагностированную при помощи ОКТ у пациента с хроническим миелоидным лейкозом, описывают V. Kumar et al. Несмотря на то, что ретинопатия у пациента разрешилась с приходом ремиссии по основному заболеванию, восстановление зрения было лишь частичным из-за потери эллипсоидной зоны макулярной области, выявленной ОКТ [24].

Вследствие нарушения реологии крови при ГС у больных ХМПЗ на глазном дне могут наблюдаться преретинальные и интратретинальные кровоизлияния в форме «языков пламени», а также ряд авторов при данной группе гемобластозов в толще сетчатки описывают пятна Рота – это округлые кровоизлияния с белым центром, состоящим из конгломератов лейкоцитов, тромбоцитов и продуктов распада [3,17,26,36,37]. Крупный лейкоэмический инфильтрат может спровоцировать отслойку сетчатки и быть первым признаком ХМПЗ [3,13,32]. В наиболее тяжелых случаях могут наблюдаться очаги, обусловленные ишемией на фоне снижения гемоглобина и повышения вязкости крови [10]. На фоне гемодинамических и реологических изменений крови при ХМПЗ происходит нарушение микроциркуляции в тканях глаза [25]. Появляются микроаневризмы, артериовенозные анастомозы, патологическая неоваскуляриза-

ция, кровоизлияния в стекловидное тело [21,22,34].

Миелопролиферативные заболевания повышают риск тромбозов сосудов вследствие изменения реологии крови, нарушения функции тромбоцитов и повышенной агрегации тромбоцитов с лейкоцитами. Так, в литературе имеются данные о двусторонней окклюзии центральной вены сетчатки при ХМПЗ [12,33,38].

В терминальной стадии ХМПЗ возможно развитие нейрорлейкемии, когда происходит инфильтрация бластными клетками мозговых оболочек, зрительного и других черепных нервов. В зарубежной литературе имеется упоминание о лейкозной инфильтрации диска зрительного нерва (ДЗН), диагностированной при помощи ОКТ [8]. При прямой инфильтрации зрительного нерва офтальмологическая картина схожа с отеком зрительного нерва при повышенном уровне внутричерепного давления. У ДЗН может наблюдаться лейкозная инфильтрация, на фоне которой он резко увеличивается, его границы зачастую могут не определяться. Вены сетчатки резко расширены. В области ДЗН могут быть видны кровоизлияния различных размеров [3,6,20,32]. При наличии таких офтальмологических проявлений больным ХМПЗ должны быть обязательно рекомендованы магнитно-резонансная томография головного мозга и исследование спинномозговой жидкости на присутствие лейкоэмического клеточек с целью подтверждения нейрорлейкоза.

Следует отметить, что различные химиотерапевтические средства, используемые для лечения ХМПЗ, могут оказывать нежелательные побочные эффекты на орган зрения. По данным зарубежных авторов, окулотоксичность при приеме моноклональных антител, часто применяющихся при лечении гемобластозов, проявляется синдромом сухого глаза, конъюнктивитами, конъюнктивальными кровоизлияниями, поражением роговицы. Наиболее распространённым симптомом у пациентов, получающих такую терапию, было затуманенное зрение [28]. В литературе встречаются случаи возникновения двустороннего периорбитального отека, развившегося на фоне применения специфического таргетного лечения у больных ХМЛ [19,30]. Так, М. Vreccia et al. отметили периорбитальный отек у 70% пациентов с ХМЛ, принимавших иматиниб. Ими было высказано предположение, что данное осложнение происходит при ингибировании PDGF-рецептора надермальных дендроцитах периорбитальной клетчатки. В этом же исследовании описаны конъюнктивальные кровоиз-

лияния у пятерых пациентов и повышение внутриглазного давления у четырех пациентов на фоне высоких доз ингибитора тирокиназы. Также может наблюдаться синдром сухого глаза и, как следствие, усиленное слезотечение на фоне иммуносупрессии при лечении ХМПЗ [3,30]. DeLuca et al. в своих исследованиях отмечают случаи возникновения отека ДЗН у пациентов, принимающих иматиниб при лечении ХМПЗ, С. При отмене препарата наблюдается улучшение глазной симптоматики и разрешение отека ДЗН [18]. По данным зарубежных исследований частыми жалобами пациентов, принимающих белантамаб мафодотин, при лечении гемобластозов, были затуманенность зрения, сухость глаз, светобоязнь, боль в глазах. При конфокальной микроскопии в роговице были обнаружены гиперрефлективные помутнения, содержащие данный лекарственный препарат [31].

Следствием иммуносупрессии при самом заболевании, так и при лечении гемобластозов могут наблюдаться ретиниты и хореоретиниты инфекционной этиологии. Воспалительные заболевания следует отличать от лейкоэмической инфильтрации сетчатки, в пользу которой свидетельствуют неэффективность противомикробной терапии и регрессия симптомов при проведении специфической терапии [3].

Ряд авторов научных публикаций описывают внезапно появившиеся глазные симптомы (в виде помутнения зрения, потери цветоощущения, появления пятен в поле зрения) как первый признак ХМПЗ [6,32,36,37].

Заключение

Пациенты с группой хронических миелопролиферативных гемобластозов имеют более низкие показатели пятилетней выживаемости. Так, K. Ohkoshi et al. в своем исследовании показали, что пятилетняя выживаемость у больных с глазными симптомами составила всего 21,4%, в то же время пятилетняя выживаемость у пациентов без офтальмологических проявлений была более чем в два раза выше [9]. Поэтому всем больным с ХМПЗ должно быть обязательно проведено офтальмологическое обследование, так как изменения со стороны органа зрения у этих пациентов могут быть ранним признаком обострения основного заболевания, а также долго оставаться незамеченными или протекать бессимптомно. Врачи-офтальмологи должны знать, что при обнаружении характерных находок при обследовании глаз пациента необходимо направить к гематологу для исключения миелопролиферативных заболеваний.

Сведения об авторах статьи:

Юнусова Эльвира Маратовна – аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zainullina16@mail.ru.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., завкафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 235-32-23. E-mail: bakirovb@gmail.com.

Мухамадеев Тимур Рафаэльевич – д.м.н., и.о. завкафедрой офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)275-97-65. E-mail: photobgmu@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнабаев Б.М. Оптическая когерентная томография + ангиография в диагностике, терапии и хирургии глазных болезней / Б.М. Азнабаев, Т.Р. Мухамадеев, Т.И. Дибаяев. – М.: Август Борг, 2019. – 352 с.
2. Гемобласты. Особенности поражения глаз / Л.Ф. Руднева [и др.]. / под ред. И.В. Медведевой. – Тюмень: ИП Коновалов И.С., 2020. – 90 с.
3. Гришина Е.Е. Офтальмологические проявления лейкоза / Е.Е. Гришина, А.О. Мамонтов // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, №5. – С. 587-591.
4. Клиническая онкогематология/ под ред. М.А. Волковой. – М., 2001. – С. 263-300.
5. Румянцева, Ю.В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии / Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 13.
6. Чистякова, Н.В. Офтальмологические проявления лейкозов / Н.В. Чистякова // Офтальмологические ведомости. – 2016. – Т.9, №2. – С. 81-99.
7. Чистякова, Н.В. Случай изолированного внутриглазного рецидива острого лимфобластного лейкоза / Н.В. Чистякова, Ф.Е. Шадрин, Т.И. Кузнецова // Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т.10, №3. – С. 74-84.
8. A novel OCT signature in leukemic papillopathy masquerading as autoimmune or infectious uveitis / JML Miller [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2021 Jan; doi: 10.1007/s00417-020-05055-2.
9. A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy / M.P. Seraly [et al.] // American Journal of Ophthalmology Case Reports. – 14 (2019) 67-69.
10. Abu el-Asrar A.M. Correlation of fundus lesions and hematologic findings in leukemic retinopathy / A. M. Abu el-Asrar, A. K. al-Momen, D.Kangave, // Eur. J.Ophthalmol. - 1996;6(2):167-172.
11. Anterior chamber exudation in chronic myeloid leukaemia / R. Bypareddy [et al.] // BMJ Case Rep. 2016 Nov 28;2016:bcr2016217173.doi: 10.1136/bcr-2016-217173.
12. Central retinal artery occlusion as a presenting manifestation of polycythaemia vera / K. Rao [et al.] // BMJ Case Rep. – 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216417.
13. Chawla R. Panuveitis simulating ocular Behcet's in cases of chronic myelogenous leukaemia in remission / R. Chawla, K. Tripathy // BMJ Case Rep. 2017; DOI: 10.1136 / bcr-2017-222238.
14. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after lymphoma in a child / K. Zahra [et al.] // Oncology Research and Treatment. – 2012;35(11):690-693.
15. Classification of retinal diseases based on OCT Images / N. Eladawi[et al.] // Front.Biosc. (Landmark Ed). - 2018;1;23:247-264.
16. Clinical and imaging characteristics of orbital leukemic tumors / M. Bidar [et al.] // Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. - 2007;23(2):87-93.
17. Huang P.K., Sanjay S. / Visual disturbance as the first symptom of chronic myeloid leukemia // Middle East Afr. J.Ophthalmol. - 2011;18:336-338.
18. Imatinib mesylate (Gleevec) induced unilateral optic disc edema / C. DeLuca [et al.] // Optom. Vis. Sc. - 2012 Oct;89(10):e16-22.
19. Imatinib-induced postoperative periorbital purpura: GASP (Gleevec-Associated Surgical Purpura) in a woman with imatinib-treated chronic myelogenous leukemia / C.L. Anzalone [et al.] // Dermatol. Online J. - 2014 Jan 15;20(1):21242.
20. Jain A. Isolated CNS Blast Crises in Chronic Myeloid Leukaemia Presenting as Hypertrophic Pachymeningitis and Bilateral Optic Neuritis: A Case Report / A. Jain, N. Gupta // J. Clin. Diagn. Res. - 2016 Jan;10(1):OE01-5.
21. Jampol L.M. Peripheral retinal microaneurysms in chronic leukemia / L.M. Jampol, M.F. Goldberg, B. Busse // Am. J. Ophthalmol. – 1975 Aug;80(2):242-248.
22. Kim M.J. Case of bilateral retinal neovascularization associated with chronic idiopathic myelofibrosis / M.J. Kim, H.G. Yu // Korean J. Ophthalmol. – 2010 Apr;24(2):131-133.
23. Kleinman, R.A. Iridocorneal leukemic infiltrate in chronic myelogenous leukemia / R.A. Kleinman, B.P. Erickson, P.R. Egbert // J. Fr. Ophthalmol. 2019 Mar;42(3):341-343.
24. Kumar V. Leukemic retinopathy and foveal infiltrates / V. Kumar, D.Kumawat, S.Dhakal // Int.Ophthalmol. - 2018 Jun;38(3):1301-1303.
25. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. Am J. Ophthalmol. 1990;109(4):436-444.
26. Lin A.L. Ocular manifestations of primary myelofibrosis / Lin Albert L, Jordan M. Burnham, Victor Pang // Retin Cases Brief. Rep. – 2016;10(4):364-367.
27. Lukens J.N. / Acute lymphoblastic leukemia. Wintrobe's Clinical Hematology // Eds. G.R.Lee et al. - London. - 1993. - P.1892.
28. Ocular adverse events associated with antibody–drug conjugates in human clinical trials / J.S. Eaton [et al.] // Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2015: 589-604.
29. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters /R. Dhasmana [et al.] // Ann. Afr. Med. - 2016;15:97-103.
30. Ocular side effects in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib / M. Breccia [et al.] // Leukemia Research Volume 32, Issue 7, July 2008, Pages 1022-1025.
31. Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma / A. Wahab [et al.] // Oncol., 11 May 2021; doi.org/10.3389/fonc.2021.678634.
32. Ophthalmologic Manifestations as Initial Presentation of Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Report of Two Cases / S.F. Mohamed [et al.] // Case Rep. Oncol. - 2020;13:7-11.
33. Orbital myeloid sarcoma secondary to acute myeloblastic leukemia / J-B Ducloyer [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. - 2020 Jan;43(1):e15-e16.
34. Peripheral retinal nonperfusion associated with chronic myeloid leukemia / S. Nobacht [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2003 Mar;135(3):404-406.
35. Persistent bloody tears as the initial manifestation of conjunctival chloroma associated with chronic myelogenous leukemia / S. Shah [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2013 Mar;251(3):991-992.
36. Saleh S., Kaisra E., Danah A. Subjective intermittent color vision loss as an initial manifestation of chronic myeloid leukemia / S. Saleh, E. Kaisra, A. Danah // American Journal of Ophthalmology Case Reports 19 (2020).
37. Vicini G. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report / G. Vicini, C. Nicolosi, D. Malandrino // European Journal of Ophthalmology 2020 May 31; doi: 10.1177/1120672120930679.
38. Wechsler D.Z. Life-threatening haematological disorders presenting with ophthalmic manifestations / D.Z. Wechsler, T.S. Tay, D.L. McKay // Clinical and Experimental Ophthalmology 2004; 32: 534–550.

REFERENCES

1. Aznabaev B.M. Opticheskaya kogerentnaya tomografiya + angiografiya v diagnostike, terapii I hirurgii glaznyh boleznej / B.M. Aznabaev, T.R. Muhamadeev, T.I. Dibaev. – M.: Avgust Borg, 2019. – 352 s. (In Russ).
2. Gemoblastozy. Osobennosti porazheniya glaz / L.F. Rudneva [i dr.]. – Tyumen'. Pod redaktsiei akademika RAN I.V. Medvedeovi. Tyumen': IP Konovalov I.S., 2020. – 90s. (In Russ).
3. Grishina E.E. Ophthalmic manifestations of leukemia. E.E. Grishina, A.O. Mamontov. Almanac of clinical medicine. 2016; 44(5):587-591. (In Russ).
4. Klinicheskaya onkogematologiya pod red. Volkovoi M.A. – Moskva, 2001. – S. 263-300. (In Russ).
5. Romyantseva Yu.V. Optimizatsiya terapii ostrogo limfoblastnogo leikoza u detei v Rossii I Belorussii / Yu.V. Romyantseva, A.I. Karachunskii // Voprosy gematologii/onkologii I immunopatologii v pediatrii. - 2007. - T.6, №4. - S. 13. (In Russ).
6. Chistyakova N.V. Ophthalmic manifestation of leukemia. Ophthalmology journal. 2016; 9(2):81-89. (In Russ).
7. Chistyakova N.V. A case of isolated intraocular recurrence of acute lymphoblastic leukemia. N.V. Chistyakova, F.E. Shadrichev, T.I. Kuznetsova. Ophthalmology journal. 2017; 10(3):74-84. (In Russ).
8. A novel OCT signature in leukemic papillopathy masquerading as autoimmune or infectious uveitis / JML Miller [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2021 Jan; doi: 10.1007/s00417-020-05055-2. (In English).
9. A unique case of chronic myeloid leukemia presenting as monocular vision loss with unilateral retinopathy / M.P. Seraly [et al.] // American Journal of Ophthalmology Case Reports. – 14 (2019) 67-69.(In English).
10. Abu el-Asrar A.M. Correlation of fundus lesions and hematologic findings in leukemic retinopathy / A. M. Abu el-Asrar, A. K. al-Momen, D. Kangave, // Eur. J. Ophthalmol. - 1996 ;6(2):167-172.(In English). Anterior chamber exudation in chronic myeloid leukaemia / R. Bypareddy [et al.] // BMJ Case Rep. 2016 Nov 28; 2016:bcr.2016217173. doi: 10.1136/bcr-2016-217173. (In English).
11. Anterior chamber exudation in chronic myeloid leukaemia / R. Bypareddy [et al.] // BMJ Case Rep. 2016 Nov 28; 2016:bcr.2016217173. doi: 10.1136/bcr-2016-217173. (In English).
12. Central retinal artery occlusion as a presenting manifestation of polycythaemia vera / K. Rao [et al.] // BMJ Case Rep. – 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216417.(In English).
13. Chawla R. Panuveitis simulating ocular Behcet's in cases of chronic myelogenous leukaemia in remission / R. Chawla, K. Tripathy // BMJ Case Rep. 2017; DOI: 10.1136 / bcr-2017-222238.(In English).
14. Chronic myeloid leukemia as a secondary malignancy after lymphoma in a child / K. Zahra [et al.] // Oncology Research and Treatment. - 2012;35(11):690-693. (In English).
15. Classification of retinal diseases based on OCT Images / N. Eladawi [et al.] // Front. Biosc. (Landmark Ed). - 2018;1;23:247-264. (In English).
16. Clinical and imaging characteristics of orbital leukemic tumors / M. Bidar [et al.] // Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. - 2007;23(2):87-93. (In English).
17. Huang P.K., Sanjay S. / Visual disturbance as the first symptom of chronic myeloid leukemia // Middle East Afr. J. Ophthalmol. - 2011;18:336-338.(In English).
18. Imatinib mesylate (Gleevec) induced unilateral optic disc edema / C. DeLuca [et al.] // Optom. Vis. Sc. - 2012 Oct;89(10):e16-22.(In English).
19. Imatinib-induced postoperative periorbital purpura: GASP (Gleevec-Associated Surgical Purpura) in a woman with imatinib-treated chronic myelogenous leukemia / C.L. Anzalone [et al.] // Dermatol. Online J. - 2014 Jan 15;20(1):21242.(In English).
20. Jain A. Isolated CNS Blast Crises in Chronic Myeloid Leukaemia Presenting as Hypertrophic Pachymeningitis and Bilateral Optic Neuritis: A Case Report / A. Jain, N. Gupta // J. Clin. Diagn. Res. - 2016 Jan;10(1):OE01-5.(In English).
21. Jampol L.M. Peripheral retinal microaneurysms in chronic leukemia / L.M. Jampol, M.F. Goldberg, B. Busse // Am. J. Ophthalmol. - 1975 Aug;80(2):242-248.(In English).
22. Kim M.J. Case of bilateral retinal neovascularization associated with chronic idiopathic myelofibrosis / M.J. Kim, H.G. Yu // Korean J. Ophthalmol. - 2010 Apr;24(2):131-133.(In English).
23. Kleinman, R.A. Iridocorneal leukemic infiltrate in chronic myelogenous leukemia / R.A. Kleinman, B.P. Erickson, P.R. Egbert // J. Fr. Ophthalmol. 2019 Mar;42(3):341-343.(In English).
24. Kumar V. Leukemic retinopathy and foveal infiltrates / V. Kumar, D. Kumawat, S. Dhakal // Int. Ophthalmol. - 2018 Jun;38(3):1301-1303. (In English).
25. Leonardy NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. Am J. Ophthalmol. 1990;109(4):436-444.(In English).
26. Lin Albert L. Ocular manifestations of primary myelofibrosis / Lin Albert L, Jordan M. Burnham, Victor Pang // Retin Cases Brief. Rep. - 2016;10(4):364-367.(In English).
27. Lukens J.N. / Acute lymphoblastic leukemia. Wintrobe's Clinical Hematology // Eds. G.R.Lee et al. - London. - 1993. - P.1892.(In English).
28. Ocular adverse events associated with antibody–drug conjugates in human clinical trials / J.S. Eaton [et al.] // Journal of ocular pharmacology and therapeutics 2015: 589-604. (In English).
29. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters /R. Dhasmana [et al.] // Ann. Afr. Med. - 2016;15:97-103.(In English).
30. Ocular side effects in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib / M. Breccia [et al.] // Leukemia Research Volume 32, Issue 7, July 2008, Pages 1022-1025.(In English).
31. Ocular Toxicity of Belantamab Mafodotin, an Oncological Perspective of Management in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma / A. Wahab [et al.] //Oncol., 11 May 2021; doi.org/10.3389/onc.2021.678634. (In English).
32. Ophthalmologic Manifestations as Initial Presentation of Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Report of Two Cases / S.F. Mohamed [et al.] // Case Rep. Oncol. - 2020;13:7–11.(In English).
33. Orbital myeloid sarcoma secondary to acute myeloblastic leukemia / J-B Ducloyer [et al.] // J. Fr. Ophthalmol. - 2020 Jan;43(1):e15-e16. (In English).
34. Peripheral retinal nonperfusion associated with chronic myeloid leukemia / S. Nobacht [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2003 Mar;135(3):404-406.(In English).
35. Persistent bloody tears as the initial manifestation of conjunctival chloroma associated with chronic myelogenous leukemia / S. Shah [et al.] // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. - 2013 Mar;251(3):991-992. (In English).
36. Saleh S., Kaisra Esmail, Danah Abreiki Subjective intermittent color vision loss as an initial manifestation of chronic myeloid leukemia / Solin Saleh, Kaisra Esmail, Danah Abreiki // American Journal of Ophthalmology Case Reports 19 (2020).(In English).
37. Vicini G. Leukostasis retinopathy with leukemic infiltrates as onset manifestation of chronic myeloid leukemia: a case report / Giulio Vicini, Cristina Nicolosi, Danilo Malandrino et al // European Journal of Ophthalmology 2020 May 31; doi: 10.1177/1120672120930679.(In English).
38. Wechsler D.Z. Life-threatening haematological disorders presenting with ophthalmic manifestations / D.Z. Wechsler, T.S. Tay, D.L. McKay // Clinical and Experimental Ophthalmology 2004; 32: 534–550.(In English).

