



ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

4' 2021
ТОМ 38

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 38

4'2021

16+

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

«Пермский медицинский журнал» – рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1923 году Медицинским обществом при Пермском университете. С 2001 года учредителями «Пермского медицинского журнала» являются Пермская государственная медицинская академия и Пермский научный центр РАМН и администрации Пермской области. С 2017 года – учредитель Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера.

Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций (ПИ № 77-12317 от 02.04.2002 г.).

В 2017 году журнал прошел перерегистрацию в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) (Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77 – 70264 от 13.07.2017).

Входит в базу данных
EBSCO, РИНЦ, ВАК, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Территория распространения:

Российская Федерация, зарубежные страны

Адрес учредителя, издателя и редакции:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Отв. секретарь – И. А. Булатова

Тел. (342) 217-19-38

Факс (342) 217-20-21

E-mail: permmedjournal@psma.ru

Web-site: <https://permmedjournal.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

Е. Г. ФУРМАН, профессор,
член-корреспондент РАН

Заместитель главного редактора –

О. В. ХЛЫНОВА, профессор,
член-корреспондент РАН

Ответственный секретарь –

И. А. БУЛАТОВА, профессор

Г. П. Вдовина, профессор
Н. В. Исаева, профессор
М. М. Падруль, профессор
А. В. Туев, профессор
В. А. Черешнев, академик РАН
В. А. Черкасов, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н. Б. Асташина, профессор (Пермь)
Л. А. Балыкова, член-корреспондент РАН (Республика Мордовия)
К. А. Бердюгин, доктор медицинских наук (Екатеринбург)
И. В. Бухтияров, член-корреспондент РАН (Москва)
А. Бьянки, профессор (Неаполь, Италия)
Т. В. Вавилова, профессор (Санкт-Петербург)
А. Вайманн, приват-доцент (Эссен, Германия)
К. Воксель, профессор (Бонн, Германия)
О. С. Гилева, профессор (Пермь)
А. Ж. Гильманов, профессор (Уфа)
Э. С. Горовиц, профессор (Пермь)
Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург)
М. Д'Айелло, профессор (Перуджа, Италия)
Ф. Д'Айелло, профессор (Перуджа, Италия)
С. А. Дворянский, профессор (Киров)
К. Жигалов, д-р медицины (Эссен, Германия)
С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)
Н. В. Зайцева, академик РАН (Пермь)
М. Ф. Заривчацкий, профессор (Пермь)
Ф. Ионна, профессор (Неаполь, Италия)
Ж. Д. Кобалава, профессор (Москва)
Н. А. Козиолова, профессор (Пермь)
Л. М. Коркодинова, профессор (Пермь)
В. К. Леонтьев, академик РАН (Москва)
Н. Н. Малютин, профессор (Пермь)
Ю. Л. Мизерничий, профессор (Москва)
В. Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)
А. А. Олина, профессор (Санкт-Петербург)
Н. А. Пулина, профессор (Пермь)
В. Н. Серов, академик РАН (Москва)
Е. Н. Смирнова, профессор (Пермь)
Д. Ю. Соснин, профессор (Пермь)
Л. М. Фатхутдинова, профессор (Казань)
И. В. Фельдблюм, профессор (Пермь)
Е. Г. Фурман, член-корреспондент РАН (Пермь)
Д. Хармс, профессор (Киль, Германия)
О. В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)
В. В. Шкарин, член-корреспондент РАН (Нижний Новгород)
Д. Шнайдер, профессор (Дортмунд, Германия)
Г. Юргенс, профессор (Мюнстер, Германия)

Perm Medical Journal

ISSN 0136-1449

VOLUME 38

4'2021

16+

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFERRED JOURNAL

Founder:

Federal State Budgetary
Educational Institution of Higher Education
"Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical
University" of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation

"Perm Medical Journal" is a peer-reviewed scientific and practical journal. It was founded in 1923 by Medical Society of Perm University. Since 2001, the founders of "Perm Medical Journal" are Perm State Academy of Medicine and Perm Research Centre of RAMS and Administration of Perm Region. Since 2017, the founder is Academician E.A. Vagner Perm State Medical University.

The journal is registered by the Ministry of the Russian Federation for Press, Television and Radio Broadcasting and Mass Communications (PI №77-12317, 02.04.2002)

In 2017 the journal was re-registered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications (Rospotrebnadzor) (Registration certificate of mass medium (PI № FS 77 – 70264, 13.07.2017)

The journal is included into database: EBSCO, ПИИЛ, BAK, WorldCat, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory, CyberLeninka



Distribution territory:

Russian Federation, foreign countries

Founder, publisher and editorial office address:

26 Petropavlovskaya st., Perm 614990
Executive secretary – I. A. Bulatova
Tel (342) 217-19-38
Fax (342) 217-20-21
E-mail: permmedjournal@psma.ru
Web-site: <https://permmedjournal.ru>

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief –

**E. G. Furman, Professor,
Corresponding Member of RAS
Deputy editor-in-chief –
O. V. Khlynova, Professor,
Corresponding Member of RAS
Executive secretary –
I. A. Bulatova, Professor**

G. P. Vdovina, Professor
N. V. Isaeva, Professor
M. M. Padrul, Professor
A. V. Tuv, Professor
V. A. Chereshev, Academician of RAS
V. A. Cherkasov, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N. B. Astashina, Professor (Perm)
L. A. Balykova, Corresponding Member of RAS
(The Republic of Mordovia)
K. A. Berdyugin, MD, PhD (Ekaterinburg)
I. V. Bukhtiyarov, Corresponding Member of RAS (Moscow)
A. Bianchi, Professor (Naples, Italy)
T. V. Vavilova, Professor (St. Petersburg)
A. Weimann, Associate professor (Essen, Germany)
B. Vokuhl, Professor (Bonn, Germany)
O. S. Gileva, Professor (Perm)
A. Zh. Gilmanov, Professor (Ufa)
E. S. Gorovits, Professor (Perm)
D. A. Granov, Corresponding Member of RAS (St. Petersburg)
M. D'Ajello, Professor (Perugia, Italy)
F. D'Ajello, Professor (Perugia, Italy)
S. A. Dvoryansky, Professor (Kirov)
K. Zhigalov, Professor h.c. (Essen, Germany)
S. E. Zholudev, Professor (Ekaterinburg)
N. V. Zaitseva, Academician of RAS (Perm)
M. F. Zarivchatsky, Professor (Perm)
F. Ionna, Professor (Naples, Italy)
Zh. D. Kobalava, Professor (Moscow)
N. A. Koziolova, Professor (Perm)
L. M. Korkodinova, Professor (Perm)
V. K. Leontiev, Academician of RAS (Moscow)
N. N. Malyutina, Professor (Perm)
Yu. L. Mizernitsky, Professor (Moscow)
V. Yu. Mishlanov, Corresponding Member of RAS (Perm)
A. A. Olina, Professor (St. Petersburg)
N. A. Pulina, Professor (Perm)
V. N. Serov, Academician of RAS (Moscow)
E. N. Smirnova, Professor (Perm)
D. Yu. Sosnin, Professor (Perm)
L. M. Fathutdinova, Professor (Kazan)
I. V. Feldblyum, Professor (Perm)
E. G. Furman, Corresponding Member of RAS (Perm)
D. Harms, Professor (Kiel, Germany)
O. V. Khlynova, Corresponding Member of RAS (Perm)
V. V. Shkarin, Corresponding Member of RAS (Nizhni Novgorod)
D. Schneider, Professor (Dortmund, Germany)
H. Jurgens, Professor (Muenster, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.А. Ирдеева, Р.С. Аракельян, А.А. Икенова, Е.А. Степаненко, Е.А. Новокщенова, А.С. Алексеева, А.Е. Маслянинова, И.М. Мирманова, М.Ф. Гаджимурадова, Х.Б. Ариуева*
САНИТАРНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧВЫ ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И БЛИЗЛЕЖАЩИХ ТЕРРИТОРИЙ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ
- С.А. Евсеева, Т.Е. Бурцева, Т.М. Климова, Н.А. Данилов, В.Г. Часнык, Н.И. Дуглас*
ЧАСТОТА ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА И ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗ-ТИРЕОИДНОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ АРКТИКИ
- Е.Г. Кобаидзе*
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В АНГИОГЕНЕЗЕ И В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ, ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ
- Н.И. Максимов, И.С. Гришин*
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ
- Е.Е. Халюта, П.Ю. Волков, Е.В. Бердичевская, А.С. Черных*
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ ЛИМФАДЕНИТОВ И АДЕНОФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ
- Т.В. Байдина, Н.В. Сурсякова, М.В. Данилова, Т.Н. Трушников, Е.М. Куклина*
ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ДВУХФАЗНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ
- И.А. Булатова, А.М. Мифтахова, И.Л. Гуляева*
ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТЕАТОЗЕ И ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ

ORIGINAL STUDIES

- 6** *V.A. Irdeeva, R.S. Arakelyan, A.A. Ikenova, E.A. Stepanenko, E.A. Novoksbchenova, A.S. Alekseeva, A.E. Maslyaninova, I.M. Mirmanova, M.F. Gadzhimuradova, Kh.B. Artsueva*
SANITARY CONDITION OF SOIL IN THE TERRITORY OF ASTRAKHAN STATE TECHNICAL UNIVERSITY AND NEARBY TERRITORIES OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS
- 18** *S.A. Evseeva, T.E. Burtseva, T.M. Klimova, N.A. Danilov, V.G. Chasnyk, N.I. Douglas*
FREQUENCY OF ENDEMIC GOITER AND INDICATORS OF PITUITARY-THYROID PROFILE IN ARCTIC CHILDREN
- 25** *E.G. Kobaidze*
STUDY OF GENES INVOLVED IN ANGIOGENESIS AND METABOLIC PROCESSES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS
- 36** *N.I. Maksimov, I.S. Grishin*
FEATURES OF THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT CORONARY ARTERY OBSTRUCTION
- 42** *E.E. Kbaluyta, P.Yu. Volkov, E.V. Berdichevskaya, A.S. Chernykh*
FEATURES OF ACUTE PURULENT LYMPHADENITES AND MAXILLOFACIAL ADENOPHLEGMONS COURSE IN CHILDREN
- 48** *T.V. Baidina, N.V. Sursyakova, M.A. Danilova, T.N. Trushnikova, E.M. Kuklina*
DYNAMICS OF INTERLEUKIN-17 IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND TWO-PHASE MODEL OF DISEASE PATHOGENESIS
- 54** *I.A. Bulatova, A.M. Miftakhova, I.L. Gulyaeva*
SEVERITY OF INFLAMMATORY SYNDROME AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STEATOSIS AND LIVER FIBROSIS

О.С. Гилёва, Ю.В. Мандра,
Е.Ю. Сивак, Л.Г. Полушина, Т.В. Либик,
А.Ю. Максимова, Д.Ю. Соснин
КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА
РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В НОРМЕ
И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

А.А. Рыхлевич

ОБНАРУЖЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПОЛОСТИ РТА ПРИ ОКАЗАНИИ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

О.В. Хлынова, Р.А. Родионов,
Н.С. Карпунина, Е.А. Шишкина
ЭКЗОСОМЫ И ИНФАРКТ МИОКАРДА: НАУЧНЫЙ
И ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС

В.Е. Владимирский, Ю.М. Бобылев
РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ:
ВОЗМОЖНОСТИ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

В.А. Зурнадзьянц, Э.А. Кчибеков,
К.Г. Гасанов, А.А. Кчибеков
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД В ДИАГНОСТИКЕ
УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА
И ПЕРИТОНИТА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ
НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ
(ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ)

Н.Б. Асташина, Е.П. Рогожников,
А.Ф. Мерзляков, В.Н. Никитин
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД
И КОНЦЕПЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-
АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫБОРА
МАТЕРИАЛА И ПЛАНИРОВАНИЯ КОНСТРУКЦИИ
С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

Ю.В. Каракулова, Д.Ю. Соснин,
Т.А. Филимонова, И.В. Некрасова
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

62 O.S. Gileva, Yu.V. Mandra,
E.Yu. Sivak, L.G. Polushina, T.V. Libik,
A.Yu. Maksimova, D.Yu. Sosnin
NORMAL CONCENTRATION OF ORAL FLUID
PROCALCITONIN AND CONCENTRATION
IN PERIODONTITIS