Э.А. Берг, А.Г. Ящук, И.И. Мусин, Ю.Н. Фаткуллина
**ВРАСТАНИЕ ПЛАЦЕНТЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
 К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ**
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Врастание плаценты – это вид патологической плацентации, связанный с преждевременным родоразрешением, высоким риском кровотечений и массивной кровопотерей во время родов. В данной статье представлен обзор современной литературы, касающейся проблем диагностики и консервативного хирургического лечения врастания плаценты (ВП). Инвазивная плацентация ассоциирована с высоким риском массивной кровопотери при родоразрешении. В статье перечислены основные исторические этапы изучения этой проблемы, описаны наиболее вероятные факторы риска ВП и критерии диагностики, а также обсуждены современные классификации. Авторами данной статьи рассмотрены роль иммунокомпетентных клеток в реализации патологической плацентации и перспективные направления изучения функции данных клеток при разных степенях ВП. Описаны различные подходы к хирургическому гемостазу и тактике родоразрешения пациенток с ВП.

Ключевые слова: врастание плаценты; кесарево сечение; антенатальная диагностика; органосохраняющие операции; родоразрешение.

E.A. Berg, A.G. Yashchuk, I.I. Musin, J.U.N. Fatkullina
**PLACENTA ACCRETA SPECTRUM. MODERN APPROACHES
 TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT**

Placenta accreta spectrum is a type of abnormal placentation associated with premature delivery, a high risk of bleeding and massive blood loss during childbirth. The article provides an overview of the modern literature on the problems of diagnosis and conservative surgical treatment of placenta accreta (PAS). Invasive placentation is associated with a high risk of massive blood loss during delivery. The main historical stages of the study of the problem are listed. The article describes the most likely risk factors for PAS, diagnostic criteria and discusses modern classifications. The role of immune-competent cells in the implementation of pathological placentation, promising directions for studying their function at different degrees of PAS are considered. Various approaches to surgical hemostasis, tactics of delivery of patients with PAS are described.

Key words: placenta accreta spectrum; cesarean section; antenatal diagnostics; organ-preserving operations; delivery.

Спектр врастания плаценты (placenta accreta spectrum) – это собирательный термин, применяемый для обозначения патологического прикрепления плаценты к стенке матки. Врастание плаценты в стенку матки включает в себя три формы, отличающиеся степенью инвазии: placenta accreta (приращение плаценты к миометрию в область дефекта децидуальной оболочки), placenta increta (прорастание ворсинами хориона мышечной оболочки матки) и placenta percreta (прорастание плаценты сквозь серозную оболочку матки с прорастанием в прилежащие органы) (см. рисунок) [1-3].



Рис. Placenta percreta

Частота абдоминального родоразрешения с 7%, в 1990 году увеличилась до 19% в 2014 году. За последние 25 лет в мире наблюдается экспоненциальный рост частоты родов путём кесарева сечения (КС). Столь интен-

сивный рост называют эпидемией ятрогенного характера [4,5]. В Российской Федерации за этот период частота КС выросла в 3 раза и достигла 29,3% в 2017 году [1,3]. Заболеваемость за последние несколько десятилетий увеличилась в связи с увеличением частоты КС. Так, R. Silver с соавт. показали, что в США встречаемость ВП в 1970 году составляла 1 случай на 4000 родов [2], а 2015 году частота встречаемости ВП выросла до 1 случая на 533 родов, что соответствует 4-х кратному увеличению данной патологии [6].

Врастание плаценты ассоциировано с высокой материнской и перинатальной заболеваемостью [2,3]. Наиболее частым осложнением ВП является массивное кровотечение с последующей гемотрансфузией [2,5]. Тяжесть кровотечения и 3-х кратный риск повреждения мочевого пузыря напрямую связаны с глубиной инвазии и вовлечением в патологический процесс мочевого пузыря или тканей параметрия [1,3,5]. В настоящее время ВП является наиболее частой причиной гистерэктомии как во время родоразрешения, так и в послеродовом периоде [1-5].

Факторы риска

В настоящее время не существует единой теории развития ВП, но достоверным является то, что повреждение decidua basalis

приводит к аномальной инвазии трофобластической ткани через эту дефектную область [1,6,7,8]. Другой потенциальный фактор – это гипоксическая среда, создаваемая рубцовой тканью, которая является стимулом для трофобластической инвазии. Однако выраженное влияние рубца на матке приводит к отсутствию полноценного заживления эндометрия и ремоделированию сосудов этой области, способствуя дополнительной ишемизации и функциональной несостоятельности decidua basalis [2,7,9]. Данное повреждение может быть вторичным по отношению к хирургическим процедурам, таким как кесарево сечение, миомэктомия, или к повреждению эндометрия и поверхностного миометрия, вызванному ручным удалением плаценты, выскабливанием матки или абляцией эндометрия, а также в результате инфекционных процессов, таких как эндометрит. Исследование в Великобритании показало, что отношение шансов (ОШ) аномальной инвазивной плаценты после предыдущей операции на матке составляет 3,40 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,30–8,91) [10,11]. Повышенный риск ВП существует также при состояниях: предлежании плаценты, увеличении возраста матери [8,10], коротком интергенетическом интервале при наличии рубца на матке, многоплодии, использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий [8], курении. Нет убедительных доказательств того, что шовный материал, используемый при операции кесарево сечение, или конкретная используемая техника связаны с увеличением частоты ВП при последующих беременностях [10]. Предлежание плаценты и предыдущее кесарево сечение являются двумя наиболее признанными факторами риска. Согласно исследованию случай–контроль, проведенному в Великобритании, вероятность наличия ВП была увеличена у женщин, перенесших ранее кесарево сечение (скорректированное ОШ 14,41, 95% CI 5,63–36,85), другие операции на матке (скорректированное ОШ 3,40, 95% ДИ 1,30–8,91), беременность в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (ОШ 32,13, 95% ДИ 2,03–509,23) и имевших предродовой диагноз предлежание плаценты (ОШ 65,02, 95% ДИ 16,58–254,96). Дородовое выявление предлежания плаценты по передней стенке матки в проекции рубца многократно повышают риск врастания плаценты (ОР = 41,7; 95%-ный ДИ: 10,5–1652,8; $p < 0,0001$) [9,10,12]. При исследовании также обнаружены повышенные шансы ВП, связанные с преклонным возрастом матери у женщин без

предыдущего кесарева сечения (коэффициент риска 1,30, 95%, доверительный интервал 1,13–1,50 на каждый год увеличения возраста женщин с 35 лет) [11].

Диагностика

Долгое время клинические проявления ВП находились в состоянии неопределенности, например, затрудненное ручное или частичное отделение плаценты от стенок матки; активное ведение третьего периода родов без спонтанного отделения плаценты через 20–30 минут; кровотечение из сосудов плацентарной площадки. Все перечисленное могло служить критерием постановки диагноза placenta accreta. Это привело к множеству различных клинических критериев, которые можно легко спутать с задержкой плаценты без приращения и вторичной атонией матки [2,5].

С целью уточнения подходов к диагностике и лечению врастания плаценты была создана единая классификация PAS. В 2019 году Международная федерация акушеров и гинекологов (FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics) опубликовала доработанную классификацию ВП. В её основе лежит деление на 6 степеней. Первые три степени не отличаются от гистологической классификации патолога Я. Люкеса и соавт., датированной в 1960 году [2,5]: адгезивная форма (adherenta or creta) и инвазивные формы (increta и percreta). В частности, наиболее тяжелую форму ВП – «placenta percreta» – разделили на дополнительные три степени (4,5,6) в зависимости от распространения ворсин хориона за пределы матки. Ограничение врастания плаценты серозной оболочкой матки было отнесено к 4-й степени, 5-я степень – наличие приращения плаценты к стенке мочевого пузыря, 6-я степень – врастание плаценты в другие подлежащие органы и ткани [5].

Аntenатальная диагностика ВП в аспекте ведения беременности и подготовки женщины к родоразрешению играет решающую роль. От четкого определения степени инвазивности напрямую зависят кровопотеря и вовлеченность смежных органов, что выражено влияет на состояние пациенток во время операции и в периоде восстановления [2,12–15]. Наиболее перспективным из неинвазивных инструментальных методов в диагностике ВП является ультразвуковое и доплеровское исследования [5,12–14]. Попытки стандартизировать и оценивать диагностическую ценность отдельных ультразвуковых феноменов предпринимал J.Tobvin и соавт. [16]. Они исследовали корреляцию количества плацентарных лакун и наличие разрыва

стенки мочевого пузыря с инвазивными формами ВП и получили результат с площадью под кривой 0,94 (95% ДИ, 0,86–0,9). M. Ras и соавт. сопоставляли клинико-анамнестические факторы (паритет, рубец на матке и др.) с измерением толщины миометрия, наличием лакун и мостиковых сосудов и получили истинно положительный результат – 0,87 (95% ДИ 0,80-0,95) [12,16-18]. Коллектив авторов под руководством G. Cali, провели сопоставление ультразвуковых явлений и клинкоморфологических проявлений вращающейся плаценты согласно классификации FIGO [5,13]. Получившаяся в результате шкала отражает четыре варианта ультразвуковых признаков вращающейся плаценты. Предлежание плаценты без ультразвуковых признаков инвазии или предлежание плаценты с плацентарными лакунами, но без признаков вращающейся плаценты относятся к PAS 0 (т.е. отсутствие потери гипоехогенной зоны и/или вовлечение мочевого пузыря), что соответствовало 1-2-й степеней (предлежание плаценты, placenta accreta) по FIGO. Группа признаков PAS1, к которым относились наличие минимум двух плацентарных лакун, дефекты гипоехогенной зоны и прерывистость стенки мочевого пузыря, были идентичны степени ВП 3 (placenta accreta/incrета); к PAS2 и 4-5-й стадий по FIGO относили все признаки группы PAS1 и пузырно-маточную гиперваскуляризацию, к PAS3 – критерии 1 и/или 2 группы плюс признаки повышенной васкуляризации в нижней части нижнего сегмента матки, переходящей в область параметрия, что соответствовало группе 6 по FIGO. Согласно результатам изучения корреляции критериев G. Cali с классификацией FIGO, все женщины с PAS0 на УЗИ были классифицированы как имеющие расстройство PAS 1-й степени в соответствии с системой оценки FIGO; и, наоборот, из женщин с PAS1 на УЗИ 64,1% (95% ДИ, 48,4–77,3%) были классифицированы как имеющие 3-ю степень, в то время как 35,9% (95% ДИ, 22,7–51,6%) были классифицированы как имеющие 4-ю степень ВП в соответствии с системой клинической оценки FIGO. Наконец, все женщины с PAS2 были классифицированы как имеющие 5-ю степень, а все женщины с PAS3 как страдающие расстройством PAS 6-й степени в соответствии с системой FIGO [5,13].

Наиболее детальной, с точки зрения описания ультразвуковых признаков ВП, является публикация V. Del Negro и соавт. [19], в которой каждый из 10 признаков (форма, количество и локализация сосудистых лакун,

однородность гипоехогенной ретроплацентарной зоны, толщина миометрия, скорость кровотока в патологических сосудах и другие) был оценен от 0 до 2 баллов. Интерпретация шкалы позволяла выделить пороговые значения для 4-й группы риска (чувствительность 100%, специфичность 89% и точность 92%). [19]. В данном ретроспективном исследовании участвовали более 140 пациенток, однако placenta accreta была диагностирована у 19, placenta incrета – у 6, percreta – у 4 пациенток, что требует дальнейшего исследования диагностической ценности шкалы.

Дополнительным диагностическим инструментом является МР-томография (МРТ) без контрастирования. Этот метод исследования с доказанной эффективностью может охарактеризовать степень вращающейся плаценты и преимущественную локализацию плаценты и вовлеченность в патологический процесс шейки матки и тазовых органов. МРТ имеет сравнимую с УЗИ диагностическую ценность, но рекомендаций о её использовании в качестве единственного метода в текущей литературе на тему ВП найдено не было [1,2,5]. Коллектив Шмакова Р.Г. и соавт. разработал критерии балльной оценки МРТ-снимка. Оценивались большие критерии, такие как выбухание стенки матки (пролабирование нижнего маточного сегмента) по типу маточной грыжи; истончение миометрия в области прикрепления плаценты; наличие сосудистых лакун в структуре плаценты и наличие сосудистых лент в структуре плаценты, перпендикулярных стенке матки; ретроплацентарная гипointенсивная тень и дополнительные критерии. Интерпретация шкалы позволяет распределить пациенток на 5 групп риска, однако результаты прогностической точности данной методики ещё предстоит оценить [20,21].

В 2016 году Y. Uena и соавт. [22] использовали систему оценки степени ВП на основе МРТ. Исследование показало, что стратификация риска по МРТ увеличивала ценность положительных результатов МРТ. Tanimura et al. [23] разработали систему баллов для прогнозирования прикрепления плаценты у пациенток с placenta previa и данных УЗИ и МРТ. Прогнозирование при помощи данной шкалы позволило достичь чувствительности в 91,3% и специфичность 98%. Ценность полученных результатов снижается, если учитывать выборку, состоящую из пациенток с предлежанием плаценты, что изолированно является фактором риска ВП.

Несмотря на положительные результаты неинвазивных методик в диагностике ВП,

идеальный алгоритм до сих пор не создан. Проблема использования ультразвуковых и лучевых методов диагностики в отсутствие «однородности» предполагаемых результатов и как следствие невозможность использовать результаты малых выборок. Перспективным является поиск дополнительных маркеров инвазивных форм ВП (*increta/percreta*). Повышенная регуляция ряда ангиогенных факторов роста, включая фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиопоэтин-2 (Ang-2), соответствует обширной неоваскуляризации плацентарной площадки в большинстве случаев ВП [24]. Снижение экспрессии антиангиогенных белков, таких как рецептор VEGF-2 (VEGFR-2), предполагает предрасположенность к неонангиогенезу при ВП [24-26]. Плацентарный релаксин (RLN) и его рецептор (RXFP1) играют важную роль в ангиогенезе эндометрия, стимулируя экспрессию VEGF, а связанный с ВП ангиогенез тем самым может не ограничиваться трофобластом [5,24,26]. Положительную роль в развитии ВП играют повышение тканевых металлопротеиназ MMP-2, MMP-9 и снижение экспрессии p53 как стимуляция инвазии, поддержка пролиферативной активности через рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), повышение выживаемости клеток за счет *microRNA-29a/b/c*.

Способствуют ВП также и иммунологические изменения в биоптатах *decidua basalis*, среди которых снижение децидуальных NK-клеток CD56+, CD4+T-клеток. Так, в эксперименте Renaud S.J. и соавт. была создана модель дефицита децидуальных натуральных киллеров у лабораторных крыс путём редактирования гена, ответственного за продукцию этой линии клеток [27]. В ходе исследования были выявлены увеличение зоны патологической плацентации и усиленное ремоделирование спиральных артерий под влиянием трофобласта у животных с опосредованно уменьшенной напряженностью клеточного иммунитета, что позволяет предположить регуляторную функцию децидуальных NK-клеток в процессе инвазии [28].

Перспективным является исследование иммунного ответа при ВП в дополнение к результатам инструментальных исследований, особенно в аспекте инвазивных форм ВП [28-30]. Патологический механизм данного явления схож с неинвазивным пренатальным тестом (НИПТ), так как инвазия плаценты провоцирует увеличение концентрации циркулирующих частиц трофобласта (цЧТ), происходящей преимущественно из вневорсинчатого трофобласта (EVT) [30-32].

Консервативный подход к хирургическому лечению

В современном мире рутинным и, к сожалению, наиболее частым, методом хирургического лечения принято считать плановую гистерэктомию после кесарева сечения у пациенток с *placenta accreta* без попыток её отделения [1,2,5]. Данный тривиальный подход обусловлен массивной кровопотерей и невозможностью в полной мере провести метропластику без использования кровесберегающих технологий должного уровня. Однако и акушерская гистерэктомия не является безобидной операцией не только с позиции потери репродуктивной функции, но и в аспекте кровопотери, которая часто составляет более 3000 мл [10,15].

Пионерами консервативного родоразрешения пациенток с ВП являются J. Palacios Jaraquemada и соавт., опубликовавшими в 1995 году методику «one-step». Результаты 25-летнего опыта проведения таких операций показали, что в 80% случаев возможно сохранить матку, а среди 4-х исследуемых групп пациенток с ВП медиана кровопотери составляла от 1500 до 2000 мл [33].

В РФ впервые в мире под руководством академика М.А. Курцера в практику операций при ВП были внедрены аппаратная реинфузия крови пациентки и рентгеноэндоваскулярные технологии снижения кровопотери [34]. При сравнении эмболизации маточных артерий с перевязкой внутренних подвздошных артерий эффективность последнего метода оказалась значительно выше. Дальнейшие исследования в поиске новых кровесберегающих технологий позволили использовать временную эндоваскулярную баллонную окклюзию общих подвздошных артерий, которая значительно снижает объём кровопотери за счёт воздействия на коллатерали – 1642 ± 1146 мл [1,35].

В России набирает популярность методика комплексного хирургического гемостаза. Основным учреждением по развитию данной методики в РФ является институт акушерства НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. Коллектив ученых НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова под руководством академика РАН, профессора Шмакова Р.Г. создал методику наложения трех турникетных жгутов для временной деваскуляризации матки. Через окна, создаваемые в широких связках матки проводят два турникета вдоль матки и один в поперечном направлении. За счёт воздействия на все зоны прохождения сосудов, питающих матку, компрессионный комплексный гемостаз эффективен наравне с эндоваскулярной эмболиза-

цией и временной окклюзией. Использование данного метода позволяет снизить кровопотерю до 1286 ± 510 мл [36].

Несмотря на эффективность вышеперечисленных кровесберегающих методик, кровопотеря при инвазивных формах ВП часто превышает 2000 мл, а для placenta percreta часто превышает данный показатель [1,3,5,33]. Согласно рекомендациям FIGO ведение и родоразрешение пациенток с ВП следует проводить в стационарах третьего уровня организации акушерско-гинекологической помощи при использовании мультидисциплинарного подхода с вовлечением технологий менеджмента крови и хирургического гемостаза. Высокий риск массивной кровопотери в ассоциации с выраженностью патологического процесса требует проведения дальнейших научных изысканий по антенатальной диагностике, учитывая клинико-морфологические проявления врастания плаценты.

Заключение

Проблема диагностики и разработки эффективного подхода к лечению врастания пла-

центы до сих пор не решена. Несмотря на большое количество исследований в этой области, остаются вопросы в прогнозировании возникновения этой патологии, оценке степени инвазии и разработке мер профилактики. Использование инструментальной визуализации претендует на статус «золотого стандарта» диагностики ВП. Однако исследования, направленные на изучение иммунологических изменений у пациенток с ВП, достаточно перспективны в первую очередь с позиции определения степени патологического процесса. Все исследователи сходятся во мнении, что безусловно доминирующим фактором врастания плаценты является наличие рубца на матке. Однако влияние только повреждения базальной мембраны эндометрия не гарантирует развития инвазивной плацентации. Остаются дискуссионными множество вопросов, касающихся возникновения патологии у женщин, чья первая беременность осложнилась врастанием плаценты, и вопроса: почему у женщин с применением вспомогательных репродуктивных технологий увеличивается риск развития патологии.

Сведения об авторах статьи:

Берг Эдвард Александрович – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. E-mail: aig.eaberg@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2028-7796.

Яшук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, завкафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. ORCID: 0000-0003-2645-1662.

Мусин Ильнур Ирекович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. ORCID: 0000-0001-5520-5845.

Фаткуллина Юлия Наилевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина. 3. ORCID ID:0000-0003-6286-5307.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сравнительная характеристика эндоваскулярных методов остановки кровотечения при placenta accreta / М.А. Курцер [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 17-24. – DOI 10.20953/1726-1678-2017-5-17-24.
2. Silver, R. M. Placenta Accreta Spectrum / Silver, R. M., Branch, D. W., New England Journal of Medicine, 2018. – 378(16), 1529-1536. doi:10.1056/nejmcp1709324
3. Хирургическая тактика при врастании плаценты с различной глубиной инвазии / Р. Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 78-82. – DOI 10.18565/aig.2020.1.78-82.
4. Interventions to reduce unnecessary caesarean sections in healthy women and babies / AP Betrán, [et al.] Lancet, 2018. -392(10155). P.1358-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31927-5. PMID: 30322586.
5. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. / E. Jauniaux, [et al.] – Int J Gynecol Obstet, 2019. – Vol.146. – P.20-24. https://doi.org/10.1002/ijgo.12761
6. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. / WA Grobman, [et al.] – Obstet Gynecol, 2015; Vol.125 – P. 683-9.
7. Morlando, M. Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies. / M Morlando, S Collins, Int J Womens Health, 2020. – Vol.12. – P.1033-1045. doi:10.2147/IJWH.S224191
8. Jauniaux E. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. / E Jauniaux, D Jurkovic. - Placenta, 2012. – Vol.33. - №4. P. 244–251.
9. Факторы риска врастания плаценты у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения / М. Б. Игитова, [и др.]. – Доктор.Ру, 2019. – № 4(159). – С. 14-18. DOI 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18.
10. Piñas Carrillo, A, Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. / Piñas Carrillo, A, Chandharan E. - Womens Health (Lond), 2019 - 15:1745506519878081. doi:10.1177/1745506519878081
11. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study / Fitzpatrick KE, [et al.] PLoS One, 2012; Vol.7 №12 :e52893.
12. Jauniaux, E. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. / E Jauniaux, A Bhide. - Am J Obstet Gynecol, 2017. – Vol.1;217(1) – P.27-36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050.
13. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders. / Cali, G., [et al.] – Ultrasound Obstet Gynecol, 2019. – Vol.53. – P.752-760. https://doi.org/10.1002/uog.20246
14. Виницкий, А.А. Современные методы инструментальной диагностики врастания плаценты / А.А. Виницкий, Р.Г. Шмаков, В.Г. Быченко // Акушерство и гинекология, 2017. – №3. – С. 12-17. – DOI 10.18565/aig.2017.3.12-7.
15. Uterine body placenta accreta spectrum: A detailed literature review. / Badr, DA, [et al.] - Placenta, 2020. – Vol.95. – P.44-52. doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.005.
16. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. / Jauniaux E, [et al.] - Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2019. - Vol.61. – P.75-88. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006
17. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index. / MW Rac [et al.] - Am J Obstet Gynecol, 2015. – 212. - 343.e1-7.

18. Prediction of morbidly adherent placenta using a scoring system. / J Tovbin [et al.] - *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016. – 48. – P. 504–510.
19. Ultrasonographic Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Ideation of an Ultrasonographic Score and Correlation with Surgical and Neonatal Outcomes. / V. Del Negro, [et al.] - *Diagnostics*, 2020. - 11(1). - P.23. doi:10.3390/diagnostics11010023
20. Прогностическая значимость МРТ в диагностике различных форм вращающейся плаценты / А.А. Виницкий [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 1. – С. 41–47. – DOI 10.18565/aig.2018.1.41-47.
21. Система унифицированного подхода к интерпретации магнитно-резонансной томографии при диагностике патологического прикрепления плаценты «МАРІ-RADS» (morbidly adherent placenta imaging reporting and data system) / П.В. Учеваткина [и др.] // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 174–190. – DOI 10.21569/2222-7415-2021-11-1-174-190.
22. Evaluation of interobserver variability and diagnostic performance of developed MRI-based radiological scoring system for invasive placenta previa. / Y Ueno, [et al.] - *J Magn Reson Imaging JMRI*, 2016. – 44. – P.573– 583. <https://doi.org/10.1002/jmri.25184>
23. A novel scoring system for predicting adherent placenta in women with placenta previa. / K Tanimura, [et al.] – 2018. – *Placenta*. – 64. P.27–33. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.02.005>
24. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. / HC Bartels, [et al.] - *Dis Markers*, 2018. – :1507674. doi:10.1155/2018/1507674
25. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. DJ Lyell, [et al]. - *J Perinatol*, 2015.- 35(8).- P.570-4.
26. Relaxin, its receptor (RXFP1), and insulin-like peptide 4 expression through gestation and in placenta accreta. W Goh, [et al.]- *Reprod Sci*, 2013. - 20(8). P.968-80.
27. Natural killer-cell deficiency alters placental development in rats. / SJ Renaud, [et al.] - *Biol Reprod*, 2017. – Vol.96(1). – P.145-158. doi:10.1095/biolreprod.116.142752
28. Characterization of fetal cells from the maternal circulation by microarray gene expression analysis—could the extravillous trophoblasts be a target for future cell-based non-invasive prenatal diagnosis? / L. Hatt, [et al.] - *Fetal Diagn. Ther.*, 2014. – 35. P.218–227.
29. Evidence for feasibility of fetal trophoblastic cell-based noninvasive prenatal testing. / A. M. Breman, [et al.] - *Prenat. Diagn.*, 2016. – 36, P.1009–1019.
30. Guetta, E. Trophoblasts isolated from the maternal circulation: in vitro expansion and potential application in non-invasive prenatal diagnosis. / E. Guetta, L. Gutstein-Abo, G. Barkai, - *J. Histochem. Cytochem*, 2005. – 53. P. 337–339.
31. Genome-wide copy number analysis on DNA from fetal cells isolated from the blood of pregnant women. / Kolvraa, S. [et al.] - *Prenat. Diagn.*, 2016. – 36. P.1127–1134.
32. Validation studies for single circulating trophoblast genetic testing as a form of noninvasive prenatal diagnosis. / L. Vossaert, [et al.] - *Am. J. Hum. Genet.*, 2019. - 105. P.1262–1273.
33. Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique. / J. M. Palacios-Jaraquemada, [et. al.] - *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2020. – P.1–8. doi:10.1080/14767058.2020.1716715
34. Опыт осуществления органосохраняющих операций при вращении плаценты / М.А. Курцер [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – №8. – С. 86-90.
35. Временная баллонная окклюзия общих подвздошных артерий у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения и placenta accreta. Преимущества и возможные осложнения / М.А. Курцер [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 12. – С. 70-75. – DOI 10.18565/aig.2016.12.70-5.
36. Менеджмент крови пациентки в акушерской практике при вращении плаценты / Т.А. Федорова [и др.] // *Медицинский совет*. – 2019. – №7. – С. 134-141. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-134-141>.

REFERENCES

1. A comparative characteristic of endovascular methods of bleeding control in placenta accreta. – Kurcer, M.A. [et al.] - *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2017. – Vol. 16. – № 5. – P. 17-24. – DOI 10.20953/1726-1678-2017-5-17-24. (in Russian)
2. Silver, R. M., & Branch, D. W. (2018). Placenta Accreta Spectrum. *New England Journal of Medicine* –2018. – 378(16), 1529–1536. doi:10.1056/nejmcp1709324
3. Surgery tactics for placenta increta with different depths of invasion / R. G. Shmakov, [et. al.] - *Akusherstvo i ginekologija*, 2020. – № 1. – P. 78-82. – DOI 10.18565/aig.2020.1.78-82.
4. Interventions to reduce unnecessary caesarean sections in healthy women and babies / AP Betrán, [et al.] *Lancet*, 2018. -392(10155). P.1358-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31927-5. PMID: 30322586.
5. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. / E. Jauniaux, [et al.] –*Int J Gynecol Obstet*, 2019. – Vol.146.– P.20-24. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12761>
6. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. / WA Grobman, [et al.] - *Obstet Gynecol*, 2015; Vol.125 – P. 683-9.
7. Morlando, M. Placenta Accreta Spectrum Disorders: Challenges, Risks, and Management Strategies. / M Morlando, S Collins, *Int J Womens Health*, 2020. –Vol.12. – P.1033-1045. doi:10.2147/IJWH.S224191
8. Jauniaux E. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. / E Jauniaux, D Jurkovic. - *Placenta*, 2012. – Vol.33. - №4. P. 244–251.
9. Risk Factors for Placenta Increta in Women with a Uterine Cesarean Section Scar / M.B. Igitova, et. Al - *Doktor.Ru*. – 2019. – № 4(159). – P. 14-18. – DOI 10.31550/1727-2378-2019-159-4-14-18. (in Russian)
10. Piñas Carrillo, A. Placenta accreta spectrum: Risk factors, diagnosis and management with special reference to the Triple P procedure. / Piñas Carrillo, A, Chandrharan E. - *Womens Health (Lond)*, 2019 - 15:1745506519878081. doi:10.1177/1745506519878081
11. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study / Fitzpatrick KE, [et. - Al.] *PLoS One*, 2012; Vol.7 №12 :e52893.
12. Jauniaux, E. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. / E Jauniaux, A Bhide. - *Am J Obstet Gynecol*, 2017. – Vol.1;217(1) – P.27-36. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050.
13. Prenatal ultrasound staging system for placenta accreta spectrum disorders. / Cali, G., [et al.] – *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019. – Vol.53. – P.752-760. <https://doi.org/10.1002/uog.20246>
14. Vinickij, A. A. Current methods for instrumental diagnosis of placenta increta / A. A. Vinickij, R. G. Shmakov, V. G. Bychenko - *Akusherstvo i ginekologija*, 2017. – № 3. – P. 12-17. – DOI 10.18565/aig.2017.3.12-7. (in Russian)
15. Uterine body placenta accreta spectrum: A detailed literature review. / Badr, DA, [et al.] - *Placenta*, 2020. – Vol.95. – P.44-52. doi: 10.1016/j.placenta.2020.04.005.
16. New evidence-based diagnostic and management strategies for placenta accreta spectrum disorders. / Jauniaux E, [et al.] - *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019. - Vol.61. – P.75-88. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.04.006
17. Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index. / MW Rac [et al.] - *Am J Obstet Gynecol*, 2015. – 212. - 343.e1–7.
18. Prediction of morbidly adherent placenta using a scoring system. / J Tovbin [et al.] - *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016. – 48. – P. 504–510.

19. Ultrasonographic Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum (PAS) Disorder: Ideation of an Ultrasonographic Score and Correlation with Surgical and Neonatal Outcomes. / V. Del Negro, [et al.] - *Diagnostics*, 2020. - 11(1). - P.23. doi:10.3390/diagnostics11010023
20. Prognostic significance of MRI in diagnosing different types of placenta increta. / A. A. Vinickij, [et. al.] - *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*, 2018. - (1): P.41-7. (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.1.41-47>
21. System of a unified approach to interpretation of magnetic resonance tomography in diagnostics of pathological placental attachment «MAPI-RADS» (morbidly adherent placenta imaging reporting and data system). / Uchevatkina P.V., [et. al.] - *REJR*, 2021. - 11(1). - P.174-190. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-1-174-190.
22. Evaluation of interobserver variability and diagnostic performance of developed MRI-based radiological scoring system for invasive placenta previa. / Y Ueno, [et al.] - *J Magn Reson Imaging JMRI*, 2016. - 44. - P.573-583. <https://doi.org/10.1002/jmri.25184>
23. A novel scoring system for predicting adherent placenta in women with placenta previa. / K Tanimura, [et al.] - 2018. - *Placenta*. - 64. P.27-33. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.02.005>
24. Placenta Accreta Spectrum: A Review of Pathology, Molecular Biology, and Biomarkers. / HC Bartels, [et al.] - *Dis Markers*, 2018. - :1507674. doi:10.1155/2018/1507674
25. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. DJ Lyell, [et all.] - *J Perinatol*, 2015.- 35(8).- P.570-4.
26. Relaxin, its receptor (RXFP1), and insulin-like peptide 4 expression through gestation and in placenta accreta. W Goh, [et al.] - *Reprod Sci*, 2013. - 20(8). P.968-80.
27. Natural killer-cell deficiency alters placental development in rats. / SJ Renaud, [et al.] - *Biol Reprod*, 2017. - Vol.96(1). - P.145-158. doi:10.1095/biolreprod.116.142752
28. Characterization of fetal cells from the maternal circulation by microarray gene expression analysis—could the extravillous trophoblasts be a target for future cell-based non-invasive prenatal diagnosis? / L. Hatt, [et al.] - *Fetal Diagn. Ther.*, 2014. - 35. P.218-227.
29. Evidence for feasibility of fetal trophoblastic cell-based noninvasive prenatal testing. / A. M. Breman, [et al.] - *Prenat. Diagn.*, 2016. - 36, P.1009-1019.
30. Guetta, E. Trophoblasts isolated from the maternal circulation: in vitro expansion and potential application in non- invasive prenatal diagnosis. / E. Guetta, L. Gutstein-Abo, G. Barkai, - *J. Histochem. Cytochem*, 2005. - 53. P. 337-339.
31. Genome-wide copy number analysis on DNA from fetal cells isolated from the blood of pregnant women. / Kolvráa, S. [et al.] - *Prenat. Diagn.*, 2016. - 36. P.1127-1134.
32. Validation studies for single circulating trophoblast genetic testing as a form of noninvasive prenatal diagnosis. / L. Vossaert, [et al.] - *Am. J. Hum. Genet.*, 2019. - 105. P.1262-1273.
33. Placenta accreta spectrum: a hysterectomy can be prevented in almost 80% of cases using a resective-reconstructive technique. / J. M. Palacios-Jaraquemada, [et. al.] - *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2020. - P.1-8. doi:10.1080/14767058.2020.1716715
34. Experience with organ-sparing surgery for placenta accreta. / Kurcer. M. A., [et. al.] *Akusherstvo i ginekologija*, 2011. - № 8. - P. 86-90.
35. Temporary balloon occlusion of the common iliac arteries in patients with post-cesarean uterine scar and placenta accreta: advantages and possible complications. / Kurcer M. A., [et. al.] *Akusherstvo i ginekologija*, 2016. - № 12. - P. 70-75. - DOI 10.18565/aig.2016.12.70-5.
36. Patient's blood management in obstetric practice with placenta accrete / Fedorova T.A. - *Medicinskij sovet*, 2019. - 7. P.134-141. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-134-141>.

УДК 616.91:616.3-008.1

© Коллектив авторов, 2021

А.К. Ратникова^{1,2}, В.Б. Гриневиц¹, К.В. Козлов¹, Ю.А. Кравчук¹,
М.М. Арапханова¹, В.А. Кащенко^{2,3}, В.А. Ратников^{2,3}

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19: РОЛЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

МО РФ, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр

им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

³ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

г. Санкт-Петербург

Продолжающаяся глобальная пандемия COVID-19 требует постоянного совершенствования системы профилактики, выявления и лечения этого заболевания на основе глубокого изучения патофизиологических и патогенетических особенностей инфекции SARS-CoV-2.

Цель исследования: анализ данных литературы, посвященной исследованиям клиничко-патогенетических особенностей течения COVID-19, с определением роли желудочно-кишечного тракта, кишечной проницаемости, кишечного микробиома в инфекционном процессе новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы с учетом имеющего клинического опыта курации больных COVID-19.

Результаты и выводы. Установлено значение микробиома кишечника в поддержании кишечной проницаемости, иммунологической координации функциональных осей организма на фоне COVID-19. Подчеркнута перспективность исследований, направленных на изучение эпителиальной проницаемости, кишечного микробиома в совокупности с анализом концентрации провоспалительных цитокинов и зонулина. Обоснована необходимость использования в борьбе с COVID-19 новых моделей ранней, в том числе лучевой, диагностики изменений в органах-мишенях. Дальнейший анализ схем лечения больных COVID-19 требует включения препаратов с цитопротективным и пробиотическим действием на желудочно-кишечный тракт.

Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечный тракт, микробиом, кишечная проницаемость, зонулин.

A.K. Ratnikova, V.B. Grinevich, K.V. Kozlov, Yu.A. Kravchuk,
M.M. Araphanova, V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov
**THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19:
THE ROLE OF THE GASTROINTESTINAL TRACT
IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE**

The ongoing global COVID-19 pandemic requires continuous improvement of the system of prevention, detection, and treatment of this disease based on an in-depth study of the pathophysiological and pathogenetic features of SARS-CoV-2 infection.

Purpose: to analyze the literature data on the clinical and pathogenetic features of the course of COVID-19, with the determination of the role of the gastrointestinal tract, intestinal permeability, and intestinal microbiome.

Material and methods. Analysis of data from domestic and foreign literature, taking into account the existing clinical experience in the curative of COVID-19 patients.

Results and conclusions. The importance of the intestinal microbiome in maintaining intestinal permeability, immunological coordination of the functional axes of the body against the background of COVID-19 has been established. The perspective of studies aimed at studying the epithelial permeability, the intestinal microbiome in combination with the analysis of the concentration of pro-inflammatory cytokines and zonulin is emphasized. The necessity of using new models of early, including radiation, diagnostics of changes in target organs in the fight against COVID-19 is justified. Further analysis and application in the treatment of patients with COVID-19 require complex treatment regimens with the inclusion of drugs with cytoprotective and probiotic effects on the gastrointestinal tract.

Key words: COVID-19, gastrointestinal tract, microbiome, intestinal permeability, zonulin.