70 A.A. Rykblevich
DETECTION OF POTENTIALLY
MALIGNANT DISEASES OF
THE ORAL CAVITY IN DENTAL
CARE

LITERATURE REVIEW

76 O.V. Khlynova, R.A. Rodionov,
N.S. Karpunina, E.A. Shishkina
EXOSOMES AND MYOCARDIAL INFARCTION:
SCIENTIFIC AND PRACTICAL INTEREST

85 V.E. Vladimirovskiy, Yu.M. Bobylev
REHABILITATION OF PATIENTS WITH
CHRONIC HEART FAILURE: OPPORTUNITIES
AND UNRESOLVED ISSUES

METHODS OF DIAGNOSIS AND TECHNOLOGIES

104 V.A. Zurnadzhyants, E.A. Kchibekov,
K.G. Gasanov, A.A. Kchibekov
MODERN VIEW IN DIAGNOSIS
OF UREMIC PSEUDOPERITONITIS
AND PERITONITIS IN PATIENTS
ON RENAL REPLACEMENT THERAPY
(PROGRAMMED HEMODIALYSIS)

112 N.B. Astashina, E.P. Rogozhnikova,
A.F. Merzlyakov, V.N. Nikitin
INTERDISCIPLINARY SYSTEM APPROACH
AND CONCEPT OF EXPERIMENTAL
AND ANALYTICAL METHOD OF MATERIAL
SELECTION AND DESIGN PLANNING
IN ORDER TO IMPROVE EFFECTIVENESS
OF PERIODONTITIS TREATMENT

121 Yu.V. Karakulova, D.Yu. Sosnin,
T.A. Filimonova, I.V. Nekrasova
CLINICAL AND LABORATORY
MARKERS OF EARLY DIAGNOSIS
OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

И.Н. Мугатаров, М.Ф. Заривчацкий, В.А. Самарцев,
Л.А. Банковская, Е.Д. Каменских, О.Г. Каракулов,
М.В. Колыванова, Н.С. Теплых, В.В. Шевчук
АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ГЕМАНГИОМ ПЕЧЕНИ

129 I.N. Mugatarov, M.F. Zarivchatsky, V.A. Samartsev,
L.A. Bankovskaya, E.D. Kamenskikh, O.G. Karakulov,
M.V. Kolyvanova, N.S. Teplykh, V.V. Shevchuk
ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT
OF LIVER HEMANGIOMAS

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Е.А. Кочергина, Ю.Н. Проскурнова, М.О. Гуцин
ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ПАРАЗИТАРНОЙ
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО
НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ПЕРМИ

142 E.A. Kochergina, Yu.N. Proskurnova, M.O. Gushchin
AGE-RELATED ASPECTS
OF PARASITIC MORBIDITY AMONG
CHILDREN IN PERM

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

С.Н. Николаев, С.В. Сергеева
Л.Б. Меновсбчикова, М.В. Левитская,
В.С. Шумихин, Н.О. Ерохина, А.Г. Буркин
ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРИОДА
НОВОРОЖДЁННОСТИ И ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
С ДВУСТОРОННИМ ГИДРОНЕФРОЗОМ IV СТЕПЕНИ

150 S.N. Nikolaev, S.V. Sergeeva,
L.B. Menovsbchikova, M.V. Levitskaya,
V.S. Shumikhin, N.O. Erokhina, A.G. Burkin
EXPERIENCE OF MANAGING NEONATES
AND BREASTFED INFANTS WITH GRADE
IV BILATERAL HYDRONEPHROSIS

Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

159 Yu.V. Karakulova, N.E. Seksyayev, D.Yu. Sosnin
FEATURES OF DIAGNOSIS
OF INFLAMMATORY LESIONS
OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM
IN HIV-INFECTED PATIENTS AT TERMINAL
STAGE OF DISEASE: CLINICAL CASE

ЮБИЛЕИ

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, Т.Г. Седова,
И.Д. Кузнецов, Е.В. Плотникова, А.А. Жукова
К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА
БОРИСА МАРКОВИЧА ДАЦКОВСКОГО

167 V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik, T.G. Sedova,
I.D. Kuznetsov, E.V. Plotnikova, A.A. Zhukova
PROFESSOR BORIS MARKOVICH DATSKOVSKY:
HUNDREDTH ANNIVERSARY OF BIRTH

ANNIVERSARIES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.993.1:614.443

DOI: 10.17816/pmj3846-17

САНИТАРНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧВЫ ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И БЛИЗЛЕЖАЩИХ ТЕРРИТОРИЙ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ

**В.А. Ирдеева^{1,2}, Р.С. Аракельян^{2*}, А.А. Икенова³, Е.А. Степаненко³,
Е.А. Новокщенова³, А.С. Алексеева³, А.Е. Маслянинова²,
И.М. Мирманова², М.Ф. Гаджимурадова², Х.Б. Арцуева²**

¹Клинический родильный дом, г. Астрахань,

²Астраханский государственный медицинский университет,

³Астраханский государственный технический университет, Россия

© Ирдеева В.А., Аракельян Р.С., Икенова А.А., Степаненко Е.А., Новокщенова Е.А., Алексеева А.С., Маслянинова А.Е., Мирманова И.М., Гаджимурадова М.Ф., Арцуева Х.Б., 2021

тел.: +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astakhan@rambler.ru

[Ирдеева В.А. – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Аракельян Р.С. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Икенова А.А. – старший преподаватель кафедры прикладной биологии и микробиологии; Степаненко Е.А. – магистр кафедры гидробиологии и общей экологии; Новокщенова Е.А. – студентка III курса факультета ветеринарно-санитарной экспертизы; Алексеева А.С. – студентка III курса факультета ветеринарно-санитарной экспертизы; Маслянинова А.Е. – студентка VI курса педиатрического факультета; Мирманова И.М. – студентка III курса лечебного факультета; Гаджимурадова М.Ф. – студентка VI курса педиатрического факультета; Арцуева Х.Б. – студентка III курса лечебного факультета].

© Irdeeva V.A., Arakelyan R.S., Ikenova A.A., Stepanenko E.A., Novokshchenova E.A., Alekseeva A.S., Maslyaninova A.E., Mirmanova I.M., Gadzhimuradova M.F., Artsueva Kh.B., 2021.

tel.: +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astakhan@rambler.ru

[Irdeeva V.A. – clinical resident, Department of Infectious Diseases and Epidemiology; Arakelyan R.S. (*contact person) – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, parasitologist of the Highest Qualification Category; Ikenova A.A. – Lecturer, Department of Applied Biology and Microbiology; Stepanenko E.A. – master, Department of Hydrobiology and General Ecology; Novokshchenova E.A. – third-year student, Faculty of Veterinary and Sanitary Expert Examination; Alekseeva A.S. – third-year student, Faculty of Veterinary and Sanitary Expert Examination; Maslyaninova A.E. – sixth-year student, Pediatric Faculty; Mirmanova I.M. – third-year student, Medical Faculty; Gadzhimuradova M.F. – sixth-year student, Pediatric Faculty; Artsueva Kh.B. – third-year student, Medical Faculty].

SANITARY CONDITION OF SOIL IN THE TERRITORY OF ASTRAKHAN STATE TECHNICAL UNIVERSITY AND NEARBY TERRITORIES OF HIGHER EDUCATIONAL INSTITUTIONS

V.A. Irdeeva^{1,2}, R.S. Arakelyan^{2*}, A.A. Ikenova³, E.A. Stepanenko³,
E.A. Novokshchenova³, A.S. Alekseeva³, A.E. Maslyaninova²,
I.M. Mirmanova², M.F. Gadzhimuradova², Kh.B. Artsueva²

¹Clinical Maternity Hospital, Astrakhan,

²Astrakhan State Medical University,

³Astrakhan State Technical University, Russian Federation

Цель. Изучено и проанализировано санитарное состояние почвы территории Астраханского государственного технического университета и близлежащих территорий рядом расположенных высших учебных заведений.

Материалы и методы. Исследовательская работа проведена в мае – июне 2019 г. на базе лаборатории кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета и лаборатории кафедры прикладной биологии и микробиологии Астраханского государственного технического университета. С данных территорий было отобрано 30 проб почвы. Исследования проб почвы на паразитологические показатели проводили согласно методическим указаниям «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований», на микробиологические – «Методы микробиологического контроля почвы».

Результаты. При оценке степени эпидемической опасности почвы выявлены яйца нематод и взрослый организм червя стронгилоиды, что соответствует показателям умеренно опасной почвы; наличие живых личинок стронгилид в исследованных пробах свидетельствуют о загрязнении почвы фекалиями инвазированных животных, а наличие яиц аскарид – о загрязнении почвы сточными водами либо фекалиями инвазированных детей, гуляющих и отдыхающих на данных территориях; общее микробное число в среднем соответствовало показателям слабозагрязненной почвы.

Выводы. Санитарно-паразитологическое состояние почвы парков высших учебных заведений г. Астрахани остается весьма напряженным, о чем свидетельствуют положительные находки геогельминтозов.

Ключевые слова. Почва, стронгилиды, аскариды, яйца и личинки гельминтов.

Objective. The authors of this article studied and analyzed the sanitary condition of the soil in the territory of Astrakhan State Technical University and the nearby territories of higher educational institutions.

Materials and methods. The study was carried out in May – June 2019 on the basis of the laboratory of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Astrakhan State Medical University and the laboratory of the Department of Applied Biology and Microbiology of Astrakhan State Technical University. Thirty soil samples were taken from these territories.

The studies of soil samples for parasitological indicators were performed according to the guidelines "Control Methods. Biological and Microbiological Factors. Methods of Sanitary and Parasitological Research", for microbiological indicators – "Methods of Soil Microbiological Control".

Results. The following results were obtained: the sanitary-parasitological condition of the soil in parks near higher educational institutions in Astrakhan remains very tense as evidenced by positive findings of geohelminthoses; when assessing the degree of epidemic hazard of soil, there were identified nematode eggs and adult worm Strongyloids, that corresponds to the indicators of moderately hazard soil; the presence of live strongyloid larvae in the studied samples indicates contamination of the soil with feces of infested animals,

and the presence of *Ascaris* eggs indicates contamination of the soil with sewage or feces of infested children walking and resting in these territories; the total microbial number on average gave indicators for evaluating the selected soil samples as a slightly polluted soil.

Conclusions. The sanitary and parasitological state of soil in parks of Astrakhan higher educational institutions remains rather tense as evidenced by positive findings of geohelminthoses.

Keywords. Soil, strongylides, roundworm, helminth eggs and larvae.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные и паразитарные болезни в последнее время приобретают все большую значимость в современном мире, представляя собой не только медицинскую, но и экономическую проблему [1–3].

В последнее время общая численность домашних и бродячих животных во всем мире значительно увеличивается и с каждым годом продолжает нарастать. В первую очередь это касается именно бродячих животных, которые, нередко являются переносчиками различных инфекционных и паразитарных заболеваний человека [4, 5].

Из всех объектов окружающей среды почва наиболее часто и интенсивно загрязняется возбудителями кишечных паразитарных заболеваний: аскариды, токсокары, стронгилиды и др. Почва для яиц геогельминтов является неотъемлемой средой прохождения их цикла развития и местом временного пребывания для яиц биогельминтов, а также цист кишечных патогенных простейших (криптоспоридий, изоспор, лямблий, балантидий, дизентерийной амебы и др.). Нередко основными источниками заболевания являются не только люди, но и животные [6].

Большая распространенность домашних животных (собаки и кошки), постоянное загрязнение окружающей среды их экскрементами очень часто приводят к формированию риска зоонозных болезней, которые нередко сопровождаются смертель-

ным исходом для человека. Почва – один из элементов биосферы, который бывает часто и интенсивно обсеменен яйцами гельминтов. Из почвы яйца гельминтов попадают на различные объекты окружающей среды, в том числе и в открытые водные объекты [7].

Для многих паразитозов основным фактором передачи является почва, контаминированная фекалиями животных и человека: аскариды, трихоцефалы, стронгилоидесы и др., а также многие виды гельминтов домашних, сельскохозяйственных и диких животных [8].