Проблемы борьбы с пандемией COVID-19 (нового коронавирусного заболевания 2019 года), вызванного SARS-CoV-2, актуальны во всем мире. Фактический уровень смертности от инфекции SARS-CoV-2 определен недостаточно четко и значительно отличается в разных странах, варьируя от 0,3 до 8,4% [1]. По состоянию на 21 ноября 2021 года выявлено 257723668 случаев заражения COVID-19, смерть зафиксирована в 5154066 случаев заболевания. Несмотря на то, что во всем мире с целью иммунопрофилактики введено более 1 млрд. доз различных вакцин, проблемы распространения заболевания, поиска путей диагностики, профилактики и эффективного лечения сохраняют свою актуальность [2,3].

Для создания и функционирования эффективных систем борьбы с COVID-19 особое значение имеет совершенствование знаний об особенностях этиологии и патогенеза заболевания [4].

Этиология и патогенез COVID-19

В декабре 2019 года был обнаружен новый коронавирус (первоначально названный 2019-nCoV), ответственный за вспышку необычной вирусной пневмонии неизвестного происхождения в г. Ухане, провинция Хубэй центрального Китая. Коронавирус 2019-nCoV позже был назван SARS-CoV-2 из-за структурного сходства с SARS-CoV, который вызвал вспышку SARS в 2003 году [5].

Протеом SARS-CoV-2 состоит из 4 структурных белков (мембрана (M), оболочка (E), нуклеокапсид (N) и шип (S) [6], 15 зрелых неструктурных белков (nsp1-10 и nsp12-16) и 9 дополнительных белков [7]. Коронавирусы представляют собой оболочечные, позитивно-смысловые, несегментированные и одноцепочечные РНК-вирусы с

шестью известными видами, вызывающими заболевание человека.

SARS-CoV-2 появился как седьмой вид коронавирусов, заражающий людей. Большинство из них вызывают в основном легкие респираторные заболевания. Смертельные коронавирусы спорадически появлялись в последние десятилетия и были представлены коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) в 2002 году и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 году, которые также принадлежат к роду Betacoronavirus [8].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 был получен из образцов нижних дыхательных путей различных пациентов [9]. Было отмечено, что заболевание похоже на грипп с симптомами, варьирующимися от легкой степени с респираторными симптомами до тяжелой формы поражения легких с полиорганной недостаточностью, вызванной повышенным иммунным воспалением с синдромом «цитокинового шторма» [10], приводящим к смерти [11]. При этом отмечено, что SARS-CoV-2 имеет более низкий (примерно 4%) уровень смертности по сравнению с другими зоонозными инфекциями, такими как Эбола, SARS и MERS, которые имеют более высокий уровень – от 15 до 90%. Однако вспышку SARS-CoV-2 не удалось локализовать, как в случаях с другими коронавирусами, возможно, из-за его более высокой скорости бессимптомной передачи.

Кроме того, сравнительные исследования генома обнаружили вариации небольшого фрагмента, состоящего из 380 аминокислот у различных SARS-подобных коронавирусов и SARS-CoV-2. Предполагается, что указанные вариации важны для определения патогенной дивергенции COVID-19 [7].

Х. Tang и соавт. обнаружили два основных типа SARS-CoV2 из 103 образцов человека: тип L, который считается более агрессивным, и тип S, который, вероятно, развился из типа L с менее агрессивными клиническими проявлениями. В настоящее время до конца не ясно, влияют ли эти относительно небольшие мутации на патогенез вируса и широкий диапазон смертности [12]. D. Ellinghaus и соавт. недавно была обнаружена связь между хромосомой 3p21.31 и тяжестью COVID-19. Авторы также предположили, что люди с группой крови А более склонны к развитию тяжелого течения заболевания [13].

Передача вируса происходит воздушно-капельным и аэрозольным путями, а также при прямом контакте с загрязненными поверхностями [14]. После вирусной передачи SARS-CoV-2 прикрепляется к поверхности эпителия слизистой оболочки полости рта, конъюнктивы или ушного канала. После этого SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) на клетках органов-мишеней человека, чтобы получить дальнейший доступ в ткани и реплицироваться. Считается, что белок АПФ-2, который высоко экспрессируется на нескольких типах клеток человека, включая альвеолярные клетки II типа, клетки полости рта, пищевода, эпителиальные клетки подвздошной кишки, клетки миокарда, холангиоциты, клетки проксимальных канальцев почек, а также уротелиальные клетки мочевого пузыря, опосредует проникновение SARS-CoV-2 в ткани [15]. Рецептор, связывающий домен вируса очень похож на домен вируса SARS-CoV-1, вызвавшего эпидемию тяжелого острого респираторного синдрома в 2002-2003 годах [16].

В синергии с рецептором АПФ-2 другой белок клетки-хозяина, трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2) также играет ключевую роль в облегчении проникновения вируса в клетки путем расщепления и активации гликопротеина-шипа (S), присутствующего на оболочке SARS-CoV-2 [17,18]. Важно отметить, что TMPRSS2 широко экспрессируется в подвздошной и толстой кишках, а это в совокупности с вовлечением в процесс рецепторов АПФ-2 может объяснять различные желудочно-кишечные и гепатобилиарные проявления COVID-19.

Спайковый (S) белок SARS-CoV-2 расщепляется клеточным ферментом (фурином) в участке S1/S2. Этот этап необходим для проникновения вируса в клетки легких [17]. Активированный белок S праймируется

TMPRSS2 и присоединяется к рецепторам АПФ-2 для проникновения в клетки. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 гомологична SARS-CoV, как и белковая структура. Данные вирусы используют один и тот же рецептор для проникновения в клетку-хозяина, но SARS-CoV-2 связывает рецепторы АПФ-2 с десятикратным, более высоким сродством, чем SARS-CoV [19].

Экспериментальные исследования показывают, что АПФ-2/ангиотензин играет фундаментальную роль в воспалении с повреждением тканей [20]. Физиологическая роль АПФ-2 заключается в деградации ангиотензина 2 и выработке ангиотензина (1-7), который противодействует АПФ-2 [21]. После репликации вируса в клетке-хозяине пониженная регуляция АПФ-2 ингибирует расщепление ангиотензина 2 на ангиотензин (1-7). Нарушение оси АПФ-2/ангиотензин (1-7) объясняет клинические особенности COVID-19, такие как гипокалиемия, сужение сосудов [22] и развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [23]. Инвазия SARS-CoV-2 в пневмоциты снижает экспрессию АПФ-2 и расщепление ангиотензина 2 для выработки ангиотензина (1-7). Ангиотензин (1-7) играет фундаментальную роль в защите легких. Интактный ангиотензин 2 стимулирует провоспалительные реакции и повышает проницаемость сосудов легочной ткани, что приводит к ОРДС [24].

Интересно, что степень экспрессии АПФ-2 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), сердечно-сосудистой, эндокринной (поджелудочная железа) и мочеполовой (яичковая) системах превышает дыхательную систему. На основании данных анализа биопсии установлено, что прямая вирусная инвазия может вызвать также симптомы поражения органов ЖКТ у пациентов с COVID-19 [26]. Вирус SARS-CoV-2 снижает экспрессию рецепторов АПФ-2 и влияет на микробный состав и иммунную систему организма-хозяина. Медиаторы воспаления нарушают проницаемость кишечника, что приводит к утечке кишечных микробов и связанных метаболитов в кровотоки, их попаданию в органы-мишени, включая легкие, что вызывает соответствующие патогенетические изменения. Микробный дисбактериоз также является одним из следствий диареи как одного из основных желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 [27].

Важное место в развитии комплекса патогенетических изменений органов ЖКТ у печени. Анализ результатов обследования 243 пациентов в восьми клинических исследованиях показывает, что повышение активности ас-

партатаминотрансферазы (АСТ) происходило у 20% больных COVID-19 (95% ДИ: 15,3-25,6%). Данные 197 пациентов, собранные в результате анализа шести исследований, свидетельствуют о том, что повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдалось в 14,6% случаев COVID-19 (95% ДИ: 12,8–16,6%) [28]. Другие сообщения указывают на то, что в 14-53% случаев COVID-19 наблюдаются высокие уровни активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) [29]. Активности гамма-глутамилтрансферазы и лактатдегидрогеназы также были повышены в 44,4 и 31,58% случаев COVID-19 соответственно [30]. Повышенный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) наблюдался только у одного из 56 (1,8%) пациентов во время госпитализации [31]. Повышение уровня печеночных ферментов часто является преходящим, особенно при легких формах заболевания, значительное повышение уровня их активности наблюдается при тяжелом течении COVID-19. Повреждение печени, связанное с COVID-19, не коррелирует с риском смерти; однако увеличение времени госпитализации наблюдалось у лиц с повышенными значениями ферментов печени [29].

Несмотря на высокую экспрессию рецепторов АПФ-2 в желчных протоках, в большинстве случаев COVID-19 не было обнаружено повышения уровня ЩФ. Механизмы, приводящие к повреждению печени при COVID-19, являются многофакторными и могут быть результатом прямой инвазии вируса через желчные протоки, гипоксии, связанной с пневмонией, цитокинового шторма и лекарственно обусловленного повреждения печени, особенно связанного с назначением лопинавира/ритонавира на ранних этапах терапии новой коронавирусной инфекции. Результаты биопсии трех пациентов, инфицированных SARS-CoV, свидетельствуют о прямой вирусной инвазии вируса в гепатоциты [32].

В настоящее время информация о прямом токсическом действии вируса SARS-CoV-2 на ткани печени ограничена [33]. При посмертном патоморфологическом анализе печени одного пациента, инфицированного COVID-19, лекарственное или вирусное повреждение органа не смогли подтвердить [34]. Представленные данные свидетельствуют о необходимости поиска неинвазивных критериев прижизненной оценки состояния печени у больных COVID-19, особенно с использованием методик лучевой диагностики [35].

Важно отметить, что сопутствующее повреждение почек и печени при тяжелой форме COVID-19 может привести к сниже-

нию метаболизма лекарств и повышенному риску их токсичности [36]. Чтобы избежать дальнейших осложнений при лечении тяжелой формы COVID-19, клиницисты должны знать о мерах предосторожности при применении препаратов с потенциальной гепатотоксичностью, контролировать побочные эффекты, учитывать необходимую коррекцию дозы препарата, а также осуществлять поиск лекарственных средств, способствующих протективному действию в отношении кишечного барьера и микробиоты [37].

По мнению В.Б. Гриневича и соавт. особое место в ряду препаратов, обладающих рядом патогенетических защитных механизмов в отношении органов ЖКТ, является препарат ребамипид [35]. Это мнение согласуется с данными ряда исследований [38-40], подтверждающих высокий цитопротективный потенциал данного препарата. При этом результаты В.Т. Ивашкина и соавт. о назначении на короткий временной интервал ребамипида оказались не столь убедительными, что служит основанием для рассмотрения его применения у больных COVID-19 как во время стационарного лечения, так и после выписки на амбулаторном этапе ведения [41].

Необходимо отметить, что в некоторых органах, обогащенных рецепторами АПФ-2, наличия SARS-CoV-2 выявить не удалось. К таким органам относится, в частности, простата [42]. Следовательно, нет прямой корреляции между патогенностью вируса и уровнем экспрессии АПФ-2. Данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что экспрессия АПФ-2 ослаблена у женщин по сравнению с мужчинами, что может служить объяснением более высокого числа случаев COVID-19 у мужчин [43,44]. Кроме того, S. Buniavanich и соавт. выявили, что экспрессия АПФ-2 зависит от возраста [45].

По мнению J. Ong и соавт., АПФ-2 играет фундаментальную роль в качестве противовоспалительного фермента ЖКТ, а нарушение в ренин-ангиотензиновой системе может привести к диарее, связанной с COVID-19 [46].

В ряде исследований показано, что тяжесть COVID-19 коррелирует с уровнем воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерферон- γ индуцибельный белок (IP-10), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и фактор некроза опухолей (TNF- α). У пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается также значительное снижение количества лимфоцитов [47].

Проточно-цитометрический анализ, примененный у тяжелых пациентов с COVID-19, демонстрирует значительное снижение количества лимфоцитарных Т-клеток (CD4+ и CD8+) и естественных киллерных (NK) клеток. Кроме того, увеличение экспрессии естественных киллеров группы 2A (NKG2A), PD-1 и Т-клеточного иммуноглобулина муцина-3 (Tim-3) связано с функциональным истощением Т-лимфоцитов на ранней стадии заболевания [48].

В соответствии с данными литературы, еще до развития пандемии COVID-19 роль цитокинов, Т-лимфоцитов, киллерных Т-клеток (NKT) и CD8+ Т-клеток в патогенезе ряда заболеваний, в том числе онкологических процессов, была достаточно изучена [49-51]. В патогенезе COVID-19 роль Т-клеточных лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов требует дальнейшего изучения. Предполагается, что повышенный уровень IL-6, повышенный уровень Th 17 в CD4+ Т-лимфоцитах и цитотоксичность CD8+ Т-клеток стимулируют иммунный ответ и индуцируют синдром высвобождения цитокинов – «цитокиновый шторм», который в конечном итоге приводит к ОРДС и полиорганной недостаточности [52].

В ряде исследований сообщается о повышенных концентрациях провоспалительных цитокинов в крови госпитализированных пациентов с COVID-19 [53,54]. Большинство тяжелых случаев COVID-19 были связаны с высокими системными уровнями TNF, IL-1b и IL-6 [55], где С-реактивный белок (CRP), D-димеры, ферритин [56], а также IL-6 были признаны наиболее значимыми клиническими предикторами смертности, связанной с COVID-19.

Основным провоспалительным цитокином слизистой оболочки в начале инфекции является IL-6, который выполняет различные функции, такие как кроветворение, регуляция воспаления, аутоиммунитет, острофазовый ответ, и моделирует защиту тканей организма человека с помощью нескольких иммуностимулирующих механизмов. Кроме того, отрицательная корреляция между концентрацией цитокинов и количеством Т-клеток (CD4 + и CD8 +) предполагает, что цитокиновый шторм фактически ослабляет адаптивный иммунитет макроорганизма против COVID-19 [55]. В целом ряде исследований указано, что соотношение нейтрофилов/лимфоцитов является одним из основных независимых факторов риска развития тяжелых случаев COVID-19 [57-59]. В связи с этим были начаты кли-

нические испытания по интеграции рецептора IL-6 и блокады IL-1b у пациентов с COVID-19 с ранними обнадеживающими результатами. При этом анализ распространенности и тяжести COVID-19 у пациентов на фоне приема иммуномодулирующих биологических препаратов дает дополнительную информацию о патофизиологии COVID-19 и позволяет использовать их в качестве потенциальных кандидатов в терапии COVID-19 для блокирования определенного иммунного пути и контроля тяжести заболевания [56].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 воспаление паренхимы поджелудочной железы приводит к накоплению клеток иммунной системы, особенно нейтрофилов и макрофагов. Последующая продукция и миграция цитокинов могут ухудшить повреждение легких и ускорить процессы, приводящие к ОРДС [60].

Именно поэтому особый интерес представляет дальнейшее изучение ряда показателей иммунного статуса пациентов с целью раннего выявления тяжелых осложнений заболевания, поиска новых путей лечения COVID-19 и профилактики осложнений (постковидного синдрома).

При изучении патогенеза COVID-19 продолжает оставаться вопрос о возможности фекально-оральной передачи SARS-CoV-2 [61,62]. В исследовании С. Chen и соавт.(2020) показано, что из 59 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 у 15 были выявлены желудочно-кишечные симптомы, а у 9 пациентов выявлена РНК вируса в фекальных массах [63]. Вирусная РНК в кале была обнаружена у 38,5 и 8,7% пациентов с диареей и без нее соответственно ($p=0,02$). При этом средняя вирусная нагрузка в кале составила 5,1 log₁₀ циклов в минуту у пациентов с диареей по сравнению с 3,9 log₁₀ циклов в минуту у пациентов без диареи ($p=0,06$). Несмотря на то, что количество наблюдений недостаточно его результаты совершенно очевидно подтверждают мнение Кучеренко Н.Г. и соавт. о том, что состояние органов ЖКТ, кишечной проницаемости, изменения микробиоты под влиянием SARS-CoV-2 требуют дальнейшего комплексного изучения [64].

Актуальность данного научного вектора подтверждают и результаты исследований, в которых сообщается о присутствии вирусной РНК в кале при отрицательных результатах обнаружения вируса РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки [65].

В этом плане интересными также представляются данные L. Chen и соавт.(2020) о

том, что в одной из групп пациентов через 10 дней после первоначального обращения с респираторными симптомами и лихорадкой несколько серий ПЦР из образцов эпителия глотки в течение 7 дней были отрицательными на SARS-CoV-2, но отдельный образец кала был положительным [66]. Необходимость целостного комплексного подхода к изучению проблемы гастроэнтерологических проявлений подтверждают также данные исследования В.Е. Young и соавт. (2020), свидетельствующие о том, что у 50% пациентов обнаруживалась вирусная РНК SARS-CoV-2 в образцах стула, но ее обнаружение не коррелировало с частотой и выраженностью симптомов заболевания со стороны органов ЖКТ [67].

Недавний мета-анализ 60 исследований с участием 4243 пациентов с COVID-19 показал, что у 48% из них обнаружена РНК SARS-CoV-2 в образцах фекалий, при этом большинство пациентов (70%) дали положительный результат после того, как в эпителии верхних дыхательных путей вирусная РНК уже не выявлялась [68].

В исследовании Y. Chen и соавт. (2020) путем анализа образцов мазка из ротоглотки, кала, мочи и сыворотки крови с помощью ПЦР был изучен временной интервал, необходимый для прекращения выявления вирусной РНК SARS-CoV-2 после выздоровления [65]. По данным этого исследования средняя продолжительность от появления симптомов до первого отрицательного теста на РНК из эпителия верхних дыхательных путей составляла 9,5 (6,0–11,0) дней, в то время как 16,7% (11/67) имели положительный результат РНК в фекалиях около 11,0 (9,0–16,0) дней. Авторы также сообщили, что продолжительность выявления вирусной РНК в стуле была больше (20 дней против 11 дней, $p < 0,0001$) у тех, кто лечился глюкокортикоидами, по сравнению с теми, кто не получал стероиды.

Полученные данные совместно с результатами исследования Y. Ling и соавт. (2020), с одной стороны, показали более высокую распространенность позитивного теста на вирусную РНК в стуле у больных COVID-19 с диареей, что может предполагать возможность фекально-оральной передачи этого вируса [69], с другой стороны, по мнению А.К. Ратниковой и соавт. (2021) создают теоретические предпосылки как для поиска новых диагностических критериев поражения органов ЖКТ, так и новых концепций терапевтической тактики [70].

Таким образом, течение новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2,

сопровождается вовлечением в патогенетический процесс не только респираторной системы, но и желудочно-кишечного тракта. При этом проблема раннего выявления, дифференциальной диагностики симптомов поражения ЖКТ при COVID-19 и поиска эффективных путей их коррекции представляется крайне актуальной.

Особую роль в патогенезе COVID-19 играет состояние функциональной оси кишечника – целевого органа [71]. Известно, что кишечник человека представляет собой экологическую нишу для огромной популяции кишечной микробиоты, в которой в основном доминируют Bacteroidetes и Firmicutes [72], которая производит несколько метаболитов для поддержания гомеостаза кишечника [73]. Микробиота кишечника играет важную роль в синтезе витаминов [74], защите от патогенов [75], развитии и созревании иммунной системы хозяина [76], ангиогенезе кишечника [77], а также в дифференцировке и пролиферации кишечного эпителия [78,79]. Микробный профиль кишечника каждого индивидуума вариателен и отличается относительным разнообразием среди здоровых людей. Кроме того, микробиота кишечника человека продолжает меняться на протяжении всей его жизни [73] и наиболее стабильна в зрелом возрасте [80].