Почва является одним из основных природных ресурсов, обеспечивающих необходимый уровень социально-экономического развития общества. Напряженная экологическая ситуация, сложившаяся в городской и сельской местности нашей страны, в числе других причин определяется неудовлетворительным санитарным состоянием почвы, в том числе и по гельминтологическим показателям. Почва – один из элементов биосферы, который наиболее часто и интенсивно обсеменен яйцами гельминтов. Во многих экономических районах Российской Федерации почва населенных мест обсеменена яйцами аскарид, власоглавов, остриц, описторхид, дифиллоботриид, токсокар, онкосфер, тениид и др. [9].

Цель работы – изучить и проанализировать санитарное состояние почвы территории Астраханского государственного технического университета и близлежащих территорий рядом расположенных высших учебных заведений.

Таблица 1

Количество проб почвы, отобранных в 2019 г.

№ п/п	Объект	Количество проб	Результат исследования
1	Астраханский государственный университет	5	Обнаружены яйца аскарид
2	Астраханский государственный технический университет, корпус 2	5	Обнаружены личинки стронгилиды
3	Астраханский государственный технический университет, корпус 4	5	Обнаружены яйца аскарид
4	Астраханский государственный технический университет, корпус 7	5	Отрицательный
5	Астраханский государственный технический университет, корпус 1	5	Отрицательный
6	Астраханский государственный архитектурно-строительный университет	5	Отрицательный

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа проводилась в мае – июне 2019 г. на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и кафедры прикладной биологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет».

В ходе работы было исследовано 30 проб, отобранных с территорий ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет» – 20 проб (66,6 %), ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» – 5 (16,7 %) и ФГБОУ ВО «Астраханский государственный архитектурно-строительный университет» – 5 (16,7 %) (табл. 1).

Исследования проб почвы проводили согласно методическим указаниям МУК 4.2.2661-10 [10]. Пробы почвы исследовали согласно методу Романенко. Так, из объединенной пробы брали на исследование четыре порции по 5 г почвы, помещали их в центрифужные пробирки объемом 150 мл и залива-

ли 3%-ным раствором натриевой щелочи (в соотношении 1:1). После этого содержимое пробирок тщательно размешивали, отстаивали в течение 30 мин и центрифугировали 5 мин при 800 об./мин. Затем надосадочную жидкость сливали, а почву промывали водой (от 1 до 5 раз, в зависимости от типа почвы) до получения прозрачной надосадочной жидкости. После добавления очередной порции промывочной воды осадок на дне центрифужной пробирки тщательно перемешивали при каждом промывании. После промывки к почве добавляли насыщенный (плотность 1,38 – 1,40) раствор нитрата натрия, объемом 50 мл. Почву тщательно размешивали, полученную смесь центрифугировали. После центрифугирования пробирки устанавливали в штатив, доливали тем же насыщенным раствором соли до краев пробирки и накрывали предметными стеклами. В таком состоянии оставляли на 20 мин для того, чтобы яйца гельминтов всплыли и сконцентрировались в поверхностной пленке насыщенного раствора. Через 20 мин отстаивания стекла снимали, переворачивая нижней поверхностью вверх, а на их место ставили другие. На пред-

метные стекла с поверхностной пленкой наносили 1–2 капли 30%-ного раствора глицерина, накрывали их покровными стеклами, а затем микроскопировали сначала под малым ($\times 10$), а затем под большим ($\times 40$) увеличением. Для оценки результатов число яиц, обнаруженных в четырех порциях пробы, умножали на 10, получая показатель содержания яиц в 1 кг исследуемой почвы.

Исследования по микробиологическим показателям проводили согласно методическим рекомендациям «Методы микробиологического контроля почвы» [11] – был произведен анализ шести проб почвы, отобранных на территории АГУ, АГАСУ, АГТУ (корпуса 1, 2, 4 и 7) на следующие микробиологические показатели: общее микробное число (ОМЧ), наличие бактерий группы кишечной палочки, энтерококков, бактерий *Clostridium perfringens* и бактерий рода *Salmonella* и *Shigella*.

Исследования проводили следующим образом [11].

Определение общей численности почвенных микроорганизмов (ОМЧ). Для более полного учета общей численности сапрофитных микроорганизмов диспергирование и десорбцию клеток с поверхности почвенных частиц проводят следующим способом.

Навеску почвы, используемую для приготовления первого разведения, доводят путем добавления небольшого количества стерильной водопроводной воды до пастообразного состояния, и растирают в течение 5 мин. Затем приготавливают первое разведение (исходную суспензию) при добавлении 10 г почвы во флакон с 50 мл стерильной водопроводной воды. Последовательно проводят еще пять разведений: по 1 мл в пробирки со стерильной водой в которых было по 9 мл

стерильной воды (то есть произвели титрование). Из 3, 4 и 5-го разведения производят посев по 0,1 см в чашки петри. Затем разогретый и охлажденный до 40–45 °С питательный агар по 10–15 см³ заливают в чашки петри. Термостатирование засеянных чашек производили при 30 °С в течение 72 ч.

Учет результата: количество колоний, выросших на чашках, суммируют и делят на количество чашек, умножают на степень разведения. Результат выражают числом колонеобразующих единиц (КОЕ/г почвы).

Определение общих колиформных бактерий (БГКП). К колиформам относятся грамотрицательные бактерии, имеющие форму палочек, способные развиваться в присутствии солей желчных кислот или других поверхностно-активных агентов с аналогичной способностью к подавлению роста и способные ферментировать лактозу при (35–37 °С) с образованием кислоты, газа и альдегида, то есть на среде Эндо лактозоположительные колонии дают отпечаток в течение 24–48 ч. Они оксидазоотрицательные и не образуют спор.

Определение данных бактерий происходит с помощью титрационного метода определения индекса БГКП в почве. Из первого разведения почвенной суспензии (1:10) стерильной пипеткой берут 10 см³ и засевают в колбу с 50 мл среды Кесслер.

Затем проводят последовательно еще пять разведений в пять пробирок с 10 см³, из них по 1 мл в пять пробирок со средой Кесслер. Титрование проводят до разведения 1:1 000 000, то есть с регулярной сменой пипеток при переходе от одного разведения к другому. Посевы инкубируют в течение 48 ч при 37 ± 1 °С, через 24 ± 2 ч инкубации проводят предварительную оценку посевов: из газ-положительных пробирок производят

высев на поверхность среды Эндо. Чашки с посевами помещают в термостат на 18–24 ч при температуре $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

После термостатирования на среде Эндо при наличии характерных для БГКП колоний (розовые, темно-розовые с металлическим блеском или без него) производят окраску по способу Грама и микроскопируют. При обнаружении неспорообразующих «Г-»-палочек проводят тест на оксидазу.

Обнаружение энтерококков. Энтерококки – грамположительные, не образующие каталазу кокки, слегка вытянутые, с заостренными концами, располагающиеся в виде диплококков или коротких цепочек, реже одиночными кокками. Полиморфны. При росте на жидких средах (ЛПС – лактозопептонная среда, ЩЭС – щелочно-полимиксиновая среда) вызывают диффузное помутнение и образование осадка.

Определение данных бактерий происходит с помощью титрационного метода определения индекса энтерококков в почве. Из исходного разведения берут 10 см^3 пробы и засевают во флакон с 50 см^3 жидкой лактозопептонной среды. Посев инкубируют при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 24 ч.

Из среды накопления, где отмечены признаки роста (помутнение и осадок), производят высев петлей на плотную среду Эндо с полимиксином. Посев инкубируют при температуре $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ 24 ч. При наличии характерных колоний, производят окраску по способу Грама и микроскопируют. При обнаружении «Г+»-кокков проводят тест на каталазу.

Определение *Clostridium perfringens*. Сульфитредуцирующие клостридии – спорообразующие анаэробные палочковидные микроорганизмы, редуцирующие сульфит натрия на железосульфитном агаре при тем-

пературе $44 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 16–18 ч с образованием черных колоний и черного осадка.

Из приготовленных почвенных разведений (шесть разведений), прогретых при температуре $75 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 20 мин для исключения вегетативных форм, по 1,0 см переносят в два параллельных ряда пробирок. Затем во все пробирки наливают по 9–10 см горячего железо-сульфитного агара, приготовленного и прогретого до $70\text{--}80^\circ\text{C}$. Для создания анаэробных условий роста пробирки быстро охлаждают, помещая в емкости с холодной водой. Посевы инкубируют при $44 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 16–18 ч. После инкубации в пробирках с железо-сульфитным агаром при наличии характерных изменений (черные колонии, разрывы среды), проводят окраску по способу Грама и микроскопируют. При выявлении «Г+»-спорообразующих палочек говорят о подозрении на наличие клостридий. В связи с этим проводят реакцию на каталазу. Клостридии являются каталоотрицательными.

Определение бактерий рода *Salmonella u Shigella*. Сущность определения шигелл и сальмонелл заключается в использовании методов накопления патогенных бактерий в средах обогащения с последующим пересевом на плотные селективные и дифференциальные среды с последующим изучением биохимических свойств выделенных культур и их серологическую идентификацию по методике.

Выявление данных бактерий производят в 1 г почвы. Из исходной суспензии стерильной пипеткой берут 10 см^3 пробы и засевают во флакон с 50 мл среды Мюллер – Кауфмана (для сальмонелл) и во флакон с 50 мл селенитового бульона (для шигелл). Посевы инкубируют при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 18–24 ч, затем из каждого флакона высевают

бактериологической петлёй на чашки с плотными селективными средами: для сальмонелл – на висмут-сульфитный агар, ксилозолизин-дезоксихалатный агар и среду Левина, для шигелл – на среду Эндо, ксилозолизин-дезоксихалатный агар и среду Левина. Чашки с посевами инкубируют при температуре 37 ± 1 °C в течение 18–20 ч. При росте характерных колоний производят окраску по способу Грама и микроскопируют. При наличии культуральных и морфологических признаков, характерных для бактерий сальмонеллы и шигеллы, можно говорить о подозрении на их наличие.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы Microsoft Office Exel (Microsoft, США) и BioStat Professional 5.8.4. Определяли среднюю арифметическую (M), процентное выражение ряда данных (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Астраханский государственный технический университет является крупнейшим образовательным комплексом не только Астрахани, но и всего Прикаспийского региона, центром научных инновационных предприятий. В структуре современного университета работают 10 институтов и факультетов.

В сентябре 2014 г. на территории АГТУ прошла церемония символического открытия Студенческого парка. В апреле того же года было поручено трем высшим учебным заведениям, расположенным рядом (Астраханский государственный университет, Астраханский государственный технический университет, Астраханский государственный архитектурно-строительный университет), соседствующим в этой, некогда зеленой зо-

не, взяться за возрождение парка. Первыми работу начали студенты Астраханского инженерно-строительного института (ныне АГАСУ), затем к ним присоединились и другие участники проекта – Астраханский государственный технический университет, администрация города, АГУ, строительные фирмы, отдельные предприниматели.

В дальнейшем открытие парка стало очень важным моментом не только для студентов соседствующих вузов, но и для жителей рядом расположенных жилых домов, поскольку каждый из живущих рядом мог приятно провести время в новом студенческом парке.

В связи с этим было решено провести лабораторные исследования проб почвы, отобранной непосредственно в самом парке АГТУ, а также с территории рядом расположенных высших учебных заведений. Так, с территории АГТУ было отобрано 20 проб почвы с четырех основных точек: почва с участка рядом с учебными корпусами 1, 2, 4 и 7. Все пробы почвы из каждой точки отбирались на расстоянии 1 м друг от друга.

В точке, расположенной рядом с учебным корпусом 1 АГТУ, пробы почвы отбирались также вдоль центральной дорожки (по одной пробе с каждой стороны), в зоне зеленых насаждений (одна проба) и непосредственно рядом с самим учебным корпусом (две пробы). Результат исследования в данном случае отрицательный. Так, в точке, расположенной рядом с учебным корпусом 2, пробы почвы отбирались непосредственно под деревьями (две пробы) и вдоль дорожки с ее обеих сторон (три пробы) – результат исследования в данном случае положительный – во всех случаях были обнаружены живые личинки *Strongyloides stercoralis* (рис. 1).

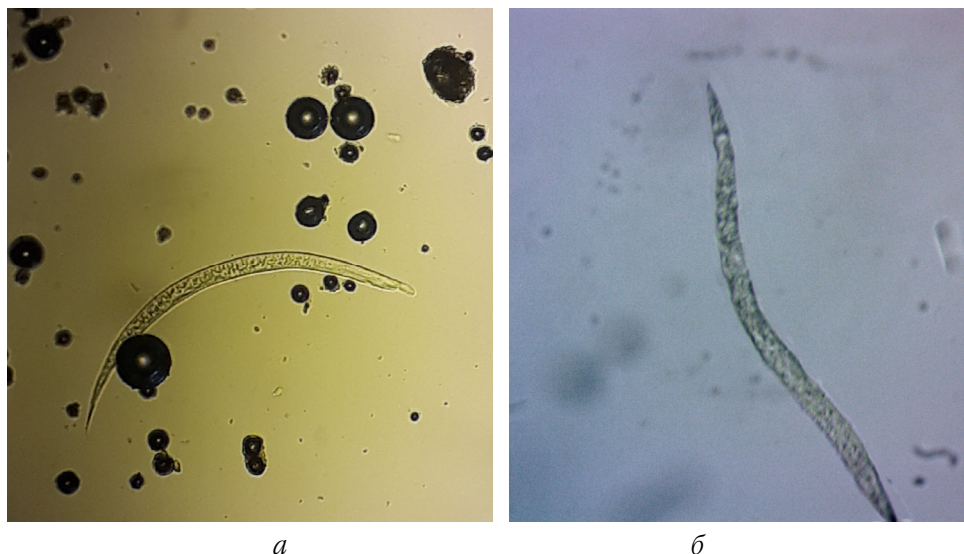


Рис. 1. Личинка *Strongyloides stercoralis*, обнаруженная в пробах почвы, увеличение $\times 40$ (а), увеличение $\times 90$ (б), фото Р.С. Аракельян

В точке, расположенной рядом с учебным корпусом 4, пробы почвы отбирались непосредственно у деревьев, высаженных вдоль центральной дорожки (четыре пробы), и рядом с учебным корпусом (одна). Результат исследования в данном случае такой же, как и в предыдущих случаях, – были обнаружены оплодотворенные яйца *Askaris lumbricoides*.

Также пробы почвы были отобраны рядом с учебным корпусом 7: почва отбиралась непосредственно там, где высажен газон (пять проб), – результат исследования в данном случае отрицательный.

Астраханский государственный университет является крупнейшим образовательным центром Астраханского региона. Ежегодно вуз выпускает сотни высококвалифицированных специалистов, которые успешно работают не только в России, но и за рубежом. Выпускники АГУ занимают достойное место в организациях экономической, политической, научной и других сфер деятельности.

Кроме территории АГУ, нами были отобраны пять проб почвы с территории Астраханского государственного университета: непосредственно перед входом в главное здание университета (четыре пробы) и перед входом в студенческое общежитие АГУ. Результат исследования почвы в данном случае был следующим: в трех пробах почвы, отобранной непосредственно около входа в главный корпус, были обнаружены неоплодотворенные яйца *Askaris lumbricoides*. В остальных двух пробах, отобранных перед входом в студенческое общежитие, – оплодотворенные яйца *Askaris lumbricoides*.

Астраханский государственный архитектурно-строительный университет является инновационным учебно-научно-производственным комплексом, обладающим большими техническими возможностями. АГАСУ сформирован как современный учебный и научно-инновационный центр, обеспечивающий потребности области, а также соседних регионов в высококвалифицированных кадрах.

Кроме АГТУ и АГУ, было отобрано еще пять проб с территории Астраханского государственного архитектурно-строительного университета, который, в отличие от предыдущих вузов, практически не имеет не то что своего парка, но и какой-либо открытой территории. В данном случае пробы почвы были отобраны непосредственно перед входом в здание университета. Результат исследования в данном случае – отрицательный.

В результате проведенных микробиологических исследований (см. рис. 1) в одной пробе, отобранной на территории АГАСУ, ОМЧ составило $2,69 \cdot 10^6$ КОЕ/г, что соответствует показателям нормативов слабозагрязненной почвы (по СанПиН 2.1.7.1287-03) [12]. При исследовании почвы на БГКП не было выявлено роста каких-либо бактерий. При исследовании пробы на наличие энтерококков выявлены грамположительные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии данных микроорганизмов. В ходе исследования на бактерии рода *Salmonella* и *Shigella* выявлены грамположи-

тельные неспорообразующие палочки, что говорит об отсутствии данных патогенных бактерий. Роста каких-либо бактерий при выявлении *Clostridium perfringens* обнаружено не было (рис. 2).

Во второй пробе, отобранной на территории АГТУ, корпус 2, ОМЧ составило $2,42 \cdot 10^6$ КОЕ/г, что соответствует показателям нормативов слабозагрязненной почвы. При исследовании почвы на БГКП выявлены грамположительные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии в данной почве кишечных палочек. При исследовании пробы на наличие энтерококков выявлены грамположительные неспорообразующие палочки, что подтверждает отсутствие данных микроорганизмов. В ходе исследования на бактерии рода *Salmonella* и *Shigella* выявлены грамположительные неспорообразующие палочки, что говорит об отсутствии данных патогенных бактерий. Роста каких-либо бактерий при выявлении *Clostridium perfringens* обнаружено не было.

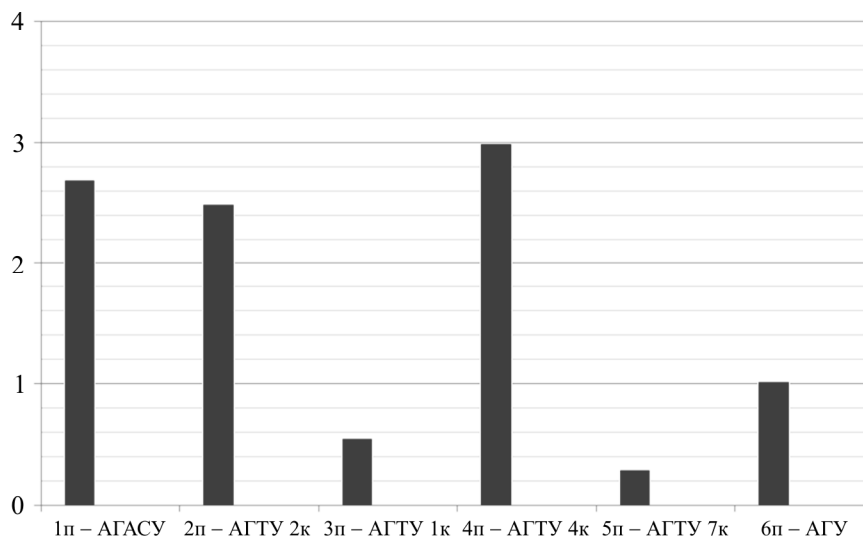


Рис. 2. Показатели ОМЧ в исследуемых пробах почвы

В третьей пробе, отобранной на территории АГТУ, корпус 1, ОМЧ составило $0,55 \cdot 10^6$ КОЕ/г, что соответствует показателям нормативов слабозагрязненной почвы. При исследовании почвы на БГКП не было выявлено роста каких-либо бактерий. При исследовании пробы на наличие энтерококков зафиксированы грамположительные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии данных микроорганизмов. В ходе исследования на бактерий рода *Salmonella* и *Shigella* обнаружены грамположительные неспорообразующие крупные и мелкие палочки, что говорит об отсутствии данных патогенных бактерий. При выявлении бактерий *Clostridium perfringens* зафиксированы мелкие неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии данных микроорганизмов в почве.

В четвертой пробе, отобранной на территории АГТУ, корпус 4, ОМЧ составило $2,99 \cdot 10^6$ КОЕ/г, что соответствует показателям нормативов слабозагрязненной почвы. При исследовании почвы на БГКП выявлены грамположительные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии в данной почве кишечных палочек. При исследовании пробы на наличие энтерококков обнаружены грамположительные неспорообразующие палочки, что говорит об отсутствии данных микроорганизмов. В ходе исследования на бактерий рода *Salmonella* и *Shigella* зафиксированы грамположительные неспорообразующие крупные и мелкие палочки, что говорит об отсутствии данных патогенных бактерий. При выявлении бактерий *Clostridium perfringens* были обнаружены крупные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии данных микроорганизмов в почве.

В пятой пробе, отобранной на территории АГТУ, корпус 7, ОМЧ составило $0,29 \cdot 10^6$ КОЕ/г, что соответствует показателям нормативов

слабозагрязненной почвы. При исследовании почвы на БГКП не было выявлено роста каких-либо бактерий. При исследовании пробы на наличие энтерококков обнаружены грамположительные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии данных микроорганизмов. В ходе исследования на бактерий рода *Salmonella* и *Shigella* выявлены грамположительные неспорообразующие крупные и мелкие палочки, что говорит об отсутствии данных патогенных бактерий. Роста каких-либо бактерий при выявлении *Clostridium perfringens* обнаружено не было.

В шестой пробе, отобранной на территории АГТУ, ОМЧ составило $1,02 \cdot 10^6$ КОЕ/г, что соответствует показателям нормативов слабозагрязненной почвы. При исследовании почвы на БГКП были выявлены грамположительные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии в данной почве кишечных палочек. При исследовании пробы на наличие энтерококков обнаружены грамположительные неспорообразующие палочки, что свидетельствует об отсутствии данных микроорганизмов. В ходе исследования на бактерий рода *Salmonella* и *Shigella* выявлены грамположительные неспорообразующие крупные и мелкие палочки, что говорит об отсутствии данных патогенных бактерий. При выявлении бактерий *Clostridium perfringens* были обнаружены крупные неспорообразующие палочки и мелкие спорообразующие палочки со порой в центре клетки, что свидетельствует об отсутствии данных микроорганизмов в почве.

Выводы

1. Санитарно-паразитологическое состояние почвы парков высших учебных заведений г. Астрахани остается весьма напря-

женным, о чем свидетельствуют положительные находки геогельминтозов.

2. При оценке степени эпидемической опасности почвы были выявлены два яйца нематод (во второй и четвертой пробе) и один взрослый организм червя стронгилоиды (в пятой пробе), что соответствует показателям умеренно опасной почвы согласно СанПиН 2.1.7.1287-03.

3. Наличие живых личинок стронгилид в исследованных пробах свидетельствует о загрязнении почвы фекалиями инвазированных животных.

4. Наличие яиц аскарид в исследованных пробах говорит о загрязнении почвы сточными водами либо фекалиями инвазированных детей, гуляющих и отдыхающих на данных территориях.

5. Общее микробное число в среднем дало показатели на оценку отобранных проб соответствующие данным слабозагрязненной почвы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Бедлинская Н.Р. Роль дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы в развитии гемокоагуляционных нарушений при некоторых инфекционных заболеваниях. Астраханский медицинский журнал. 2017; 12 (2): 15–22.
2. Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Бедлинская Н.Р. Современные аспекты состояния гемостаза при Лихорадке Западного Нила. Пест-Менеджмент 2017; 3 (103): 11–16.
3. Мирекина Е.В., Лазарева Е.Н., Хок М.М., Бедлинская Н.Р., Аракельян А.С., Бабаева М.А., Сирадегян С.Э., Саидов Р.Т., Кобченко Н.В. Влияние окислительного стресса на функциональную активность тромбоцитов у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013; 3: 149–150.
4. Бедлинская Н.Р., Аракельян Р.С., Карпенко С.Ф., Иванова Е.С., Мартынова О.В., Имамутдинова Н.Ф., Донскова А.Ю., Калашникова Т.Д., Соколова Я.О., Кузьмичев Б.Ю., Мельникова К.Ю. Санитарно-паразитологическое состояние объектов окружающей среды Астраханской области. Пест-Менеджмент 2016; 3 (99): 5–8.
5. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Красков А.В. Возрастные аспекты клинических проявлений коксидиоза в зависимости от проводимого лечения. Астраханский медицинский журнал 2013; 8–4: 74–75.
6. Кузнецова Т.Н., Сысоева Н.Ю. Санитарно-паразитологический контроль почвы. Наука и технологии в современном обществе 2015; 1 (2): 3–5.
7. Волошина Н.А., Стец Г.В. Паразитарная система города: проблемы и решения. Актуальная биотехнология 2014; 3 (10): 12–16.
8. Тэн А.Э., Сысоева Н.Ю., Панова О.А. Санитарно-паразитологическое исследование почвы территории города Москвы. Сельскохозяйственные науки и агропромышленный комплекс на рубеже веков: сборник материалов XIX Международной научно-практической конференции. Под общ. ред. С.С. Чернова. М. 2017; 141–147.
9. Бузинов Р.В., Парфенова Е.П., Гудков А.Б., Унгурану Т.Н., Гордиенко Т.А. Оценка эпидемической опасности почвы на территории Архангельской области. Экология человека. 2012; 4: 3–10.
10. МУК 4.2.2661-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований. М. 2010.