Таким образом, любое отклонение от нормального микробного состава кишечника определяется как «микробный дисбиоз», который характеризуется увеличением патобионтов и нестабильностью или сокращением популяций ключевых таксонов, таких как Bacteroidetes и Firmicutes [71,81]. Целенаправленно концепция дисбактериоза кишечной микробиоты достаточно подробно обсуждена в мини-обзоре, опубликованном Н. Brussow и соавт. [82].

В целом ряде исследований установлено, что легкие здоровых людей содержат *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Prevotella*, *Streptococcus* и *Veillonella* в качестве основных родов, которые малочисленны по сравнению с кишечной микробиотой [83]. Возникновение и поддержание микробиоты легких регулируются равновесием между миграцией микробов из верхних дыхательных путей и удалением микробов защитными системами хозяина с небольшим вкладом от размножения местных микробов. Даже в небольших концентрациях микробиом дыхательных путей имеет решающее значение для иммунитета макроорганизма, так что дисбаланс между иммиграцией и удалением микробов предрас-

полагает к прогрессированию и обострению респираторных заболеваний [84].

Недавно появилось сообщение о возможной связи изменений микробиоты кишечника при COVID-19 [85]. Однако представленные данные нуждаются в более детальном анализе во взаимосвязи с клинико-лабораторными и лучевыми симптомами COVID-19 со стороны ЖКТ [70].

Известно, что изменение микробиоты кишечника связано с двунаправленным отклонением во взаимоотношениях между кишечником и несколькими жизненно важными органами-мишенями человека. В недавних исследованиях группа изучения кишечного микробиома установила двунаправленную коммуникационную сеть между кишечными микробами и жизненно важными органами человека [71].

Интересен тот факт, когда изменения микробного сообщества легких, включая дыхательные пути, также влияют на состав кишечной микробиоты. С другой стороны, некоторые расстройства ЖКТ проявляются в дыхательных путях, например около половины пациентов с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) с известными изменениями в составе кишечной микробиоты имеют сниженную функцию легких. Таким образом, предполагая ось кишечник – легкие как двунаправленную коммуникационную сеть, где многие респираторные инфекции часто сопровождаются симптомами патологии органов ЖКТ или дисфункцией кишечника [86].

Кроме того, острое повреждение легких нарушает микробиоту дыхательных путей, вызывает преходящую транслокацию бактерий в кровотоки и вызывает острую повышенную бактериальную нагрузку в слепой кишке. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких наблюдается повышенная проницаемость кишечника с высокой частотой встречаемости ВЗК. Напротив, здоровая микробиота поддерживает толерогенные иммуномодулирующие эффекты в кишечнике и защищает от системных воспалительных заболеваний [82].

Более того, ось кишечник – легкие также включает миграцию иммунных клеток из кишечника в дыхательные пути через кровотоки, что способствует борьбе макроорганизма с инфекциями. Также кишечник регулирует ответные реакции в легких через медиаторы воспаления по кровеносным сосудам. Повышенные уровни медиаторов воспаления, обнаруживаемые в сыворотке крови пациентов с заболеваниями кишечника, вли-

яют на иммунный ответ локальной микросреды в легких [83].

Также установлено, что респираторные вирусные инфекции могут изменять микробиом кишечника, что влияет на адаптивные иммунные ответы против респираторных патогенов. Во время респираторных вирусных инфекций уровень реакции макрофагов на респираторные вирусы зависит от присутствия и качества кишечных микробов [87]. В целом это подтверждает концепцию о том, что легкие и кишечник – это тесно связанные органы, которые влияют на гомеостаз друг друга через иммунологическую координацию между ними. Безусловно, микробиом играет центральную роль в формировании нормальных и патологических иммунных ответов как в легких, так и в кишечнике [82].

Аналогичный перекрестный обмен между кишечником и легкими происходит при COVID-19. Исследование микробного состава легких в образцах жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 показало преобладание бактерий, обычно встречающихся в ротовой полости и верхних дыхательных путях, что было похоже на пациентов с внебольничной пневмонией. Микробные комбинации в легких могут предсказать развитие ОРДС и возможные последствия перенесенного COVID-19 (постковидные изменения) [88].

Таким образом, в различных отчетах указывается на важность модуляции микробиоты кишечника для уменьшения энтерита и пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ), устранения побочных эффектов антибиотиков. Однако в настоящее время нет клинических доказательств модуляции микробиоты кишечника в качестве терапевтического средства для лечения COVID-19, хотя немногие появляющиеся научные отчеты предполагают роль нацеливания на микробиоту кишечника в качестве нового терапевтического выбора или варианта адьювантной терапии [89].

В целом существование иммунологической координации между двумя жизненно важными органами, кишечником и легкими, в процессе развития и лечения инфекции COVID-19 не вызывает сомнения [86,90]. Предполагая решающую роль микробиоты кишечника в развитии COVID-19, следует признать ее дальнейшее изучение одним из перспективных направлений в поиске путей коррекции течения COVID-19 и особенно желудочно-кишечных симптомов заболевания.

По мнению ряда авторов проблема нарушения регуляции проницаемости эпите-

лия является одной из самых актуальных, поскольку синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) – это часть патогенеза многих заболеваний, причем, в ряде случаев нарушение целостности кишечного барьера становится ведущим синдромом [91,92].

Поэтому изучение механизмов повышения проницаемости эпителия является весьма важным для разработки возможных путей профилактики и лечения, в том числе и COVID-19 [93].

Нарушение проницаемости эпителия рассматривается как значимая проблема при патологии ЖКТ, дыхательной системы, почек. В меньшей степени повышенная проницаемость эпителия является самостоятельным нарушением и при патологии других органов, хотя не исключено, что в настоящее время о многих механизмах развития ряда заболеваний данных недостаточно.

В настоящее время большинство исследователей придерживается точки зрения, что повышенная проницаемость эпителия связана преимущественно с нарушением межклеточных взаимодействий. Плотные контакты (ТJ) служат для создания физического барьера, препятствующего проникновению между клетками бактерий, токсинов и других веществ. Этот тип контактов ограничивает также движение электролитов и воды через эпителий. В то же время структура плотных соединений и их проницаемость различаются в зависимости от типа эпителия. В некоторых случаях через ТJ возможен транспорт воды, ионов и некоторых низкомолекулярных веществ.

Имеется и наследственная предрасположенность к нарушениям проницаемости ТJ, которая связана с образованием белка зонулина. В ряде исследований было показано, что этот белок вызывает выраженное увеличение проницаемости эпителия. Обнаружено, что зонулин по своей структуре идентичен прегаптоглобину-2, который является предшественником гаптоглобина. Гаптоглобин – белок острой фазы воспаления, который имеет несколько функций. В частности, он связывает и удаляет из крови свободный гемоглобин, предотвращая оксидативное повреждение тканей-мишеней [94].

Кроме того, повышение концентрации зонулина в плазме крови также ассоциировано с бронхиальной астмой, метаболическими заболеваниями, включая ожирение [95]. Известна патофизиологическая роль зонулина – он активирует связанные с ZO-1 протеином активные элементы эпителиальных клеток, что приводит к расширению межклеточных кон-

тактов и повышению проницаемости эпителия. Эффект зонулина осуществляется посредством трансактивации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) через протеиназо активированный рецептор 2 (PAR2), представленный как на базолатеральной, так и на апикальной поверхности эпителиальных клеток [96]. Повышение зонулина плазмы крови, как правило, ассоциировано с хроническим воспалительным процессом и может быть своеобразным индикатором повышенной проницаемости эпителия и эндотелия [97].

Именно поэтому изучение СПЭП посредством исследования концентрации зонулина у больных COVID-19 представляет особый научный интерес.

Заключение

Поскольку пандемия COVID-19 продолжает набирать обороты во всем мире, наши знания относительно ее эпидемиологии, способов передачи и различных клинических проявлений продолжают развиваться. Фекально-оральная передача SARS-CoV-2 возможна, но четкого подтверждения не имеет. Обсуждается значение микробиома кишечника и его роли в поддержании кишечной проницаемости, иммунологической координации функциональных осей организма на фоне COVID-19, взаимодействия кишечника и легких, а также влияния на патологические изменения со стороны других органов-мишеней. Совершенно очевидно, что без системного подхода к выявлению новых штаммов возбудителя COVID-19, определения их эпидемиологических и клинических особенностей, без уточнения основных патогенетических вариантов развития COVID-19, без внедрения новых моделей ранней диагностики изменений в органах-мишенях не представляется возможной разработка эффективного этиотропного и патогенетического лечения, а также профилактики осложнений COVID-19.

Большое значение в этом плане имеют такие направления исследований, как изучение эпителиальной проницаемости и кишечного микробиома в совокупности с анализом исследования концентрации провоспалительных цитокинов и зонулина. В соответствии с представленными особенностями течения заболевания, вовлечением в процесс органов ЖКТ определенные перспективы в лечении больных COVID-19 связывают с включением в схемы комплексного лечения препаратов с цитопротективным и пробиотическим действием на кишечный микробиом и слизистую оболочку ЖКТ. Весьма перспективными являются исследования, направленные на внед-

рение в клиническую практику малоинвазивных информативных критериев раннего выявления предикторов тяжелого течения COVID-19, основанные на изучении кишечного мик-

робиома и лучевых признаках поражения органов ЖКТ.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Ратникова Анна Константиновна – врач-кардиолог высшей категории, заведующая отделением 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ, врач-кардиолог приемного отделения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6; 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: smile_elephant@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3279-6448.

Гриневиц Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: grinevich_vb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1095-8787.

Козлов Константин Вадимович – д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: kosstiak@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4398-7525.

Кравчук Юрий Алексеевич – д.м.н., доцент, профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: kravchuk2003@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8347-0531.

Арапханова Марина Магомедовна – врач-гастроэнтеролог 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГББОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: amm06@list.ru. ORCID: 0000-0002-3869-5018.

Кашенко Виктор Анатольевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-образовательной работе ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: surg122@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

Ратников Вячеслав Альбертович – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – медицинский директор ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: dr.ratnikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9645-8408.

ЛИТЕРАТУРА

- Kordzadeh-Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / E. Kordzadeh-Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh // Future Microbiol. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P.1287-1305.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. Weekly epidemiological and operational updates [Electronic resource]. – 2021. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed 18.08.2021).
- What GI physicians need to know during COVID-19 pandemic / P.J. Thuluvath [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2021. – Vol. 66, № 7. – P. 2865-2875.
- A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, № 1. – P. 265-269.
- A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou [et al.] // Nature – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273.
- Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection / Y. He [et al.] // Front. Microbiol. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1302.
- Functional immune deficiency syndrome via intestinal infection in COVID-19 / E.T. Prates [et al.] // bioRxiv. – 2020. – P. 1–29.
- Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A.M. Zaki [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, № 6. – P. 1814-1820.
- Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know / A.Repici [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2020. – Vol. 92, № 1. – P. 192-197.
- Neurath, M.F. COVID-19 and immunomodulation in IBD / M.F. Neurath // Gut. – 2020 – Vol. 69, № 7. – P. 1335-1342.
- Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / А.В. Самородов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39-44.
- On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / X. Tang [et al.] // Natl. Sci. Rev. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 1012-1023.
- Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure / D. Ellinghaus [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383, № 5. – P. 1522-1534.
- Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19 / Y. Bai [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 14. – P. 1406-1407.
- Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou [et al.] // Front. Med. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 185-192.
- Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV / Y. Chen [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2020. – Vol. 525, № 1. – P. 135-140.
- SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280.e8.
- Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD / J.F. Burgueco [et al.] // Inflamm. Bowel. Dis. – 2020. – Vol. 26, № 4. – P. 797-808.
- Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation / D. Wrapp [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 367, № 6483. – P. 1260-1263.
- The anti-inflammatory potential of ACE 2/angiotensin-(1–7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research / T.R. Rodrigues Prestes [et al.] // Curr. Drug Targets. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. 1301-1313.
- Tikellis, C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease / C. Tikellis, M. Thomas // Int. J. Pept. – 2012: 256294.
- Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE 2 / M. Gheblawi [et al.] // Circ. Res. – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1456-1474.
- Pal, R. COVID-19, diabetes mellitus and ACE 2: the conundrum / R. Pal, A. Bhansali // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2020. – Vol. 162. – P. 108132.
- Endocrine and metabolic link to coronavirus infection / S.R. Bornstein [et al.] // Nat. Rev. Endocrinol. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 297-298.
- Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou [et al.] // Front. Med. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 185-192.

26. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 8. – P. 2294.
27. Ahlawat, S. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection / S. Ahlawat, Asha, K.K. Sharma // *Virus Research*. – 2020. – Vol. 286. – P. 198103.
28. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019 / S. Parasa [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. E2011335.
29. Wong, S.H. Covid-19 and the digestive system / S.H. Wong, R. Lui, J.J. Sung // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35, № 5. – P. 744-748.
30. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias / D. Zhao [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 756-761.
31. Zhang, C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F-S.Wang // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 428-430.
32. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases / T-N. Chau [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 302-310.
33. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 998-1004.
34. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934-943.
35. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19: клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание) / В.Б. Гриневич [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 3. – С. 5-82.
36. Rismanbaf, A. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor / A. Rismanbaf, S. Zarei // *Arch. Acad. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e17.
37. Gastrointestinal manifestations during COVID-19 virus infection: A Moroccan prospective study [Electronic resource] / T. Addajou [et al.] // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321706/pdf/main.pdf> (accessed 18.08.2021).
38. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: a prospective, randomized, pilot study / J.S. Lee [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2021.
39. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis / K. Haruma [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 862-867.
40. Naito, Yu. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities / Yu. Naito, T. Yoshikawa // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 4, № 3. – P. 261-270.
41. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.]. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 7-13.
42. The absence of coronavirus in expressed prostatic secretion in COVID-19 patients in Wuhan city / S. Zhang [et al.] // *Reprod. Toxicol.* – 2020. – Vol. 96, № 1. – P. 90-94.
43. Single-cell RNA expression profiling of ACE 2, the receptor of SARS-CoV-2 / Y. Zhao [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 5. – P. 756-759.
44. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy / P. Dashraath [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 521-531.
45. Bunyavanich, S. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults / S. Bunyavanich, A. Do, A. Vicencio // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 23. – P. 2427-2429.
46. Ong, J. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective / J. Ong, B.E. Young, S. Ong // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 6. – P. 1144-1145.
47. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 533-535.
48. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. Diao [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 827.
49. Creelan, B.C. The NKG2A immune checkpoint - a new direction in cancer immunotherapy / B.C. Creelan, S.J. Antonia // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 16, № 5. – P. 277-278.
50. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy / A. Salmanejad [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234, № 10. – P. 16824-16837.
51. Das, M. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity / M. Das, C. Zhu, V.K. Kuchroo // *Immunol. Rev.* – 2017. – Vol. 276, № 1. – P. 97-111.
52. Wang, W. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis / W. Wang, J. He, S. Wu // *J. Infect. Dis.* – 2020.
53. A rampage through the body / Wadman M. [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 368, № 2. – P. 356-360.
54. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection / L. Lin [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, № 6. – P. 997-1001.
55. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 / E.O. Gubernatorova [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. – P. 13-24.
56. Merad, M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J.C. Martin // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 355-362.
57. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage / Liu J. [et al.] // *medRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.
58. Immunologic perturbations in severe COVID-19/SARS-CoV-2 infection / L. Kuri-Cervantes [et al.] // *bioRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.05.18.101717.
59. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19 / B. Zhang [et al.] // *medRxiv*. – 2020. doi: 10.1101/2020.03.12.20035048.
60. ACE 2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection / F. Liu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2128-2130.e2.
61. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 158, № 8. – P. 1831.e3–1833.e3.
62. Yeo, C. Enteric involvement of coronaviruses: is fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? / C. Yeo, S. Kaushal, D. Yeo // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, № 2. – P. 335-337.
63. SARS-CoV-2-positive sputum and feces after conversion of pharyngeal samples in patients with COVID-19 / C. Chen [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 172, № 12. – P. 832-834.
64. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н.Г. Кучеренко [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2021. – № 2. – С. 20-26.
65. The presence of SARSCoV-2 RNA in feces of COVID-19 patients / Y. Chen [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7. – P.833-840.

66. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests / L. Chen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 5. – P. 790.
67. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore / B.E. Young [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 7. – P. 1488-1494.
68. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis / K.S. Cheung [et al.] // *Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 81-95.
69. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients / Y. Ling [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2020. – Vol. 133, № 5. – P. 1039-1043.
70. Ратникова, А.К. Гастроэнтерологические аспекты новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.К. Ратникова, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук // *Известия Российской Военно-медицинской академии.* – 2021. – Т. 40, S. 2. – С. 136-138.
71. Ahlawat, S. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking / S. Ahlawat, Asha, K.K. Sharma // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2020. – Vol. 72, № 6. – P. 636-668.
72. Foster, J.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression / J.A. Foster, K.A.M. Neufeld // *Trends Neurosci.* – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 305-312.
73. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 203-209.
74. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland [et al.] // *Eur. J. Nutr.* – 2017. – Vol. 57, № 1. – P. 1-24.
75. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E.T. Hillman [et al.] // *Microbes Environ.* – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 300-313.
76. Proctor, L. What’s next for the human microbiome? / L. Proctor // *Nature.* – 2019. – Vol. 569, № 3. – P. 623-625.
77. Baumgart, D.C. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology / D.C. Baumgart, S.R. Carding // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369, № 8. – P. 1627-1640.
78. O’Hara, A.M. The gut flora as a forgotten organ / A.M. O’Hara, F. Shanahan // *EMBO Rep.* – 2006. – Vol. 7, № 7. – P. 688-693.
79. Перитонеальный канцероматоз: мировые научные школы и современное состояние вопроса / Ш.Х. Ганцев [и др.] // *Креативная хирургия и онкология.* – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 85-91.
80. Host-gut microbiota metabolic interactions / J.K. Nicholson [et al.] // *Science.* – 2012. – Vol. 336, № 6086. – P. 1262-1267.
81. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases / H. Duboc [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 531-539.
82. Brüßow, H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis / H. Brüßow // *Microbial Biotech.* – 2020. – Vol. 13, № 2. – P. 423-434.
83. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications / Y. He [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 81-95.
84. Wypych, T.P. The influence of the microbiome on respiratory health / T.P. Wypych, L.C. Wickramasinghe, B.J. Marsland // *Nat. Immunol.* – 2019. – Vol. 20, № 10. – P. 1279-1290.
85. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications / D. Dhar, A. Mohanty // *Virus Res.* – 2020. – Vol. 285. – P. 198018.
86. Gao, Q.Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract / Q.Y. Gao, Y.X. Chen, J.Y. Fang // *J. Dig. Dis.* – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 125-126.
87. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia / S. Hanada [et al.] // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2640.
88. Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection / Y. He [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1302.
89. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020 / В.Б. Гриневич [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2020. – Т. 19, №4: 2630.
90. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture? / S.K. Tiwari [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.01877.
91. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В.И. Симаненков [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2021. – Т.20, № 1: 2758.
92. Гемодинамические и метаболические нарушения в условиях НИПЕС лечения интраперитонеально-диссеминированного рака яичников / М.В. Забелин [и др.] // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2020. – № 4(24). – С. 7-17.
93. Забелин, М.В. Эффективность оздоровительно-рекреационной программы у работников медицинского учреждения / М.В. Забелин, А.С. Сафонов // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2019. – № 3(19). – С. 17-26.
94. Langlois, M.R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans / M.R. Langlois, J.R. Delanghe // *Clin. Chem.* – 1996. – Vol. 42, № 10. – P. 1589-600.
95. Sturgeon, C. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases / C. Sturgeon, A. Fasano // *Tissue Barriers.* – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. e1251384.
96. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2 / W. Kong [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94, № 10. – P. 8884-8889.
97. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications / A. Fasano // *Clinical Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, № 8. – P. 1096-1100.