11. Методы микробиологического контроля почвы: методические рекомендации. М. 2014.

12. 2.1.7.1287-03. Санитарно-эпидемиологические требования к качеству почвы. Утвержденные Главным государственным санитарным врачом РФ 16.04.2003 г. М. 2003.

REFERENCES

1. *Bedlinskaya N.R., Arakelyan R.S., Karpenko S.F., Ivanova E.S., Martynova O.V., Imamutdinova N.F., Donskova A.Yu., Kalashnikova T.D., Sokolova Ya.O., Kuzmichev B.Yu., Melnikova K.Yu.* Sanitary-parasitological state of environmental objects of the Astrakhan region. *Pest Management* 2016; 3 (99): 5–8 (in Russian).

2. *Buzinov R.V., Parfenova E.P., Gudkov A.B., Unguryanu T.N., Gordienko T.A.* Assessment of the epidemiological hazard of the soil in the Arkhangelsk region. *Human Ecology* 2012; 4: 3–10 (in Russian).

3. *Voloshina N.A., Stets G.V.* The parasitic system of the city: problems and solutions. *Actual biotechnology* 2014; 3 (10): 12–16 (in Russian).

4. *Karpenko S.F., Galimzyanov H.M., Kasimova N.B., Kraskov A.V.* Age-related aspects of clinical manifestations of coxyellosis depending on the treatment performed. *Astrakhan medical journal* 2013; 8 (4): 74–75 (in Russian).

5. *Kuznetsova T.N., Sysoeva N.Yu.* Sanitary-parasitological control of soil. *Science and technology in modern society* 2015; 1 (2): 3–5 (in Russian).

6. Methods of soil microbiological control: guidelines. Moscow, 2014 (in Russian).

7. MUC 4.2.2661-10. Control Methods. Biological and microbiological factors. Methods

of sanitary-parasitological research. Moscow 2010 (in Russian).

8. *Mirekina E.V., Galimzyanov H.M., Bedlinskaya N.R.* The role of an imbalance of the oxidant-antioxidant system in the development of hemocoagulation disorders in certain infectious diseases. *Astrakhan medical journal* 2017; 12 (2): 15–22 (in Russian).

9. *Merekina E.V., Galimzyanov H.M., Belinskaya N.R.* Modern aspects of hemostasis state in the West Nile. *Pest Management* 2017; 3 (103): 11–16 (in Russian).

10. *Mirekina E.V., Lazareva E.N., Khok M.M., Bedlinskaya N.R., Arakelyan A.S., Babayeva M.A., siradegyan S.E., Saidov R.T., Kobchenko N.V.* Influence of oxidative stress on platelet functional activity in patients with Congo-Crimean hemorrhagic fever. *International journal of applied and fundamental research* 2013; 3: 149–150 (in Russian).

11. SanPiN 2.1.7.1287-03. Sanitary and epidemiological requirements for soil quality. Approved by the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation on 16.04.2003 (in Russian).

12. *Ten A.E., Sysoeva N.Yu., Panova O.A.* Sanitary-parasitological study of the soil of the territory of the city of Moscow. Agricultural sciences and the agro-industrial complex at the turn of the century: collection of materials of the XIX International Scientific and Practical Conference. Edited by S.S. Chernov. Moscow 2017; 141–147 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 25.03.2021

УДК 614.3

DOI: 10.17816/pmj38418-24

ЧАСТОТА ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА И ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗ-ТИРЕОИДНОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ АРКТИКИ

**С.А. Евсеева¹, Т.Е. Бурцева^{1,2*}, Т.М. Климова^{1,2}, Н.А. Данилов²,
В.Г. Часнык³, Н.И. Дуглас²**

¹Якутский научный центр комплексных медицинских проблем,

²Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, г. Якутск,

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

FREQUENCY OF ENDEMIC GOITER AND INDICATORS OF PITUITARY-THYROID PROFILE IN ARCTIC CHILDREN

**S.A. Evseeva¹, T.E. Burtseva^{1,2*}, T.M. Klimova^{1,2}, N.A. Danilov²,
V.G. Chasnyk³, N.I. Douglas²**

¹Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems,

²North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, Yakutsk,

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

Цель. Анализ частоты эндемического зоба и показателей гипотиреоидного профиля у детей в возрасте 10–18 лет, проживающих в арктических районах Якутии.

Материалы и методы. Исследование проводилось среди детей и подростков арктических районов Якутии (Булунский, Анабарский, Аллаиховский, Нижнеколымский, Верхнеколымский районы) в ходе выездных медицинских экспедиций в 2018–2020 гг. Всего обследовано 392 ребенка в возрасте 10–18 лет.

Результаты. У 30 % обследованных наблюдалось увеличение щитовидной железы, которое сопровождалось повышенными уровнями свободного тироксина. У 3 % детей выявлено повышение уровня тиротропного гормона на фоне сниженных либо нормальных уровней свободного тироксина.

Выводы. По распространенности случаев эндемического зоба арктические районы Якутии являются районами тяжелой зобной эндемии. Полученные результаты обосновывают необходимость проведе-

© Евсеева С.А., Бурцева Т.Е., Климова Т.М., Данилов Н.А., Часнык В.Г., Дуглас Н.И., 2021

тел. +7 914 294 32 44

e-mail: bourtsevat@yandex.ru

[Евсеева С.А. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; Бурцева Т.Е. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и детской хирургии, заведующая лабораторией; Климова Т.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, старший научный сотрудник; Данилов Н.А. – аспирант; Часнык В.Г. – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии; Дуглас Н.И. – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии].

© Evseeva S.A., Burtseva T.E., Klimova T.M., Danilov N.A., Chasnyk V.G., Douglas N.I., 2021.

tel. +7 914 294 32 44

e-mail: bourtsevat@yandex.ru

[Evseeva S.A. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher; Burtseva T.E. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery; Klimova T.M. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology; Danilov N.A. – postgraduate student; Chasnyk V.G. – MD, PhD, Head of Department of Hospital Pediatrics; Douglas N.I. – MD, PhD, Head of Department of Obstetrics and Gynecology].

ния дополнительных научных исследований для оценки степени йодной обеспеченности (по концентрации йода в моче) в разных группах населения и реализации стратегии массовых профилактических мероприятий.

Ключевые слова. Эндемический зоб, гормоны, гипофиз, щитовидная железа, тиреоидный профиль, дети, Якутия, Арктика.

Objective. Analysis of the frequency of endemic goiter and indicators of the pituitary-thyroid profile in children aged 10-18 years living in the Arctic regions of Yakutia.

Materials and methods. The study was conducted among children and adolescents of the Arctic regions of Yakutia (Bulunsky, Anabarsky, Allaikhovsky, Nizhnekolymsky, Verkhnekolymsky district) during field medical expeditions in 2018–2020. A total of 392 children aged 10–18 years were examined.

Results. In 30 % of the examined children, an increase in the thyroid gland was observed, which was accompanied by elevated levels of free thyroxine. In 3 % of children, an increase in the level of thyroid-stimulating hormone was detected against the background of reduced or normal levels of free thyroxine.

Conclusions. As for the prevalence of cases of endemic goiter, the Arctic regions of Yakutia are the areas of severe goiter endemia. The results obtained justify the need for additional scientific studies to assess the degree of iodine availability (by the concentration of iodine in the urine) in different population groups and real implementation of the strategy of mass preventive measures.

Keywords. Endemic goiter, hormones, pituitary gland, thyroid gland, thyroid profile, children, Yakutia, Arctic.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность йододефицитных заболеваний продолжает оставаться важной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Дефицит йода сопряжен с целым спектром неблагоприятных эффектов, включая интеллектуальные и физические отклонения, нарушение функции щитовидной железы и зоб. Особенно уязвимыми являются беременные женщины и дети. В связи с глобальным влиянием последствий дефицита йода на общее состояние здоровья населения он рассматривается как фактор, препятствующий социально-экономическому развитию стран. Невзирая на усилия по борьбе с его дефицитом около 30 % населения мира по-прежнему подвержено риску развития йододефицитных заболеваний. Причем проблема не ограничивается только развивающимися странами, дефицит йода наблюдается и в высокоразвитых странах [1–3]. В Российской Федерации практически на всей терри-

тории отмечен природный дефицит йода [4]. Регионы Дальнего Востока и Крайнего Севера традиционно считаются йододефицитными [5]. В то же время необходимо учитывать влияние специфических факторов Севера, которые вызывают функциональное напряжение гипофизарно-тиреоидной системы и способствуют развитию тиреоидной патологии [6–8].

В связи с необходимостью оценки эпидемиологической ситуации в рамках выездных медицинских экспедиций с участием детских эндокринологов проведен анализ частоты эндемического зоба и состояния гипофиз-тиреоидного профиля у детей арктических районов Республики Саха (Якутия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились среди детей и подростков арктических районов Якутии (Булунский, Анабарский, Аллаиховский, Нижнеко-

лымский, Верхнеколымский районы) в ходе выездных медицинских экспедиций в 2018–2020 гг. Всего обследовано 392 ребенка в возрасте 10–18 лет. Программа исследования включала осмотр врачом-эндокринологом и забор венозной крови для лабораторных исследований. При пальпаторном определении размеров щитовидной железы использовали рекомендации ВОЗ (1994). Содержание тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (св.Т₄), антител к тиреоидной пероксидазе (антитела к ТПО) определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови. Референсные значения лаборатории составили: св.Т₄ в 5–14 лет – 8–17 пмоль/л, старше 14 лет – 9–22 пмоль/л; ТТГ в 7–11 лет – 0,6–4,84 мМЕ/мл, 12–18 лет – 0,51–4,3 мМЕ/мл, антитела к ТПО – 0–30 МЕ/мл. Лабораторные исследования проведены на базе клинко-диагностической лаборатории Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (г. Якутск, протокол № 4 от 1 марта 2018 г.).

Статистические расчеты выполнены с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 17 (IBM®, США). При сравнении групп использовали критерии Манна – Уитни, Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня значимости при проверке статистических гипотез принималось равным 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение показателей гипофиз-тиреоидного профиля представлено в табл. 1. Не установлено статистически значимых различий у детей в уровне ТТГ, свободного Т₄, антител к ТПО в зависимости от возраста.

Анализ также не выявил зависимости изучаемых показателей от половой принадлежности обследованных ($p > 0,05$).

Распределение обследованных по уровню ТТГ в соответствии с лабораторной нормой показателя для данного возраста представлено в табл. 2. Не выявлено статистически значимых различий в частоте повышенного уровня ТТГ в зависимости от возраста и пола обследованных ($p > 0,05$). В среднем у 5,7 % мальчиков и 3,2 % девочек уровни ТТГ превышали лабораторную норму. В 3 случаях из 17 повышение уровня ТТГ сопровождалось снижением уровня св.Т₄, в 9 случаях – нормальным содержанием св.Т₄. Таким образом, у 3 % обследованных детей не исключается субклинический или манифестный гипотиреоз.

Аналогичный анализ распределения обследованных по уровню свободного Т₄ показал, что у детей в возрасте 10–14 лет чаще, чем у 15–18-летних, наблюдались повышенные уровни свободного Т₄ (табл. 3). При этом частота отклонений от лабораторной нормы не зависела от пола ребенка ($p > 0,05$). В среднем 8,6 % обследованных детей имели повышенные уровни св.Т₄, а 3,8 % – сниженные. Повышенные уровни антител к ТПО были выявлены только у 2 девочек.

Из 392 детей у 131 (33,4 %) при осмотре были выявлены признаки патологии щитовидной железы. Из них в 129 случаях был выставлен диагноз эутиреоидного увеличения щитовидной железы 1–2-й степени, в 2 случаях – подозрение на гипотиреоз. Частота этих нарушений была выше у девочек (40,4 против 24,7 % у мальчиков, $p = 0,001$). Если рассматривать частоту случаев увеличения щитовидной железы, то такое состояние было установлено у 22,6 % мальчиков и 36,6 % девочек ($p = 0,002$). У подростков

Таблица 1

**Распределение показателей ТТГ, св.Т₄ и антител к ТПО у детей
арктических районов Якутии в зависимости от возраста и пола***

Показатель	10–14 лет	15–18 лет	<i>p</i>
<i>Мальчики, n = 174</i>			
<i>n</i>	105	69	
ТТГ, мМЕ/мл	1,9 (1,4–2,9)	1,9 (1,3–2,7)	0,496
Т ₄ свободный, пмоль/л	13,3 (10,3–15,8)	13,6 (11,2–14,9)	0,962
Антитела к ТПО	0,6 (0–3,2)	0,5 (0–4,0)	0,903
<i>Девочки, n = 218</i>			
<i>n</i>	124	94	
ТТГ, мМЕ/мл	1,9 (1,2–2,7)	1,6 (1,1–2,3)	0,076
Т ₄ свободный, пмоль/л	13,5 (10,8–16,4)	14,1 (11,3–15,9)	0,137
Антитела к ТПО	0,6 (0–3,3)	0,3 (0–1,7)	0,769

Примечание: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха в формате ME (Q_1 ; Q_3); *p* – достигнутый уровень значимости при сравнении возрастных групп (критерий Манна – Уитни).

Таблица 2

**Распределение обследованных детей по уровню ТТГ
в соответствие с лабораторной нормой, абс. (%)**

Возраст, лет	Выше нормы	Норма	Ниже нормы	p^*
Мальчики				
10–14	6 (5,7)	98 (93,3)	1 (1,0)	0,627
15–18	4 (5,8)	63 (91,3)	2 (2,9)	
10–18	10 (5,7)	161 (92,5)	3 (1,7)	
Девочки				
10–14	4 (3,2)	117 (94,4)	3 (2,4)	0,529
15–18	3 (3,2)	86 (91,5)	5 (5,3)	
10–18	7 (3,2)	203 (93,1)	8 (3,7)	

Примечание: * – *p* – достигнутый уровень значимости при сравнении возрастных групп (критерий Пирсона χ^2).

Таблица 3

**Распределение обследованных детей по уровню свободного Т₄
в соответствии с лабораторной нормой, абс. (%)**

Возраст, лет	Выше нормы	Норма	Ниже нормы	p^*
Мальчики				
10–14	15 (14,3)	87 (82,9)	3 (2,9)	0,004
15–18	0	66 (95,7)	3 (4,3)	
10–18	15 (8,6)	153 (87,9)	6 (3,4)	
Девочки				
10–14	18 (14,5)	103 (83,1)	3 (2,4)	0,001
15–18	1 (1,1)	87 (92,6)	6 (6,4)	
10–18	19 (8,7)	190 (87,2)	9 (4,1)	

Примечание: * – *p* – достигнутый уровень значимости при сравнении возрастных групп (критерий Пирсона χ^2).

**Уровни ТТГ, свободного T_4 , антител к ТПО у детей
арктических районов Якутии при увеличении щитовидной железы***

Показатель	Увеличение щитовидной железы				
	<i>n</i>	нет	<i>n</i>	есть	<i>p</i>
Мальчики, абс. (%)					
ТТГ, мМЕ/мл	130	1,9 (1,3–2,7)	43	2,1 (1,3–3,4)	0,201
T ₄ свободный, пмоль/л		12,9 (10,1–14,9)		14,9 (12,4–16,3)	0,003
Антитела к ТПО		0,4 (0–2,8)		1,7 (0–5,1)	0,166
Девочки, абс. (%)					
ТТГ, мМЕ/мл	131	1,8 (1,2–2,7)	86	1,8 (1,2–2,5)	0,650
T ₄ свободный, пмоль/л		12,8 (10,6–15,7)		14,7 (11,3–16,7)	0,010
Антитела к ТПО		0,2 (0–2,2)		0,8 (0–2,8)	0,163

Примечание: * – данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха в формате $ME (Q_1; Q_3)$; *p* – достигнутый уровень значимости при сравнении групп (критерий Манна – Уитни).

15–18 лет частота обнаружения гиперплазии щитовидной железы была несколько выше, чем в группе детей 10–14 лет, но различия не достигали уровня статистически значимых (29,4 и 21,9 % соответственно среди мальчиков, $p = 0,264$; 43,0 и 37,1 % среди девочек, $p = 0,378$). По данным Н.М. Платоновой распространенность зоба у детей в Российской Федерации варьировалась в зависимости от региона от 4,7 до 37,9 % (в 2003–2010 гг.) [8]. Таким образом, обследованная нами группа детей относится к популяции с высокой распространенностью эндемического зоба.

При сравнении лабораторных показателей установлено, что у детей с увеличением щитовидной железы уровни свободного T_4 были статистически значимо выше, чем у их сверстников с нормальными размерами щитовидной железы. Выявленные различия сохранялись и при делении детей по полу (табл. 4). Это свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов для нормализации функциональной активности щитовидной железы. При отсутствии коррекции дефицита йода и других струмогенных фак-

торов возможно развитие гипотиреоза, оказывающего негативное влияние на показатели физического, интеллектуального и полового развития детей.

Выводы

При клиническом обследовании у 37 % девочек и 23 % мальчиков, проживающих в арктических районах Якутии, выявлено увеличение щитовидной железы, которое сопровождалось повышенными уровнями св. T_4 . У 3 % обследованных детей наблюдалось повышение уровня ТТГ на фоне сниженных либо нормальных уровней св. T_4 .

Таким образом, арктические районы Якутии остаются зоной зобной эндемии. Специфические климатические условия региона (эндемичность территории по йоду, фотопериодизм, холодовой стресс, дисбаланс микроэлементов и витаминов и др.) способствуют функциональному напряжению щитовидной железы. В этих условиях адекватное потребление йода в популяции очень важно в отношении качества ее здоровья. В рамках стратегии мероприятий массо-

вой профилактики местным администрациям рекомендуется взять под контроль поставку йодированной соли, информировать население о необходимости его употребления. Для оптимизации программ групповой профилактики необходимо определить степень йодной обеспеченности (по концентрации йода в моче) в разных группах населения в соответствии с рекомендациями ЮНИСЕФ [9].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Vanderpump M.P.* Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med* 2017; 108 (2): 116–123.
2. *Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S.* Iodine-deficiency disorders. *Lancet* (London, England) 2008; 372 (9645): 1251–1262.
3. *Li M., Eastman C.J.* The changing epidemiology of iodine deficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8 (7): 434–440.
4. *Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д.* Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15 (2): 73–82.
5. *Шарапова О.В., Дедов И.И., Корсунский А.А., Петеркова В.А., Иванов С.А., Щеплягина Л.А., Касаткина Э.П., Балева Л.С., Шилин Д.Е., Яковлева И.Н.* Йододефицитные заболевания у детей в Российской Федерации. Вопросы современной педиатрии 2004; 3 (3): 8–14.
6. *Гудков А.Б., Попова О.Н., Лукманова Н.Б.* Эколого-физиологическая характеристика климатических факторов Севера. Обзор литературы. Экология человека. 2012; 1: 12–17.
7. *Горбачев А.Л.* Структурно-функциональные особенности тиреоидной системы

человека и его микроэлементный статус в условиях Северо-Востока России: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Архангельск 2002; 42.

8. *Платонова Н.М.* Йодный дефицит: современное состояние проблемы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2015; 11, 1: 12–21.

9. ЮНИСЕФ. Глобальная сеть по йоду. Рекомендации по мониторингу программ йодирования соли и оценке статуса йодной обеспеченности населения (русскоязычная версия). Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2018; 14 (2): 100–112.

REFERENCES

1. *Vanderpump M.P.* Epidemiology of iodine deficiency. *Minerva Med* 2017; 108 (2): 116–123.
2. *Zimmermann M.B., Jooste P.L., Pandav C.S.* Iodine-deficiency disorders. *Lancet* (London, England) 2008; 372 (9645): 1251–1262.
3. *Li M., Eastman C.J.* The changing epidemiology of iodine deficiency. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8 (7): 434–440.
4. *Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D.* Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireoidologija* 2019; 15 (2): 73–82 (in Russian).
5. *Sharapova O.V., Dedov I.I., Korsunskiy A.A., Peterkova V.A., Ivanov S.A., Shcheplyagina L.A., Kasatkina E.P., Baleva L.S., Shilin D.E., Yakovleva I.N.* Iodine Deficiency Disorders in Children in the Russian Federation. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2004; 3 (3): 8–14 (in Russian).
6. *Gudkov A.B., Popova O.N., Lukmanova N.B.* Ecological-physiological characteristic of northern climatic factors literature review. *Ekologiya cheloveka* 2012; 1: 12–17 (in Russian).

7. Gorbachev A.L. Structural and functional features of the human thyroid system and its trace element status in the North-East of Russia: avtoref. dis. ... doct. biol. nauk. Arkhangelsk 2002; 42 (in Russian).

8. Platonova N.M. Iodine deficiency: current status. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2015; 11 (1): 12–21 (in Russian).

9. UNICEF. IGN. Guidance on the monitoring of salt iodization programmes and determination of population iodine status: Russian language version. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* 2018; 14 (2): 100–112 (in Russian).

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы НИР ФГБНУ ЯНЦ КМП «Мониторинг состояния здоровья детей Республики Саха (Якутия)» (№ госрегистрации: 0120-128-07-98), базовой части госзадания Министерства науки и образования РФ (FSRG-2020-0016) и при финансовой поддержке гранта РФФИ (№ 18-05-60035_Арктика).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 30.03.2021

УДК 618.14-002.2:575.113

DOI: 10.17816/pmj38425-35

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В АНГИОГЕНЕЗЕ И В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ, ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ

*Е.Г. Кобаидзе**Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

STUDY OF GENES INVOLVED IN ANGIOGENESIS AND METABOLIC PROCESSES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS

*E.G. Kobaidze**E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

Цель. Изучали полиморфизмы генов, участвующих в ангиогенезе, в обменных процессах; оценивали уровень лимфоцитов у больных хроническим эндометритом и практически здоровых женщин репродуктивного периода.

Материалы и методы. Обследовано 86 пациенток. Для исследования в качестве праймеров использовали участки ДНК генов eNOS 1799983 (Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358(Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C), выполнена оценка лимфоцитов крови (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺).

Результаты. Получены статистически значимые различия по гинекологической и хронической соматической патологии у пациенток с хроническим эндометритом, они чаще, чем практический здоровые женщины, имели полиморфизм генов ApoE rs429358, eNOS1799983, PPARA(G2528C); больные хроническим эндометритом чаще имели дисрегуляцию иммунной системы в виде недостаточности клеточного эффекторного звена иммунитета и изменения гена PPARA, ApoE, eNOS. Обращало на себя внимание, что при полученных связях полиморфных генов и клинических проявлений у больных с хроническим эндометритом, в частности при неразвивающейся беременности в анамнезе, чаще выявлялся полиморфизм гена ApoE, при аномальных маточных кровотечениях – полиморфизм PPARA, при хронической воспалительной патологии жёлчного пузыря – полиморфизм гена MTHFR.

Выводы. Установлено преобладание полиморфизма генов eNOS 1799983(Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358(Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) у больных хроническим воспалением

© Кобаидзе Е.Г., 2021
тел.: +79127837077
e-mail: eka7i@yahoo.com

[Кобаидзе Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1].

© Kobaidze E.G., 2021
tel. +79127837077;
e-mail: eka7i@yahoo.com

[Kobaidze E.G. – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology № 1].