REFERENCES

1. Kordzadeh-Kermani E., Khalili H., Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol.* 2020;15:1287-1305 (in Engl.). doi: 10.2217/fmb-2020-0110.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. Weekly epidemiological and operational updates. 2021. [Electronic resource]. URL: <https://covid19.who.int/> (accessed 18.08.2021). (in Engl.).
3. Thuluvath P.J., Alukal J.J., Ravindran N. [et al.]. What GI Physicians Need to Know During COVID-19 Pandemic. *Dig Dis Sci.* 2021;66:2865–2875 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-020-06625-4.
4. Wu F., Zhao S., Yu B. [et al.]. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265–269 (in Engl.).
5. Zhou P., Yang X-L., Wang X-G. [et al.]. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270–273 (in Engl.).
6. He Y., Wang J., Li F., Shi Y. Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection. *Front. Microbiol.* 2020;11:130 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01302.
7. Prates E.T., Garvin M.R., Pavicic M. [et al.]. Functional immune deficiency syndrome via intestinal infection in COVID-19. *bioRxiv.* 2020:1-29 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.04.06.028712.
8. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. [et al.]. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:1814–1820 (in Engl.). doi: 10.1056/NEJMoa1211721.

9. Repici A., Maselli R., Colombo M. [et al.]. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest. Endosc.* 2020;92(1):192-197 (in Engl.). doi: 10.1016/j.gie.2020.03.019.
10. Neurath M.F. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut.* 2020;69(7):1335-1342 (in Engl.). doi: 10.1136/gutjnl-2020-321269.
11. Samorodov A.V., Zolotukhin K.N., Zabolotskiy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Bashirova L.I. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology And Resuscitation.* 2020;17(6):39-44 (in Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
12. Tang X., Wu C., Li X. [et al.]. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci. Rev.* 2020;7(6):1012-1023 (in Engl.).
13. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. [et al.]. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(5):1522-1534 (in Engl.).
14. Bai Y., Yao L., Wei T. [et al.]. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(14):1406-1407 (in Engl.).
15. Zou X., Chen K., Zou J. [et al.]. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020;14:185-192 (in Engl.).
16. Chen Y., Guo Y., Pan Y., Zhao Z.J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525:135-140 (in Engl.).
17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. [et al.]. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-280.e8 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
18. Burgueco J.F., Reich A., Hazime H. [et al.]. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:797-808 (in Engl.). doi: 10.1093/ibd/izaa085.
19. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. [et al.]. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263 (in Engl.).
20. Rodrigues Prestes T.R., Rocha N.P., Miranda A.S. [et al.]. The anti-inflammatory potential of ACE 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research. *Curr. Drug Targets.* 2017;18(11):1301-1313 (in Engl.).
21. Tikellis C., Thomas M. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int. J. Pept.* 2012;256294. (in Engl.).
22. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. [et al.]. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE 2. *Circ. Res.* 2020;126(10):1456-1474 (in Engl.).
23. Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE 2: the conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;162:108132 (in Engl.).
24. Bornstein S.R., Dalan R., Hopkins D. [et al.]. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020;16(6):297-298 (in Engl.).
25. Zou X., Chen K., Zou J. [et al.]. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE 2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* 2020;14:185-192 (in Engl.).
26. Zhou Z., Zhao N., Shu Y. [et al.]. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;158(8):2294 (in Engl.).
27. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Research.* 2020;286:198103 (in Engl.). doi: 10.1016/j.virusres.2020.198103.
28. Parasa S., Desai M., Thogulva Chandrasekar V. [et al.]. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(6):E2011335 (in Engl.).
29. Wong S.H., Lui R., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;35(5):744-748 (in Engl.).
30. Zhao D., Yao F., Wang L. [et al.]. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(15):756-761 (in Engl.).
31. Zhang C., Shi L., Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(5):428-430 (in Engl.).
32. Chau T-N., Lee K-C., Yao H. [et al.]. SARS-associated viral Hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004;39(2):302-310 (in Engl.).
33. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020;40(5):998-1004 (in Engl.).
34. Wu C., Chen X., Cai Y. [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 (in Engl.).
35. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. [et al.]. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology).* 2021;3(3):5-82 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
36. Rismabaf A., Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020;8(1):e17 (in Engl.).
37. Addajou T., Rokhsi S., Mrabti S. [et al.]. Gastrointestinal manifestations during COVID-19 virus infection: A Moroccan prospective study [Electronic resource]. *Arab. J. Gastroenterol.* 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321706/pdf/main.pdf> (accessed 18.08.2021). (in Engl.). doi: 10.1016/j.ajg.2021.07.004.
38. Lee J.S., Jeon, S.W., Lee, H.S. [et al.]. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: a prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci.* 2021 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-021-07038-7.
39. Haruma K., Ito M., Kido S. [et al.]. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;47:862-867 (in Engl.). doi: 10.1023/A:1014716822702.
40. Naito Yu., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261-270 (in Engl.). doi: 10.1586/egh.10.25
41. Ivashkin V.T. [et al.]. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):7-13 (in Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
42. Zhang S., Wang X., Zhang H. [et al.]. The absence of coronavirus in expressed prostatic secretion in COVID-19 patients in Wuhan city. *Reprod. Toxicol.* 2020;96:90-94 (in Engl.).
43. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE 2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2020;202(5):756-759 (in Engl.). doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE.
44. Dashraath P., Jeslyn W.J.L., Karen L.M.X. [et al.]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;222(6):521-531 (in Engl.).
45. Bunyavanich S., Do A., Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA.* 2020;323(23):2427-2429 (in Engl.).
46. Ong J., Young B.E., Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut.* 2020;69(6):1144-1145 (in Engl.).
47. Zheng M., Gao Y., Wang G. [et al.]. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020;17(5):533-535 (in Engl.).
48. Diao B., Wang C., Tan Y. [et al.]. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 2020;11:827 (in Engl.).

49. Creelan B.C., Antonia S.J. The NKG2A immune checkpoint - a new direction in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2019;16(5):277–278 (in Engl.).
50. Salmaninejad A., Valilou S.F., Shabgah A.G. [et al.]. PD-1/PD-L1 pathway: basic biology and role in cancer immunotherapy. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(10):16824–16837 (in Engl.).
51. Das M., Zhu C., Kuchroo V.K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity. *Immunol. Rev.* 2017;276(1):97–111 (in Engl.).
52. Wang W., He J., Wu S. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: disease characteristics and retrospective analysis. *J. Infect. Dis.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.02.26.20026989.
53. Wadman M., Couzin-Frankel J., Kaiser J., Maticic C. A rampage through the body. *Science.* 2020;368:356–360 (in Engl.). doi: 10.1126/science.368.6489.356.
54. Lin L., Jiang X., Zhang Z. [et al.]. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020;69(6):997–1001 (in Engl.). doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
55. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.D. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:13–24 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
56. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:355–362 (in Engl.). doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
57. Liu J., Liu Y., Xiang P. [et al.]. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *medRxiv.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.02.10.20021584.
58. Kuri-Cervantes L., Pampena M.B., Meng W. [et al.]. Immunologic perturbations in severe COVID-19/SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.05.18.101717.
59. Zhang B., Zhou X., Zhu C. [et al.]. Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.03.12.20035048.
60. Liu F., Long X., Zhang B. [et al.]. ACE 2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020;18(9):2128–2130.e2 (in Engl.).
61. Xiao F., Liu F., Tang M. [et al.]. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158:1831–1833.e3 (in Engl.).
62. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:335–337 (in Engl.).
63. Chen C., Gao G., Xu Y. [et al.]. SARS-CoV-2-positive sputum and feces after conversion of pharyngeal samples in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(12):832–834 (in Engl.). doi: 10.7326/m20-0991.
64. Kucherenko N.G., Ratnikova A.K., Grinevich V.B. [et al.]. Clinic and semiotics of digestive lesions with coronavirus SARS-CoV-2. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology).* 2021;186(2):20–26 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-20-26.
65. Chen Y., Chen L., Deng Q. [et al.] The presence of SARS-CoV-2 RNA in feces of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92:833–840 (in Engl.).
66. Chen L., Lou J., Bai Y., Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *Am J Gastroenterol.* 2020;115 (5):790 (in Engl.). doi: 10.14309/ajg.00000 00000 000610.
67. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. [et al.]. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323:1488–1494 (in Engl.).
68. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. [et al.]. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2020;159 (1):81–95 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
69. Ling Y., Xu S.B., Lin Y.X. [et al.]. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl).* 2020;133:1039–1043 (in Engl.).
70. Ratnikova A.K., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A. Gastroenterological aspects of the novel coronavirus infection (COVID-19). *Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii (Izvestia of the Russian Military Medical Academy).* 2021;40(S2):136–138 (in Russ.).
71. Ahlawat S., Asha, Sharma K.K. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking. *Lett. Appl. Microbiol.* 2020;72(6):636–668 (in Engl.). doi: 10.1111/lam.13333.
72. Foster J.A., Neufeld K.A.M. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36(5):305–312 (in Engl.). doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
73. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209 (in Engl.).
74. Rowland I., Gibson G., Heinken A. [et al.]. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.* 2017;57(1):1–24 (in Engl.). doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.
75. Hillman E.T., Lu H., Yao T., Nakatsu C.H. Microbial ecology along the gastrointestinal tract. *Microbes Environ.* 2017;32(4):300–313 (in Engl.). doi: 10.1264/jsme2.ME17017.
76. Proctor L. What’s next for the human microbiome? *Nature.* 2019;569:623–625 (in Engl.).
77. Baumgart D.C., Carding S.R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007;369:1627–1640 (in Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8.
78. O’Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–693 (in Engl.). doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
79. Gantsev S.Kh. [et al.]. Peritoneal Carcinomatosis: Current State of the Art and Schools of Thought. *Creative surgery and oncology.* 2021;11(1):85–91 (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-1-85-91.
80. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J. [et al.]. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012;336(6086):1262–1267 (in Engl.). doi: 10.1126/science.1223813.
81. Duboc H., Rajca S., Rainteau D. [et al.]. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2013;62(4):531–539 (in Engl.). doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
82. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microbial Biotech.* 2020;13(2):423–434 (in Engl.). doi: 10.1111/1751-7915.13479.
83. He Y., Wen Q., Yao F. [et al.]. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications. *Crit. Rev. Microbiol.* 2017;43(1):81–95 (in Engl.). doi: 10.1080/1040841X.2016.1176988.
84. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat. Immunol.* 2019;20(10):1279–1290 (in Engl.). doi: 10.1038/s41590-019-0451-9.
85. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018 (in Engl.). doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
86. Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. *J. Dig. Dis.* 2020;21(3):125–126 (in Engl.). doi: 10.1111/1751-2980.12851.
87. Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. *Front. Immunol.* 2018;9:2640 (in Engl.). doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.

88. He Y., Wang J., Li F., Shi Y. Microbiota might play a role in SARS-CoV-2 infection. *Front. Microbiol.* 2020;11:1302 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01302.
89. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. [et al.]. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2630 (in Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
90. Tiwari S.K., Dicks L.M., Popov I.V. [et al.]. Probiotics at war against viruses: what is missing from the picture? *Front. Microbiol.* 2020 (in Engl.). doi: 10.3389/fmicb.2020.01877.
91. Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. [et al.]. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758 (in Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
92. Zabelin M.V. [et al.]. Hemodynamic and metabolic disorders in the HIPEC treatment of intraperitoneally disseminated ovarian cancer // *Zdravooohranenie, obrazovanie i bezopasnost' (Healthcare, education and security).* 2020;(4):7-17 (in Russ.).
93. Zabelin M.V., Safonov A.S. Efficiency of the health improving and recreational program for workers of a medical institution. *Zdravooohranenie, obrazovanie i bezopasnost' (Healthcare, education and security).* 2019;3:17-26 (in Russ.).
94. Langlois M.R., Delanghe J.R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996;42(10):1589-600 (in Engl.).
95. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384 (in Engl.). doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
96. Kong W., McConalogue K., Khitin L.M. [et al.]. Luminal trypsin may regulate enterocytes through proteinase-activated receptor 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:8884-9 (in Engl.). doi:10.1073/pnas.94.16.8884.
97. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2012;10:1096-1100 (in Engl.).

УДК 616.91:616.3-008.1
© Коллектив авторов, 2021

В.Б. Гриневич¹, А.К. Ратникова^{1,2}, В.А. Кащенко^{2,3}, В.А. Ратников^{2,3}
**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19,
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
МО РФ, г. Санкт-Петербург

²ФГБУ «Северо-западный окружной научной клинический центр
им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
г. Санкт-Петербург

Желудочно-кишечный тракт является одной из наиболее подверженных воздействию вируса SARS-CoV-2 систем организма. Подтверждением изменений со стороны органов пищеварительной системы на фоне дебюта и развернутой картины COVID-19 являются типичные гастроэнтерологические жалобы пациентов, клинико-лабораторные изменения со стороны кишечника, гепатопанкреатобилиарной системы, повышение активности ферментов печени и поджелудочной железы, особенно у больных с тяжелым течением инфекционного процесса.

Цель исследования: представить в виде лекции результаты аналитического обзора данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению особенностей клинического и лабораторно-инструментального течения COVID-19.

Материал и методы. Систематизированный анализ данных отечественной и зарубежной литературы, основанный на собственном опыте обследования и лечения пациентов с COVID-19.

Результаты и выводы. Течение COVID-19 характеризуется не только признаками поражения органов дыхания, но и достаточно выраженными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта. Представлены научные обоснования необходимости новых подходов не только к ранней комплексной диагностике, стратификации рисков тяжелого течения заболевания и его осложнений, к лечению COVID-19, профилактике его осложнений и постковидного синдрома.

Ключевые слова: COVID-19, клинические проявления, желудочно-кишечный тракт, печень, тонкая кишка, толстая кишка.

V.B. Grinevich, A.K. Ratnikova, V.A. Kashchenko, V.A. Ratnikov
**CLINICAL FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19,
GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE DISEASE**

The gastrointestinal tract is one of the most susceptible systems of the body to the SARS-CoV-2 virus. Typical gastroenterological complaints of patients, clinical and laboratory changes from the intestines, hepatopancreatobiliary system, increased activity of liver and pancreatic enzymes, especially in patients with a severe course of the disease are confirmation of changes on the part of the digestive system against the background of the debut and the expanded picture of COVID-19.

Purpose: to present in the form of a lecture the results of an analytical review of the data of domestic and foreign literature devoted to the study of the features of the clinical and laboratory-instrumental course of COVID-19.

Material and methods. A systematic analysis of domestic and foreign literature data based on our own experience in the examination and treatment of patients with COVID-19.

Results and conclusions. The course of COVID-19 is characterized not only by signs of respiratory damage, but also by fairly pronounced symptoms from the gastrointestinal tract. The scientific substantiations of the need for new approaches are presented not only to the early comprehensive diagnosis, stratification of the risks of severe disease and its complications, but also to the treatment of COVID-19, prevention of its complications and Post-COVID-19 syndrome.

Key words: COVID-19, clinical manifestations, gastrointestinal tract, liver, intestines.

Клинические проявления нового коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19), вызванного SARS-CoV-2, их раннее выявление и дифференциальная диагностика составляют основу успеха лечения основной части пациентов. Известно, что среди больных COVID-19 примерно у 15% развивается тяжелое заболевание, а у каждого двадцатого наступает критическое состояние, в результате которого половина из пациентов умирает. В ряде публикаций показано, что инкубационный период этой инфекции составляет от 0 до 14 дней, при этом предполагается, что у 20-60% инфицированных COVID-19 может протекать бессимптомно [1,2]. Проблемы быстрого распространения заболевания, поиск путей эффективной диагностики, профилактики и лечения сохраняют свою актуальность. При этом все больше публикаций посвящено внелегочным проявлениям COVID-19, в частности, гастроэнтерологическим симптомам заболевания [3].

Особенности клинического течения COVID-19

К инфекции COVID-19 восприимчивы люди всех возрастов. При этом среди детей и подростков в возрасте до 18 лет установлено 2% заболевших COVID-19 [4]. Ряд исследований показывает, что у большинства инфицированных детей болезнь протекает бессимптомно или они испытывают легкие симптомы COVID-19 [5]. Из инфицированных детей только 11% потребовалась госпитализация, а тяжелое течение заболевания наблюдалось в 1-2% случаев [6].

Типичные клинические признаки пневмонии COVID-19 у взрослых включают лихорадку, сухой кашель, боль в горле, головную боль, усталость, миалгию и одышку [7]. Проявления заболевания у инфицированных пациентов варьируют от легкой пневмонии (81%) до умеренной пневмонии (с наличием гипоксии, требующей госпитализации, 14%) и цитокинового шторма, приводящего к инвазивной искусственной вентиляции легких, полиорганной дисфункции и, возможно, смерти (5%). Риск смерти при этом зависит от возраста, сопутствующих заболеваний и тяжести COVID-19 и увеличивается до 49% у пациентов, находящихся в критическом состоянии [8].

Сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек и легких, диабет и злокачественные новообразования, связаны с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 [9]. Пациенты с алиментарным

ожирением, индекс массы тела (ИМТ) у которых был не менее 30 кг/м², подвержены большому риску тяжелого течения COVID-19, более высокой вероятности перевода их в отделение интенсивной терапии (ОИТ) [10].

Выздоровление наблюдалось на второй или третьей неделе от появления симптомов COVID-19, средняя продолжительность госпитализации больных составила 10 дней. Наиболее пораженными органами были легкие, за которыми следовали сердце, печень, мозг и желудочно-кишечный тракт [11].

Безусловно, основным клиническим проявлением COVID-19 является вовлечение в процесс дыхательной системы в виде интерстициальной и альвеолярной пневмоний. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки составляет основу раннего выявления COVID-19 пневмонии [12,13]. У пациентов с COVID-19 КТ демонстрирует различную картину, начиная от наличия единичных участков повышенной плотности по типу «матового стекла» (GGO) до двусторонней диффузной гетерогенной консолидации с воздушной бронхограммой и бронхоэктазией вплоть до развития так называемого «белого легкого». Типичной рентгенологической картиной в ранней фазе заболевания является наличие участков «матового стекла», преимущественно распределенных в периферических субплевральных областях нижних долей легких (чаще справа), которые далее трансформируются в зоны с большей рентгеновской плотностью, утолщением меж- или/и внутривисцеральной плевры с формированием рентгенологической картины по типу «бульбозной мостовой». По мере прогрессирования заболевания КТ позволяет выявить субсегментарные и двусторонние множественные дольковые уплотнения. Минимальный плевральный выпот, лимфаденопатия и легочные узелки при пневмонии COVID-19 выявляются крайне редко [14].

Смертность от COVID-19 увеличивается до 49% у пациентов с развившимся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Возраст пациентов, нейтрофилия, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и D-димера являются факторами риска развития ОРДС [15]. Аналогично ближневосточному респираторному синдрому (MERS) положительная ассоциация нейтрофилии и повреждения легких была установлена и при COVID-19 [16]. При гистопатологическом анализе легких у пациентов, скончавшихся от тяжелой формы COVID-19, наблюдались патологические паттерны ОРДС, сходные с та-

ковыми при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ): диффузное повреждение альвеол, десквамация пневмоцитов, развитие гиалиновых мембран, отек и интерстициальные инфильтраты. Цитопатический эффект вируса наводит на мысль о прямой инвазии SARS-CoV-2 в пневмоциты [15,17].