эндометрия по сравнению с практически здоровыми участницами исследования. Выявлены недостаточность клеточного эффекторного звена иммунитета у преобладающей части пациенток с хроническим эндометритом и ассоциация с аллелью С генотипа G/C и C/C гена PPARA 4253778, с аллелью С генотипа G/C и C/C гена ApoE42935, с аллелью С генотипа G/C и C/C гена eNOS 1799983 и генотипа G/C гена MTHFR (C677T, A1298C).

Ключевые слова. Хронический эндометрит, полиморфизм генов, лимфоциты.

Objective. To study the polymorphisms of the genes involved in angiogenesis and in metabolic processes, to assess the level of lymphocytes in patients with chronic endometritis and practically healthy women of reproductive period.

Materials and methods. 86 patients were examined; DNA regions of the genes eNOS 1799983 (Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358 (Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) were used as primers; blood lymphocytes (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺) were assessed.

Results. Statistically significant differences in gynecological and chronic somatic pathology were obtained in patients with chronic endometritis; they more often than practically healthy women had polymorphisms of the genes ApoE rs429358, eNOS1799983, PPARA (G2528C); patients with chronic endometritis more often had dysregulation of the immune system in the form of insufficiency of the cellular effector link of immunity and changes in the PPARA, ApoE, eNOS gene. Attention was drawn to the obtained relationships of polymorphic genes and clinical manifestations in patients with chronic endometritis, in particular, with a history of non-developing pregnancy in anamnesis, there was more often detected polymorphism of the ApoE gene, with abnormal uterine bleeding – polymorphism of PPARA, with chronic inflammatory pathology of the gallbladder – polymorphism of the MTHFR gene.

Conclusions. The prevalence of polymorphism of the genes eNOS 1799983 (Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358 (Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) was obtained in patients with chronic endometrial inflammation compared with practically healthy participants in the study. Insufficiency of the cellular effector link of immunity was revealed in the majority of patients with ChE and an association with allele C genotypes G/C and C/C of PPARA 4253778 gene, with allele C genotypes G/C and C/C of ApoE42935 gene, with allele C genotypes G/C and C/C of eNOS 1799983 gene and G/C genotype of MTHFR gene (C677T, A1298C).

Keywords. Chronic endometritis, gene polymorphism, lymphocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня в разных направлениях медицины активно обсуждается рост заболеваний с хроническим течением. Здоровье детей пациенток с наличием эндогенных очагов воспалительной патологии органов репродуктивной системы вызывает много споров у врачей (гинекологов, педиатров, терапевтов). В связи с этим заслуживают внимание вопросы предгравидарной подготовки, в том числе больных хроническим эндометритом (ХЭ) [1, 2].

Хронический неспецифический эндометрит относится к болезням множествен-

ной этиологии; дискуссионны, активно изучаются патогенетические механизмы этого заболевания, роль персистирующей бактериально-вирусной инфекции, процесс аберрантности локального микроокружения эндометрия, несостоятельность иммунных процессов, роль генов в патогенезе болезни и т.д. Имеются точки зрения, что продолжающаяся антигенная стимуляция иммунной системы (может быть, и собственной микробиотой), экспрессия ряда провоспалительных факторов (клеточного и гуморального звена), изменение активности макрофагов, иммуноглобулинов и иммунных комплексов,

длительно циркулирующих в организме, дисбаланс цитокинов, изменение ряда генов и т.д. поддерживают хроническое воспаление в матке [1–4].

Исследований по проблеме ХЭ как в России, так и за рубежом много. В свете разнотипного анализа данного заболевания вызывает интерес роль генных полиморфизмов у таких больных. Здоровье в большей части ассоциировано с функциональной полноценностью и слаженным действием разных систем организма (иммунной, гормональной и т.д.). Геном человека содержит много полиморфных нуклеотидов, экспрессия кодируемого белка проявляется в зависимости от варианта изменения последовательности SNPs (single nucleotide polymorphism), и нет в популяции людей, абсолютно совпадающих фенотипически и генотипически, поэтому представляется актуальным исследование генов у пациенток с такой трудно поддающейся лечению патологией в гинекологии, как ХЭ [5, 6]. Изменение одного гена вряд ли оказывает значимое патологическое влияние на формирование и течение ХЭ как болезни, конечный эффект, скорее всего, зависит от взаимодействия группы генов и их влияния на патогенез в целом.

Научных исследований, касающихся влияния оксида азота на патогенез акушерско-гинекологических осложнений, немного, изучается роль гена eNOS при репродуктивных нарушениях: в частности, у больных с выкидышами в анамнезе определяли полиморфизм гена eNO и VEGF [7–9]. Исследовался ген аполипопротеина Е (ApoE) в аспекте нарушения обмена липидов у больных, захвата холестерина и в процессах стероидогенеза с позиции нарушения антиоксидантной активности в клетке и метаболизма клеточной мембраны, полиморфизм генов

eNOS, ApoE, MTHFR у больных с репродуктивными нарушениями [10–13]. Вызывает интерес роль ApoE при воспалительных процессах – его влияние на функцию циркулирующих макрофагов в очаге воспалительного процесса, на активность Th1 и цитокинов [13–15]. Был исследован полиморфизм гена PPARA у больных с нарушением фертильности, получены связи наличия аллели Pro72 у пациенток с привычной потерей беременности в анамнезе, однако в другой работе такая связь не была выявлена, что подчёркивает важность дальнейших исследований этого гена у пациенток с акушерско-гинекологической патологией [16, 17].

Резюмируя вышеизложенное, отметим, что исследование генов и их ассоциации у больных ХЭ актуально, полученные результаты дадут возможность расширить, может быть, под другим ракурсом рассмотреть некоторые части патогенетического механизма хронического эндометрита.

Цель работы – исследование лимфоцитов периферической крови и генов, участвующих в ангиогенезе, в метаболических процессах у больных хроническим эндометритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено ретро- и проспективно на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера МЗ РФ. Для сравнения были сформированы две группы: I группа ($n = 33$) – практически здоровые женщины, II группа ($n = 53$) – пациентки, имеющие морфологически верифицированный хронический эндометрит в анамнезе. Критериями включения из исследования были: возраст

младше 18 и старше 45 лет, сопутствующие патологии в анамнезе, требующие приема лекарственных препаратов на момент участия (для пациенток всех групп). Выполнено комплексное обследование всех участниц исследования. С применением метода иммуноцитохимии проведена оценка клеточного состава ряда лимфоцитов периферической крови, в частности CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺, CD95⁺. Генотип определяли с помощью метода аллельной дискриминации, различия гетерозиготного и гомозиготного вариантов выявляли по характеру реакций амплификации соответствующих праймеров. Материалом для исследования служил мазок со слизистой оболочки ротоглотки. Исследование полиморфизма четырех генов проведено с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени. В качестве праймеров использовали участки ДНК генов eNOS 1799983(Glu298Asp), ApoE rs429358(Cys130Arg), PPARA (G2528C), MTHFR (C677T,A1298C), выполнено определение процентного соотношения гомозиготных и гетерозиготных результатов. Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, все участники также подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистического анализа применялись пакеты прикладных программ Microsoft Excel (2010), StatSoft Statistica 6.0 (StatSoft, США), SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Количественные параметры по группам представлены в виде средних значений, медианы (*Me*) и процентильного интервала (25–75), для сравнения групп использовались непараметрические методы (тест Манна – Уитни), для анализа взаимосвязей между частотой признаков и межгрупповых различий

применяли критерий χ^2 , результаты представлены с 95%-ным доверительным интервалом ($Q \pm q$), рассчитывали отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) с доверительным интервалом (ДИ) 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, участвующих в исследовании. Средний возраст участниц соответствовал $30,9 \pm 2,1$ г. в I группе и $33,5 \pm 1,8$ г. – во II. Получены следующие особенности акушерско-гинекологического анамнеза в группах: выявлена высокая частота медицинских аборт у женщин как в I, так и во II группах – $24,24 \pm 15$ и $56,6 \pm 13,6$ % соответственно ($\chi^2 = 7,37$; $p = 0,007$; ОШ 4,07; ДИ 95 % 1,55; 10,6). Неудачные исходы беременности в виде неразвивающейся беременности имели место только у больных II группы – $24,5 \pm 11,8$ % случаев ($\chi^2 = 3,68$; $p = 0,05$); выкидыши зафиксированы у $15,15 \pm 12$ % пациенток с ХЭ и у $26,4 \pm 12,1$ % в I группе ($\chi^2 = 0,03$; $p = 0,33$; ОШ 2,01; ДИ 95 % 0,65; 6,23). Нарушение фертильности (как первичная, так вторичная форма бесплодия) выявлено только у $56,6 \pm 13,6$ % пациенток II группы – с ХЭ ($\chi^2 = 15,7$; $p = 0,001$); роды в I группе имели $33,33 \pm 16$ % женщин, во II – $37,8 \pm 13,4$ % ($\chi^2 = 0,86$; $p = 0,03$; ОШ 1,21; ДИ 95 % 0,49; 3,02). Дисплазия молочной железы обнаружена преимущественно у больных ХЭ ($\chi^2 = 2,83$; $p = 0,09$, ОР 3,59; ДИ 95 % 0,94; 13,6). Особенности гинекологического анамнеза представлены на рис. 1.

Анализ сопутствующей соматической патологии у пациенток, участвующих в исследовании, продемонстрировал значимые отличия в группе тех, кто имеет ХЭ, результаты представлены на рис. 2. При расчёте рисков развития статистически значимой

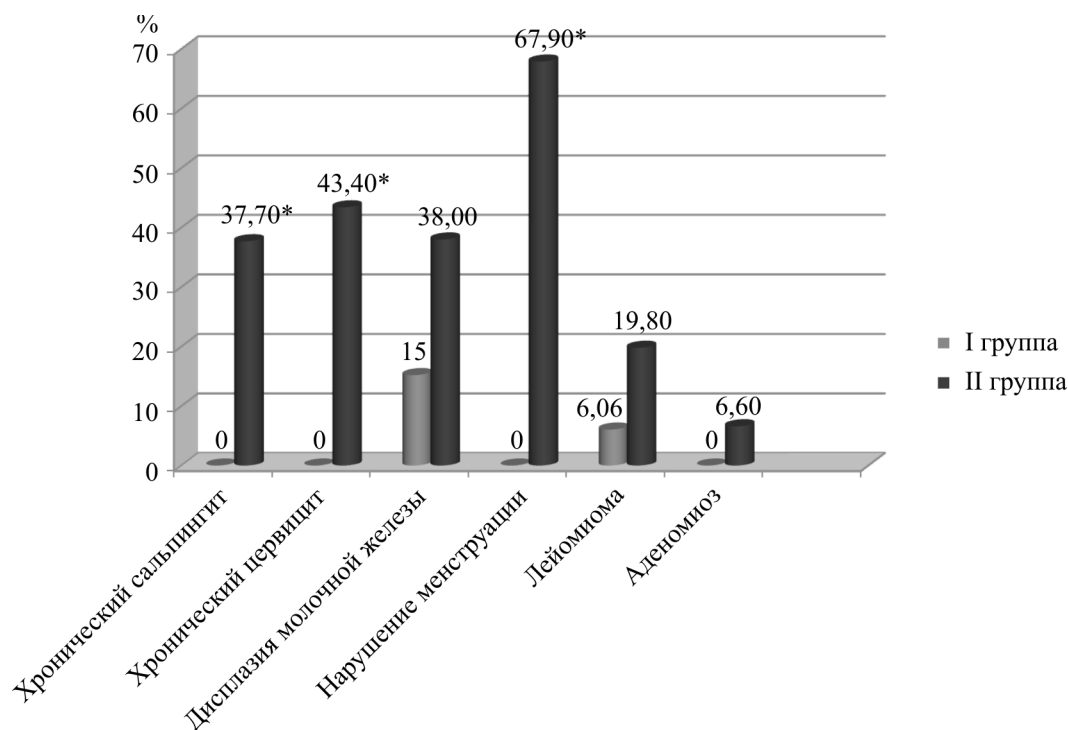


Рис. 1. Особенности гинекологического анамнеза у участниц исследования:

* – $p < 0,001$ – различия статистически значимы

сопутствующей патологии в группах выявлено, что имеется значимая разница по заболеванию органов пищеварения: в частности, у женщин II группы были выше риски появления синдрома кишечной диспепсии и патологии жёлчного пузыря ($\chi^2 = 32,34$, $p = 0,001$, ОР 2,8; ДИ 95 % 1,9; 4,13); хронический тонзиллит диагностировался чаще у больных ХЭ ($\chi^2 = 5,77$; $p = 0,01$, ОР 1,63; ДИ 95 % 1,24; 2,14).