Симптомы поражения органов ЖКТ являются неотъемлемой частью клинической картины COVID-19. Более 80% пациентов с

COVID-19 в дополнение к лихорадке, кашлю и повышенной утомляемости также предъявляют жалобы на нарушения вкуса и обоняния вплоть до их потери [18]. Тем не менее, зарегистрированная частота желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 по данным различных авторов сильно различается (см. таблицу) [19,20]. Около 2-10% пациентов с COVID-19 имели симптомы поражения ЖКТ, такие как диарея, боль в животе и рвота [21].

Таблица

Частота желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 по данным различных авторов

Автор, количество наблюдений	Анорексия, %	Рвота, %	Тошнота, %	Понос, %	Боли в животе, %
Guo и соавт. [20](n = 1099)	-	5	-	3,8	-
Luo и соавт. [19](n = 1141)	16	10	12	6	4
Pan и соавт. [23](n = 204)	40	2	-	17	1
Wang и соавт. [26] (n = 138)	39,9	3,6	10	10	2,2
Chen и соавт. [21](n = 99)	-	1	-	2	-
Cheung и соавт. [25](n = 4243) (мета-анализ)	26,8	10,2*	-	12,5	9,2

*Комбинация рвоты и поноса.

Авторы едины во мнении, что потеря аппетита – это наиболее частый симптом, за которым следуют тошнота, рвота и диарея. Как следует из табл. 1, данные о частоте тошноты и рвоты у этих пациентов сильно различаются (от 5 до 66%), при этом диарея как первичная жалоба отмечена у 3-37% пациентов [19,20,22]. Особенностью течения COVID-19 у ряда пациентов было отсутствие серьезных респираторных жалоб, что при наличии только диареи без каких-либо иных симптомов приводило к задержке постановки диагноза [23,24].

В исследовании K.S. Cheung и соавт. было показано, что временной интервал между появлением симптомов и госпитализацией был больше у тех пациентов с COVID-19, у которых отмечались только симптомы поражения ЖКТ по сравнению с больными, предъявлявшими жалобы только на респираторную систему (16,0±7,7 против 11,6±5,1 дня, $p < 0,001$) [25]. У пациентов с жалобами на поражение органов ЖКТ проходило больше времени между появлением симптомов и вирусным клиренсом по сравнению с пациентами, имевшими более развернутую клиническую картину заболевания (40,9 против 33,5 дня, $p < 0,001$). Это подтверждает известные мнения о том, что наличие желудочно-кишечных симптомов COVID-19, по-видимому, коррелирует с более тяжелым течением заболевания. Также отмечено, что диарея и боль в животе могут усиливаться по мере прогрессирования инфекционного процесса [24-26].

Одно из наиболее крупных исследований, посвященных оценке симптомов и признаков со стороны ЖКТ, было проведено в

вирусологическом эпицентре в г. Ухане (Китай). В этом ретроспективном исследовании S. Luo и соавт. приводят анализ результатов обследования и лечения 1141 пациента, госпитализированного в стационар в течение 7 недель. Показано, что у 16% больных наблюдались только гастроэнтерологические симптомы. У этих 183 пациентов наиболее частым симптомом была потеря аппетита. Тошнота и рвота наблюдались у двух третей пациентов, диарея – у одной трети, а боли в животе – у одной четверти тех, у кого были симптомы со стороны ЖКТ. При этом активность ферментов печени была несколько повышена у большинства пациентов [19].

В другом исследовании с участием 204 пациентов L. Pan и соавт. показали, что 99 (48,5%) пациентов имели симптомы поражения ЖКТ, включая анорексию у 83 (83,8%), диарею у 29 (29,3%), рвоту у 8 (8,1%) и боль в животе у 4 (4,0%) женщин, а некоторые больные предъявляли сочетанные жалобы [23]. Как и в исследовании S. Luo и соавт., незначительное количество пациентов (n=7) имели только симптомы со стороны ЖКТ. Авторы отметили, что госпитализация этих пациентов задерживалась с момента появления симптомов, причина была в том, что диарея считалась неспецифической для COVID-19 [23].

В исследовании D. Wang и соавт., посвященном изучению результатов обследования и лечения 651 пациента, 74 (11,4%) больных имели хотя бы один желудочно-кишечный симптом, включая тошноту, рвоту или диарею [26]. В этой группе пациентов 17 (23%) имели тяжелое или критическое течение COVID-19 по сравнению с 47 (8,1%) пациентами без симптомов со стороны ЖКТ.

Авторы также выявили особенности течения болезни в семьях у 23 (31,1%) пациентов с симптомами поражения ЖКТ по сравнению со 118 (20,5%) без аналогичных клинических проявлений. При этом пациенты с гастроэнтерологическими симптомами имели значительно более высокие показатели: лихорадка выше 38,5°C у 29 (39%), утомляемость – у 23 (31,1%), одышка – у 8 (10,8%) и головная боль – у 16 (21,6%) больных.

Интересно, что диарея может быть одним из начальных проявлений заболевания. По данным S. Pagasa и соавт. с участием в общей сложности 4805 пациентов, частота диареи и тошноты или рвоты составила 7,4% (95% ДИ: 4,3–12,2%) и 4,6% (95% ДИ: 2,6–8,0%) соответственно [27].

Вместе с тем другие исследования, также проведенные в Китае, показали более низкую частоту симптомов поражения ЖКТ. Так, Wei-jie Guan и соавт. провели анализ результатов исследования с участием 1099 пациентов и установили, что только у 5% (55/1099) больных наблюдались тошнота или рвота и у 3,8% (42/1099) диарея [20]. Другое исследование 138 госпитализированных пациентов показало, что только у 10,1% (14/138) пациентов были диарея и/или тошнота [26].

По данным мета-анализа по изучению результатов обследования и лечения 4243 больных, показано, что у 17,6% выявлены симптомы заболевания со стороны ЖКТ, что более характерно для пациентов с тяжелым течением заболевания (17,1 против 11,8%) по сравнению с пациентами с легким течением COVID-19 [25]. Однако в связи с тем, что мета-анализ включал гетерогенную популяцию стационарных пациентов, особенности полученных результатов требуют дальнейшего изучения.

Данные ряда исследований из США часто согласуются с уже представленными результатами исследований и подтверждают высокую распространенность (23–35%) желудочно-кишечных симптомов у пациентов, инфицированных COVID-19 [28–31]. Так, согласно обсервационному исследованию G. Cholankeril и соавт., пациенты с COVID-19, у которых была сопутствующей диарея, имели в семь раз более высокую вероятность госпитализации (OR=4,84, 95% ДИ 1,68–13,94), в то время как у пациентов с тошнотой и рвотой риск был выше в 4 раза (OR=7,58, 95% ДИ 2,49–20,02) [28].

Другое проспективное исследование методом случай-контроль с участием 340 пациентов (SARS-CoV-2 положительный у 101, SARS-CoV-2 отрицательный – у 239) под-

твердило актуальность изучения гастроэнтерологических особенностей течения болезни и показало, что специфичность инфекции COVID-19 достигала 99% пациентов, у которых помимо лихорадки наблюдались диарея и анорексия, потеря вкуса и запаха [29]. Исследования Y. Sattar и соавт. являются одними из первых исследований, показывающих важность дальнейшего изучения особенностей течения COVID-19 со стороны органов ЖКТ, в частности, свидетельствующих о развитии колита и кишечной непроходимости у госпитализированных пациентов с положительным результатом мазка из носоглотки на SARS-CoV-2, а также о наличии абдоминальной боли, воспаления и непроходимости кишечника, воздуха в кишечной стенке [32].

Особого рассмотрения в связи с патогенетическими особенностями течения COVID-19 требуют критерии состояния печени на разных этапах течения заболевания. Данные ряда авторов свидетельствуют о том, что повышение уровня активности печеночных трансаминаз встречается достаточно часто: от 22 [20] до 30–50% больных [33]. Существует мнение, что повышенный уровень активности печеночных ферментов чаще наблюдается при тяжелом течении заболевания. Это может быть результатом как применения лекарственных препаратов с гепатотоксическим действием и наличием предшествующего заболевания печени (гепатита или цирроза), так и сепсиса, гипоксии и/или реперфузионной травмы. Мета-анализ ранних отчетов показал сильную связь между тяжелым/критическим течением COVID-19, повышением аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина [34]. По данным S.K. Kunutsor и соавт. пациенты с повышенной активностью сигнальных ферментов печени при поступлении имели повышенный риск прогрессирования процесса вплоть до тяжелой пневмонии. Несмотря на то, что рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) высоко экспрессируются в холангиоцитах, о холестатическом поражении печени сообщается нечасто, при этом у большинства пациентов с повышенным уровнем АСТ / аланинаминотрансферазы (АЛТ) содержание щелочной фосфатазы не повышено [35].

Использование медикаментов различных фармакологических групп, а также имеющиеся уже в анамнезе заболевания печени, скорее всего, являются причиной не столь значимых отклонений печеночных ферментов при COVID-19 [36]. Однако по мнению J.D. Goldman и соавт. использование таких препа-

ратов, как ремдесивир сопровождается повышением уровня АЛТ. Более того, повышение активности АЛТ более, чем в 5 раз выше верхней границы нормы, считается критерием для прекращения приема ремдесивира [37].

Ряд авторов считают, что назначение больным COVID-19 препаратов с гепатотоксическими эффектами крайне нежелательно. Так, повышенным риском повреждения печени по данным ряда авторов обладает лопинавир/ритонавир и другие противовирусные комбинации, к тому же не обладающие достаточной эффективностью против COVID-19 [38].

Изучение распространенности хронических заболеваний печени среди пациентов с COVID-19 составляет от 2 до 11% [39,40]. По исследованиям Mantovani A. и соавт. (2020), Kovalic, A.J. и соавт. (2020) доля хронических заболеваний печени у пациентов с COVID-19 составляла всего 3%, у большинства из них был хронический вирус гепатита В или С [41,42].

Хотя имеются отдельные сообщения о случаях очень высокого уровня трансаминаз, сообщений об острой печеночной недостаточности при инфекции COVID-19 в доступной литературе не отмечено [29]. Возможно, очень высокие уровни печеночных ферментов, о которых сообщается в отдельных отчетах, связаны с гипоксией и реперфузионным повреждением, неконтролируемой иммунной реакцией (цитокиновым штормом) или медикаментозным воздействием аналогично химиотерапевтическим эффектам [43]. Менее вероятным следует считать цитопатический эффект вируса. В то же время становятся доступными отчеты о возможности развития острой печеночной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2 [44].

В отношении гистологических изменений в печени у пациентов с COVID-19 информации недостаточно. По данным патоморфологических вскрытий показаны неспецифические изменения органа или тяжелый некроз, который мог быть связан с гипоксическим повреждением [45]. По данным A. Sonzogni и соавт. результаты аутопсии пациентов без предшествующего анамнеза заболеваний печени или признаков острой печеночной недостаточности во время госпитализации доказали диффузные изменения внутрипеченочных кровеносных сосудов, приведшие к частичным или полным тромбозам просвета воротных и синусоидальных сосудов, некрозы Купферовских клеток, фиброз и лимфоидную инфильтрацию портальных трактов [46,47].

По данным некоторых авторов, имеется определенное влияние патологии печени на

заболеваемость и смертность больных COVID-19. Также ряд исследований показал, что аномалии ферментов печени могут быть предиктором тяжести заболевания. Хотя повышение уровней активности АСТ и АЛТ является наиболее часто наблюдаемым биохимическим изменением, есть также сообщения о повышении уровня щелочной фосфатазы, билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы, а также о случаях снижения уровня альбумина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [48-50]. В одном из исследований установлено, что повреждение печени при поступлении больного в стационар было независимым предиктором неблагоприятного исхода, госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ) или смерти [48]. Кроме этого, мета-анализ исследований, в которых участвовало более 1300 пациентов с COVID-19, выявил значительную связь между повышенными уровнями активности АСТ и АЛТ и высоким риском смертности [49].

По данным последних исследований авторы указывают на более высокий риск смерти у пациентов с хроническими заболеваниями печени на фоне COVID-19 [51,52]. Так, A.M. Moon и соавт. [53] сообщили об очень высокой смертности больных COVID-19 – 40% при циррозе и 12% при хроническом заболевании печени без цирроза. Более 95% пациентов с циррозом печени были госпитализированы, в том числе 23% в ОИТ, а 17,5% нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Показатель MELD и показатель Чайлд-Пью сильно коррелировали со смертностью, которая у пациентов с Чайлд-Пью А составила 24%, в то время как у пациентов с Чайлд-Пью С – 63%. Авторы обнаружили, что 37% циррозов с COVID-19 имели печеночную декомпенсацию, что наиболее часто проявлялось асцитом (7%) и печеночной энцефалопатией (16,5%). Отмечено, что кровоизлияние из варикозно расширенных вен было только у 1%. Большинство пациентов с циррозом печени умерли от пневмонии (79%), смерть, связанная с патологией печени, наблюдалась только в 12% случаев [54].

С другой стороны, авторы нескольких исследований показали, что у пациентов с заболеванием печени в анамнезе нет отчетливой связи с повышенной смертностью от COVID-19. Установлено, что из 1591 пациента, поступившего в ОИТ, только у 3% ранее имелось хроническое заболевание печени. Авторы не сообщают о более высокой распространенности воспалительных заболеваний кишечника в этой группе пациентов [40].

Таким образом, в настоящее время не существует единого мнения о значении уровней активности печеночных ферментов, а также о предшествующих заболеваниях печени в патогенезе COVID-19. По мнению В.Б. Гриневича и соавт. дальнейшего изучения требуют подходы к построению диагностических алгоритмов состояния печени на разных этапах лечения, а также реабилитации больных COVID-19 [55].

Особенности панкреатобилиарной системы на фоне течения заболевания, вызванного SARS-CoV-2, еще недостаточно изучены. Известно, что рецепторы АПФ-2, экспрессируемые на клетках островков поджелудочной железы, также являются потенциальным очагом проникновения SARS-CoV-2 и теоретически могут вызывать отек органа и острый панкреатит. Клинические признаки легкого повреждения поджелудочной железы наблюдались в 1-2% и 17% случаев легкого и тяжелого COVID-19 соответственно [56,57]. Имеется ряд сообщений о случаях тяжелого острого панкреатита у пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ. Важно отметить, что у этих пациентов не было других факторов риска, включая алкогольную интоксикацию, желчные камни, гипотонию, медикаментозное воздействие, травмы, гипертриглицеридемию или гиперкальциемию [58].

Существуют также отдельные сообщения о повышенном уровне липазы в сыворотке крови в сочетании с болью в животе у больных COVID-19, возникновении острого панкреатита и ОРДС у пациентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 [59]. Анализ влияния SARS-CoV-2 на поджелудочную железу также показал, что примерно 18% пациентов с пневмонией, протекающей на фоне COVID-19, имеют повышенный уровень амилазы и липазы в сыворотке крови [60].

Поражение желчного пузыря при SARS-CoV-2 также требует дальнейшего изучения. В литературе отмечены случаи абдоминального болевого синдрома при выздоровлении от пневмонии COVID-19, когда по данным КТ брюшной полости картина соответствовала острому некалькулезному холециститу. Это послужило основанием к экстренной лапароскопической холецистэктомии, подтвердившей гангренозный холецистит [61]. Очевидно, что не столько нарушения химического состава желчи, сколько коагулопатия и микротромбоз могут быть причиной ишемии желчного пузыря, приводящей к бескаменному холециститу [62].

Безусловно, наряду с изучением клинико-биохимических маркеров вовлечения орга-

нов панкреатобилиарной системы в патогенез COVID-19, необходим поиск эффективных малоинвазивных критериев оценки состояния поджелудочной железы и билиарного тракта у больных COVID-19, в том числе основанных на использовании методов лучевой диагностики.

Вполне очевидно, что curaция больных COVID-19 с вовлечением в патогенез органов желудочно-кишечного тракта, в том числе печени и панкреатобилиарной системы, имеет свои особенности. Так, установлено, что пациенты с активным воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) имеют более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2, особенно если они принимают иммунодепрессанты. В процессе ведения больных ВЗК следует избегать (без обоснованных показаний) использования нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) из-за риска обострения ВЗК. Также есть сообщения о более тяжелом течении заболевания у пациентов с COVID-19, принимающих НПВП. Влияние иммуносупрессии на тяжесть заболевания COVID-19 требует дальнейшего изучения, в том числе в плане определения наиболее информативных критериев кишечной проницаемости. При этом Американская гастроэнтерологическая ассоциация рекомендовала пациентам с ВЗК, отрицательным по SARS-CoV-2, продолжать текущие схемы лечения с целью профилактики рецидива основного заболевания [63].

Важно отметить, что значение кортикостероидов в лечении COVID-19 в начале пандемии оценивалось неоднозначно. При этом современные данные свидетельствуют о том, что низкие дозы дексаметазона могут снизить смертность у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания [64].

Безусловно, пациенты с ВЗК, как и больные другими сопутствующими заболеваниями, должны принимать все меры предосторожности, чтобы избежать заражения. Это относится также и к медицинским процедурам в формате динамического наблюдения и углубленным осмотрам. Так, эндоскопические исследования для оценки течения ВЗК следует проводить на основании анализа совокупности клинических симптомов, биомаркеров, а также лучевых исследований или капсульной эндоскопии.

Эндоскопические исследования ЖКТ, как и другие методы исследований, при наличии показаний рекомендуется выполнять только после обследования на SARS-CoV-2 (методом ПЦР) [65,66]. При этом ряд авторов подчеркивают необходимость строгого со-

блюдения мер инфекционного контроля на всех этапах обследования и лечения больных в условиях пандемии COVID-19 [67].

В процессе диагностики и лечения больных COVID-19 до минимума целесообразно уменьшать исследования органов и систем по алгоритмам, применяемым до пандемии COVID-19. При этом формируется мнение о том, что данные, полученные при обязательных к выполнению клинико-лабораторных, вирусологических, а также лучевых методах должны использоваться с максимальной эффективностью [68].

Нельзя не остановиться на некоторых данных литературы в отношении используемых лечебных стратегий COVID-19. Несмотря на отсутствие доказательств клинических испытаний, хлорохин и гидроксихлорохин в ряде стран были разрешены для использования в лечении COVID-19 на основе исследований *in vitro* и небольших клинических испытаний. Лабораторные данные показали, что эти противомаларийные препараты могут взаимодействовать с рецепторами АПФ-2, повышать pH клетки-хозяина и ингибировать вирусный эндоцитоз [69].

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что хлорохин и гидроксихлорохин не эффективны против COVID-19 [70]. Опасения по поводу их сердечно-сосудистой токсичности, особенно при тяжелой форме COVID-19, ограничивают их использование. Поэтому с учетом этих данных ВОЗ уже в мае 2020 года временно приостановила испытания по безопасности гидроксихлорохина.

Ремдесивир является противовирусным агентом, который демонстрирует активность *in vitro* против SARS-CoV-2 путем ингибирования РНК-полимеразы. Он был разрешен FDA для использования в тяжелых случаях COVID-19. Клиническая эффективность ремдесивира против COVID-19 противоречива. Рандомизированные клинические испытания продемонстрировали возможную пользу ремдесивира в сокращении времени до выздоровления при тяжелой инфекции COVID-19 [36,71]. Однако не было обнаружено, что ремдесивир снижает вирусную нагрузку в мазках из носоглотки пролеченных пациентов. В недавно опубликованной когорте из 62 тяжелых

пациентов с COVID-19 клиническое улучшение наблюдалось в 36 случаях. Тем не менее результаты этого исследования следует воспринимать с учетом небольшой выборки, отсутствия рандомизации и короткой продолжительности наблюдения [72].

Вполне очевидно, что необходимы дальнейшие исследования, основанные на персонализированном подходе к ведению пациентов с COVID-19, с целью обоснования наиболее эффективных схем лечения заболевания, профилактики его осложнений и предотвращения формирования постковидного синдрома [73].

Заключение

Желудочно-кишечный тракт является одной из наиболее подверженных воздействию вируса SARS-CoV-2 систем организма. Подтверждением изменений со стороны ЖКТ на фоне дебюта и развернутой картины COVID-19 являются типичные гастроэнтерологические жалобы пациентов, повышение активности ферментов печени и поджелудочной железы, особенно у больных с тяжелым течением заболевания. В случаях, когда COVID-19 протекает атипично, проявляется симптомами только со стороны желудочно-кишечного тракта, пациенты имеют высокий риск поздней диагностики заболевания и, возможно, более тяжелого его течения, а также развития осложнений. Безусловно, требуются обоснование и поиск новых подходов не только к ранней комплексной диагностике, стратификации рисков тяжелого течения заболевания и его осложнений, но и к лечению COVID-19, профилактике его осложнений и постковидного синдрома. Перспективы неинвазивной диагностики изменений органов ЖКТ у больных COVID-19 связаны с использованием потенциала постпроцессорной обработки результатов стандартной КТ грудной клетки. Побочные эффекты медикаментозной коррекции на ЖКТ у пациентов с COVID-19 могут быть уменьшены за счет сокращения показаний для назначения препаратов с гепатотоксическим действием. Вместе с тем, перспективными в лечении COVID-19 следует признать препараты с цитопротективным в отношении ЖКТ и пробиотическим действием.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Гриневиц Владимир Борисович – д.м.н., профессор, заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6. E-mail: grinevich_vb@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1095-8787.

Ратникова Анна Константиновна – врач-кардиолог высшей категории, заведующая отделением 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ, врач-кардиолог приемного отделения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России. Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6; 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4. E-mail: smile_elephant@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3279-6448.

Кашенко Виктор Анатольевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-образовательной работе ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: surg122@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4958-5850.

Ратников Вячеслав Альбертович – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – медицинский директор ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО СПбГУ. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9. E-mail: dr.ratnikov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9645-8408.

ЛИТЕРАТУРА

- Day, M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village / M. Day // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368. – P. m1165.
- Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19) / H. Nishiura [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94, № 1. – P. 154-155.
- Thuluvath, P.J. What GI physicians need to know during COVID-19 pandemic / P.J. Thuluvath [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2021. – Vol. 66, № 7. – P. 2865-2875.
- Epidemiology of COVID-19 among children in China / Y. Dong [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, № 6. – P. e20200702.
- Coronavirus Disease 2019 in Children / S. Bialek [et al.] // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2020. – Vol. 69, № 14. – P. 422-426.
- Parri, N. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 187-190.
- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
- Gender differences in patients with Covid-19: focus on severity and mortality / J.-M. Jin [et al.] // *Front. Public Health*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 152.
- Особенности тромбоза графического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ / А.В. Самородов [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 39-44.
- Prevalence of obesity among adult in patients with Covid-19 in France / C. Caussy [et al.] // *Lancet Diabetes Endo.* – 2020. – Vol. 8, № 7. – P. 562-564.
- Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.
- CT features of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China / S. Zhou [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2020. – Vol. 214, № 6. – P. 1287-1294.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-13 (14.10.2021). – М., 2021. – 224 с.
- Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) / F. Pan [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295, № 3. – P. 715-721.
- Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 1-11.
- Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014 / D. Ng [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 3. – P. 652-658.
- Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu [et al.] // *Lancet Resp. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420-422.
- Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J.R. Lechien [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 277, № 10. – P. 2251-2261.
- Luo, S. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) / S. Luo, X. Zhang, H. Xu // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1636-1637.
- Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / G. Wei-jie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 1708-1720.
- Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive Study / N. Chen [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.
- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506.
- Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study / L. Pan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 766-773.
- Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes / C. Han [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 916-923.
- Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis. K.S. Cheung [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 81-95.
- Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 6. – P. 1061-1069.
- Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019 / S. Parasa [et al.] // *JAMA Netw. Open*. – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. E2011335.
- High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: early experience from California / G. Cholankeril [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 2. – P. 775-777.
- Are gastrointestinal symptoms specific for COVID-19 infection? A prospective case-control study from the United States / A. Chen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 3. – P. 1161-1163e2.
- Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States / Y.R. Nobel [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 373-375e2.
- Clinical characteristics of COVID-19 in New York City / P. Goyal [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2372-2374.
- Three cases of COVID-19 disease with colonic manifestations / Y. Sattar [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, № 6. – P. 948-950.
- Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / H. Shi [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 425-434.
- Elevated liver biochemistries in hospitalized Chinese patients with severe COVID-19: systematic review and meta-analysis / A. Kovalic [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73, № 4. – P. 1521-1530.
- Kunutsor, S.K. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis / S.K. Kunutsor, J.A. Laukkanen // *J. Infect.* – 2021. – Vol. 82, № 1. – P. 159-198.

36. Remdesivir for the treatment of COVID-19-preliminary report / J.H. Beigel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1813–1826.
37. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19 / J.D. Goldman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1827–1837.
38. COVID-19: abnormal liver function tests / Q. Cai [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 566–574.
39. COVID-19 and liver / D. Jothimani [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. 1231–1240.
40. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 6. – P. 1574–1581.
41. Mantovani, A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis / A. Mantovani, G. Beatrice, A. Dalbeni // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40, № 7. – P. 1316–1320.
42. Kovalic, A.J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis / A.J. Kovalic, S.K. Satapathy, P.J. Thuluvath // *Hepatol. Int.* – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 612–620.
43. Гемодинамические и метаболические нарушения в условиях НИПЕС лечения интраперитонеально диссеминированного рака яичников / М.В. Забелин [и др.] // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2020. – № 4 (24). – С. 7-17.
44. Pre-existing liver disease is associated with poor outcomes with SARS CoV2 infection: the APCOLIS study (APASL COVID-19 liver injury spectrum study) / Sarin S.K. [et al.] // *Hepatology Int.* – 2020. – Vol. 4, № 1. – P.1–11.
45. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. 420–422.
46. Liver and COVID-19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. 2020 [Electronic resource] / A. Sonzogni [et al.] // *Preprints.* – 2020. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0438/v1> (accessed 17.09.2021).
47. Postmortem examination of patients with COVID-19 / T. Schaller [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 24. – P. 2518–2520.
48. Hajifathalian, K. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel Coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications for prognosis / K. Hajifathalian, T. Krisko, A. Mehta // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 3. – P. 1137–1140e2.
49. An updated meta-analysis of AST and ALT levels and the mortality of COVID-19 patients / Y. Wang [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2020. – Vol. 40. – P. 208–209.
50. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / M. Aziz [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 255.
51. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475–481.
52. Factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. OpenSAFELY / E. Williamson [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 584, № 2. – P. 430–436.
53. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry / A.M. Moon [et al.] // *J. Hepatol.* – 2020. – Vol. 73, № 3. – P. 705–708.
54. Singh, S. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: A multicenter research network study / S. Singh, A. Khan // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 2. – P. 768–771.e3.
55. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020 / В.Б. Гриневиц [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 2630.
56. New-onset diabetes in Covid-19 / F. Rubino [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 4. – P. 789–790.
57. Clinical characteristics and outcomes of Covid-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: a retrospective single centre study / A. Alkundi [et al.] // *Diabetes Res. Clin.* – 2020. – Vol. 165. – P. 108263.
58. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members / A. Hadi [et al.] // *Pancreatol.* – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 665–667.
59. COVID-19 presenting as acute pancreatitis / M.M. Aloysius [et al.] // *Pancreatol.* – 2020. – Vol. 20, № 5. – P. 1026–1027.
60. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia / F. Wang [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159. – P. 367–370.
61. Asti, E. Gangrenous cholecystitis during hospitalization for SARS-CoV2 infection / E. Asti, A. Lovece, L. Bonavina // *Updates Surg.* – 2020. – Vol. 72, № 3. – P. 917–919.
62. Novel coronavirus disease 2019 in a patient on durable left ventricular assist device support / R. Singh [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2020. – Vol. 26. – P. 438–439.
63. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary / D.T. Rubin [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, № 1. – P. 350–357.
64. Mahase, E. COVID-19: low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds / E. Mahase // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. – P. m2422.
65. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know / A. Repici [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2020. – Vol. 92, № 1. – P. 192–197.
66. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper / T. Boettler [et al.] // *J. HEP. Rep.* – Vol. 2. – P. 100113.
67. Remuzzi, A. COVID-19 and Italy: What next? / A. Remuzzi, G. Remuzzi // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 1225–1228.
68. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19: клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е изд.) / В.Б. Гриневиц [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2021. – № 3. – С. 5–82.
69. Chloroquine for COVID-19: rationale, facts, hopes / A. Cortegiani [et al.] // *Critic. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 210.
70. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19 / J. Geleris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 25. – P. 2411–2418.
71. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10236. – P. 1569–1578.
72. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19 / J. Grein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2327–2336.
73. Забелин, М.В. Эффективность оздоровительно-рекреационной программы у работников медицинского учреждения / М.В. Забелин, А.С. Сафонов // *Здравоохранение, образование и безопасность.* – 2019. – № 3(19). – С. 17–26.

REFERENCES

1. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ.* 2020;368:m1165 (in Engl). doi: 10.1136/bmj.m1165.
2. Nishiura H., Kobayashi T., Miyama T. [et al.]. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:154–155 (in Engl.).
3. Thuluvath P.J., Alukal J.J., Ravindran N. [et al.]. What GI Physicians Need to Know During COVID-19 Pandemic. *Dig. Dis. Sci.* 2021;66:2865–2875 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-020-06625-4.

4. Dong Y., Mo X., Hu Y. [et al.]. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702 (in Engl.).
5. Bialek S., Gierke R. Hughes M. [et al.]. Coronavirus Disease 2019 in Children. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69(14):422–426 (in Engl.).
6. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:187–190. (in Engl.).
7. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506 (in Engl.).
8. Jin J-M., Bai P., He W. [et al.]. Gender differences in patients with Covid-19: focus on severity and mortality. *Front. Public Health.* 2020;8(1):152 (in Engl.).
9. Samorodov A.V., Zolotukhin K.N., Zabolotskiy D.V., Aleksandrovich Yu.S., Bashirova L.I. Specific parameters of the thromboelastographic profile of patients with COVID-19 in the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology And Resuscitation.* 2020;17(6):39-44 (in Russ.). doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
10. Caussy C., François P., Wallet F. [et al.]. Prevalence of obesity among adult in patients with Covid-19 in France. *Lancet Diabetes Endo.* 2020;8(7):562–564 (in Engl.).
11. Zhou F., Yu T., Du R. [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 (in Engl.).
12. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. *Am. J. Roentgenol.* 2020;214(6):1287–1294 (in Engl.).
13. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version-11 (07.05.2021). Moscow. 2021. 224 p. (in Russ.).
14. Pan F., Ye T., Sun P. [et al.]. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Radiology.* 2020;295(3):715–721 (in Engl.).
15. Wu C., Chen X., Cai Y. [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):1–11 (in Engl.).
16. Ng D.L., Hosani F.A., Keating M.K. [et al.]. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am. J. Pathol.* 2016;186(3):652–658 (in Engl.).
17. Xu Z., Shi L., Wang Y. [et al.]. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp. Med.* 2020;8(4):420–422 (in Engl.).
18. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. [et al.]. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251–2261 (in Engl.). doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
19. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1636–1637 (in Engl.).
20. Wei-jie Guan, Ni Z.Y., Hu Y. [et al.]. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720 (in Engl.).
21. Chen N., Zhou M., Dong X. [et al.]. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 Novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive Study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513 (in Engl.).
22. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506 (in Engl.).
23. Pan L., Mu M., Ren H.G. [et al.]. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:766–773 (in Engl.).
24. Han C., Duan C., Zhang S. [et al.]. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020;115:916-923 (in Engl.).
25. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. [et al.]. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2020. 159(1):81-95 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
26. Wang D., Hu B., Hu C. [et al.]. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–1069 (in Engl.).
27. Parasa S., Desai M., Thogulva Chandrasekar V. [et al.]. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw. Open.* 2020;3(6):E2011335 (in Engl.).
28. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V.I. [et al.]. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: early experience from California. *Gastroenterology.* 2020;159(2):775-777 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.
29. Chen A., Agarwal A., Ravindran N., To C., Zhang T., Thuluvath P.J. Are gastrointestinal symptoms specific for COVID-19 infection? A prospective case-control study from the United States. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1161–1163e2 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.036.
30. Nobel Y.R., Phipps M., Zucker J. [et al.]. Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: a case-control study from the United States. *Gastroenterology.* 2020;159(1):373–375e2. (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.0.
31. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. [et al.]. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382:2372–2374 (in Engl.).
32. Sattar Y., Connerney M., Rauf H. [et al.]. Three cases of COVID-19 disease with colonic manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:948–950 (in Engl.).
33. Shi H., Han X., Jiang N. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20:425–434 (in Engl.).
34. Kovalic A., Huang G., Thuluvath P.J., Satapathy S.K. Elevated liver biochemistries in hospitalized Chinese patients with severe COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2021;73(4):1521–1530 (in Engl.). doi: 10.1002/hep.31472.
35. Kunutsor S.K., Laukkanen J.A. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review and metaanalysis. *J. Infect.* 2021;82(1):159–198 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.045.
36. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. [et al.]. Remdesivir for the treatment of COVID-19-preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1813–1826 (in Engl.). doi: 10.1056/nejmoa2007764.
37. Goldman J.D., Lye D.C.B., Hui D.S. [et al.]. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(19):1827–1837 (in Engl.). doi: 10.1056/nejmoa2015301.
38. Cai Q., Huang D., Yu H. [et al.]. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol.* 2020;73(3):566–574 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
39. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy L., Rela M. COVID-19 and liver. *J Hepatol.* 2020;73(5):1231–1240 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006.
40. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. [et al.]. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323:1574–1581 (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.5394.

41. Mantovani A., Beatrice G., Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: a meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40:1316–1320 (in Engl.).
42. Kovalic A.J., Satapathy S.K., Thuluvath P.J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol. Int.* 2020;14(5):612–620 (in Engl.). doi: 10.1007/s12072-020-10078-2.
43. Zabelin M.V. [et al.]. Hemodynamic and metabolic disorders in the HIPEC treatment of intraperitoneally disseminated ovarian cancer // *Zdravoohranenie, obrazovanie i bezopasnost'* (Healthcare, education and security). 2020;(4):7-17 (in Russ.).
44. Sarin S.K., Choudhury A., Lau G.K. [et al.]. Pre-existing liver disease is associated with poor outcomes with SARS CoV2 infection: the APCOLIS study (APASL COVID-19 liver injury spectrum study). *Hepatology Int.* 2020;4:1–11 (in Engl.). doi: 10.1007/s12072-020-10072-8.
45. Xu Z., Shi L., Wang Y. [et al.]. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:420–422 (in Engl.).
46. Sonzogni A., Prevalenti G., Seghezzi M. [et al.]. Liver and COVID-19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients [Electronic resource]. Preprints. 2020. URL: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0438/v1> (accessed 17.09.2021) (in Engl.). doi: 10.20944/preprints202004.0438.v1.
47. Schaller T., Hirschbühl K., Burkhardt K. [et al.]. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020;323(24):2518–2520 (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.8907.
48. Hajifathalian K., Krisko T., Mehta A. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 novel Coronavirus disease in a large cohort of infected patients from New York: clinical implications for prognosis. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1137-1140e2 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.010.
49. Wang Y., Shi L., Wang Y., Yang H. An updated meta-analysis of AST and ALT levels and the mortality of COVID-19 patients. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;40:208-209 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.063.
50. Aziz M., Fatima R., Lee-Smith W., Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2020;24:255 (in Engl.). doi: 10.1186/s13054-020-02995-3.
51. Yang X., Yu Y., Xu J. [et al.]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:e26 (in Engl.).
52. Williamson E., Bhaskaran K.J., Bacon S. [et al.]. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv.* 2020;584(2):430-436 (in Engl.). doi: 10.1101/2020.05.06.20092999.
53. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C. [et al.]. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J. Hepatol.* 2020;73(3):705-708 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013.
54. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: A multi-center research network study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):768-771.e3 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064.
55. Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. [et al.]. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2630 (in Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
56. Rubino F., Amiel S., Zimmet P. [et al.]. New-onset diabetes in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(4):789-790 (in Engl.).
57. Alkundi A., Mahmoud I., Musa A., Naveed S., Alshawwaf M. Clinical characteristics and outcomes of Covid-19 hospitalized patients with diabetes in the United Kingdom: a retrospective single centre study. *Diabetes Res. Clin.* 2020;165:108263 (in Engl.).
58. Hadi A., Werge M., Kristiansen K.T. [et al.]. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: case report on three family members. *Pancreatol.* 2020;20:665–667 (in Engl.).
59. Aloysius M.M., Thattai A., Gupta A., Sharma N., Bansal P., Goyal H. COVID-19 presenting as acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020;20(5):1026–1027 (in Engl.). doi: 10.1016/j.pan.2020.05.003.
60. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020;159:367–370 (in Engl.).
61. Asti E., Lovece A., Bonavina L. Gangrenous cholecystitis during hospitalization for SARS-CoV2 infection. *Updates Surg.* 2020;72(3):917-919 (in Engl.). doi: 10.1007/s13304-020-00814-6.
62. Singh R., Domenico C., Rao S.D. [et al.]. Novel coronavirus disease 2019 in a patient on durable left ventricular assist device support. *J. Card. Fail.* 2020;26:438–439 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.007.
63. Rubin D.T., Feuerstein J.D., Wang A.Y., Cohen R.D. AGA clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary. *Gastroenterology.* 2020;159:350–357 (in Engl.).
64. Mahase E. COVID-19: low dose steroid cuts death in ventilated patients by one third, trial finds. *BMJ.* 2020;369:m2422 (in Engl.). doi: 10.1136/bmj.m2422.
65. Repici A., Maselli R., Colombo M. [et al.]. Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know. *Gastrointest. Endosc.* 2020;92:192–197 (in Engl.).
66. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. [et al.]. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2020;2:100113. (in Engl.). doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100113.
67. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet.* 2020;395:1225–1228 (in Engl.).
68. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. [et al.]. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology).* 2021;(3):5-82 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
69. Cortegiani A., Ippolito M., Ingoglia G., Einav S. Chloroquine for COVID-19: rationale, facts, hopes. *Critic. Care.* 2020;24(1):210 (in Engl.).
70. Geleris J., Sun Y., Platt J. [et al.]. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(25):2411–2418 (in Engl.).
71. Wang Y., Zhang D., Du G. [et al.]. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–1578 (in Engl.).
72. Grein J., Ohmagari N., Shin D. [et al.]. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(24):2327–2336 (in Engl.).
73. Zabelin M.V., Safonov A.S. Efficiency of the health improving and recreational program for workers of a medical institution. *Zdravoohranenie, obrazovanie i bezopasnost'* (Healthcare, education and security). 2019;3:17-26 (in Russ.).

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

• Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ *С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>*

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 29.10.2021 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,35. Тираж 500 экз. Заказ № 80.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России