По результатам оценки лимфоцитов периферической крови у практически здоровых и пациенток с ХЭ в анамнезе получены статистически значимые различия, в частности, у больных ХЭ Me лейкоцитов составила $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$ (4,6–5,7) по сравнению с группой практически здоровых пациенток: $Me = 6,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (5,3–6,8) ($p = 0,001$); Me количества лимфоцитов соответствовала $1,99 \cdot 10^9/\text{л}$ (1,66–2,380) в I группе

против $2,42 \cdot 10^9/\text{л}$ (2,17–3,01) – во II ($p = 0,001$) (рис. 3). У 67,9 % пациенток II группы установлены более низкие значения Т-лимфоцитов – $CD3^+$ -клеток, Me – 65 % (54–70) против 71 % (69–73) в I группе ($p = 0,001$). У больных ХЭ выявлено снижение индекса лимфоцитов с фенотипом $CD3^+/CD8^+$ – $Me = 19,5$ % (12–29,5) – по сравнению с 25 % (22–31) в I группе ($p = 0,004$). По результатам анализа $CD95^+$ у пациенток с ХЭ получили медиану $0,57 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,48–0,71) против $0,72 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,65–0,95) ($p < 0,001$) – у женщин I группы. В I группы в $24,4 \pm 15,3$ % (8) случаев имелось снижение показателей $CD3^+/CD95^+$ против $90,57 \pm 8,06$ % (48) случаев во II группе ($\chi^2 = 36,52$, $p < 0,001$; ОР = 5,14; ОР 95 % ДИ 2,29; 11,5). У $41,5 \pm 13$ % больных ХЭ количество лимфоцитов с фенотипом $CD3^+/CD4^+$ было снижено. Соотношение хелперов и супрессоров в периферической

крови ($CD4^+/CD8^+$) было снижено у 1/3 пациентов, имеющих ХЭ в анамнезе ($28,3 \pm 12,4$ %). У $32,08 \pm 12,9$ % женщин с ХЭ количество В-клеток $CD19^+$ было меньше, чем у практически здоровых пациенток (9 (6–13) против 14 (13–17) % соответственно, $p = 0,001$). Между снижением количества $CD3^+$ -лимфоцитов и $CD19^+$ получена слабая, но положительная корреляция ($r = 0,03$, $p < 0,05$).

По результатам обследования пациенток установлено, что имеется нормальная гомозигота (G/G) гена ApoE Cys130Arg (rs 429358) у $87,8 \pm 11,6$ % женщин I группы и у $49,1 \pm 13,8$ % обследованных II группы (рис. 4), гетерозигота (GC) встретилась у $12,1 \pm 11,6$ % в I и у $47,2 \pm 13,7$ % –

во II группе ($\chi^2 = 11,67$; $p = 0,001$; ОР 1,84; ОР 95%ДИ 1,35; 2,51); патологическая гомозигота (C/C) определена у $3,7 \pm 5,3$ % пациенток только II группы. Патологическая минорная аллель выявлена у 6,1 % в группе практически здоровых и у 27,4 % пациенток с ХЭ.

Исследование аллельных вариантов полиморфизма G2528C гена PPARA у пациенток I группы показало, что они чаще имеют генотип G/G – $90,9 \pm 10,2$ % (30), минорная аллель С была выявлена только у $9,09 \pm 10,2$ % (3) женщин ($p < 0,001$). Во II группе пациенток с ХЭ в анамнезе с минорной аллелью С было $35,9 \pm 13,2$ % женщин, с генотипом C/C – $3,7 \pm 5,3$ % ($p < 0,001$). Патологическая минорная аллель наблюдалась у 4,5 % здоровых

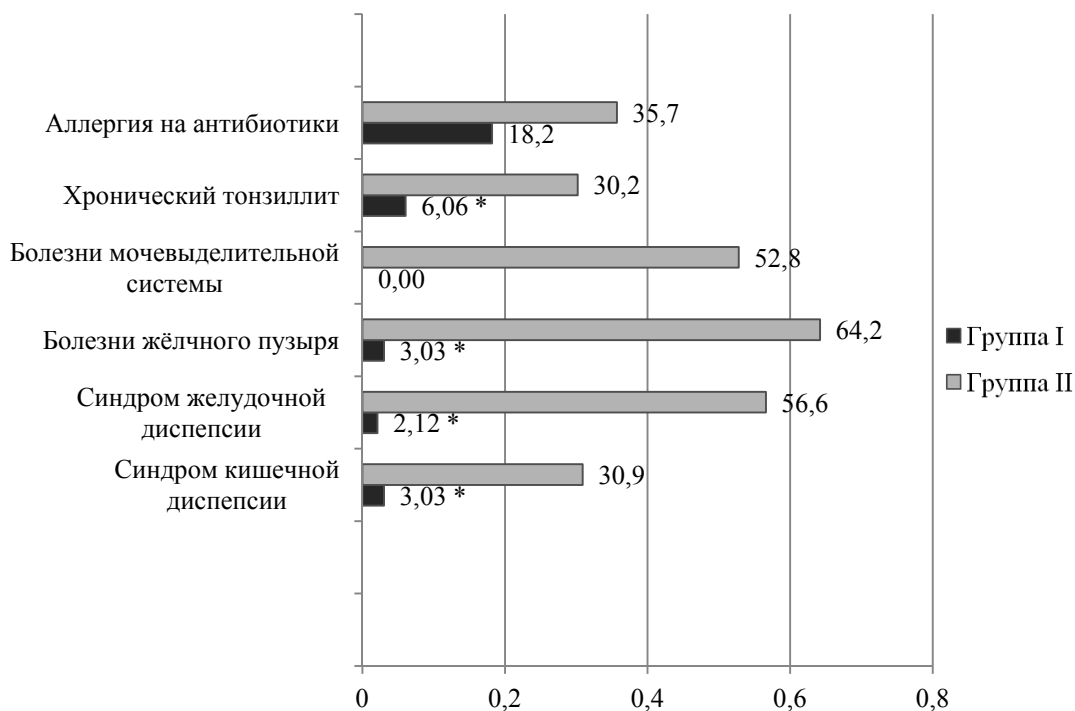


Рис. 2. Статистически значимая сопутствующая соматическая патология (%) в группах:

* – $p < 0,001$ – различия статистически значимые

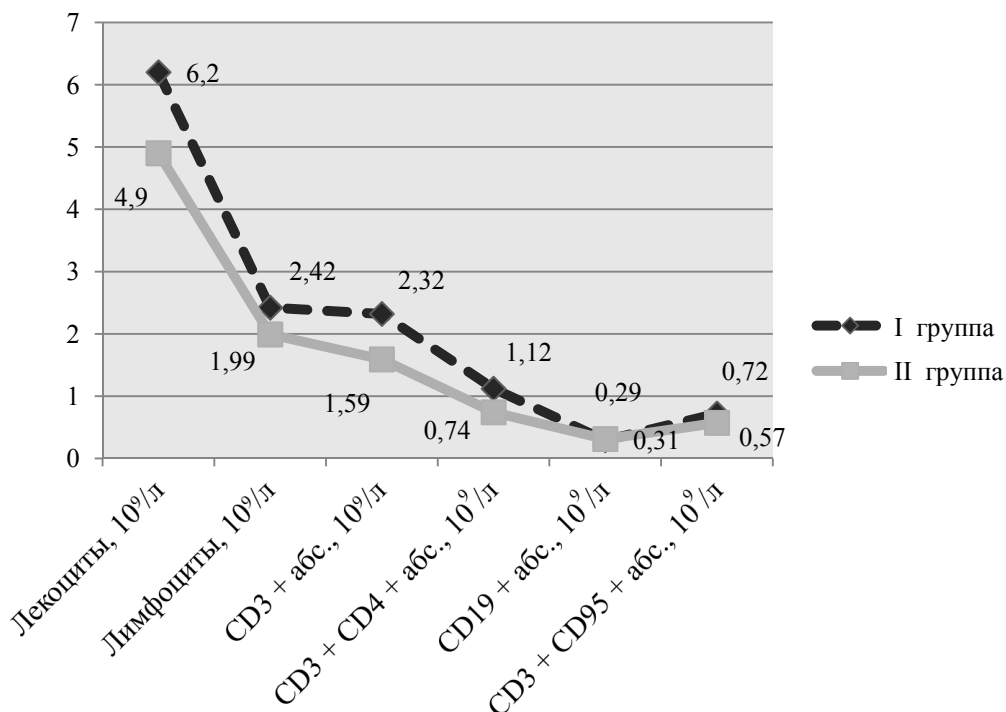


Рис. 3. Сравнительный анализ количества лимфоцитов периферической крови у практически здоровых женщин (I группа) и больных хроническим эндометритом (II группа)

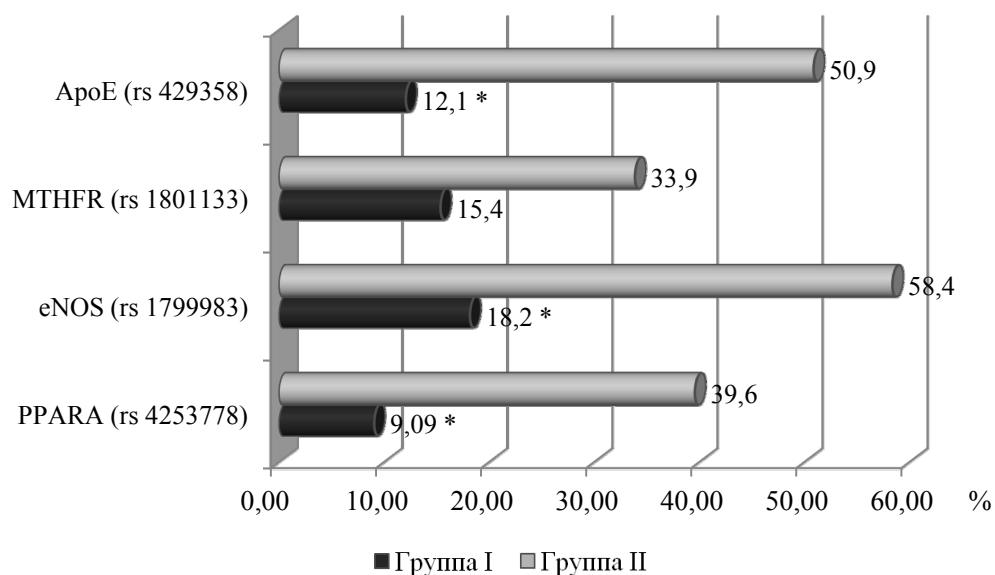


Рис. 4. Полиморфизм генов PPARA (rs 4253778), eNOS (rs 1799983), MTHFR (rs 1801133), ApoE (rs 429358) у практически здоровых (I группа) и больных ХЭ (II группа) участниц, %:
* – $p < 0,001$ – различия статистически значимые

и у 21,7 % больных ХЭ. Таким образом, сравнение результатов частот гетерозиготного, гомозиготного генотипа, нормальной и патологической аллели гена PPARA (rs4253778) G2528C в I и во II группах участниц исследования продемонстрировало статистически значимую разницу между группами по наличию полиморфизма и минорной аллели ($\chi^2 = 7,97$; $p = 0,005$; ОШ 6,56; ОШ 95 % ДИ 1,77; 24,3;), расчет рисков также выявил статистическую значимость: ОР 1,69; ОР 95 % ДИ 1,28; 2,25.

Исследование генотипа и аллелей гена eNOS (rs 1799983) Glu298Asp у практически здоровых участниц показало преобладание генотипа G/G над C/C ($\chi^2 = 4,58$; $p = 0,032$); результаты исследования аллельных вариантов Glu298Asp гена eNOS в I группе выявили, что мажорная аллель в виде генотипа G/G имеется у $81,8 \pm 13,9$ % (27) и минорная аллель C в виде генотипа G/C – у $18,2 \pm 13,7$ % (6) пациенток ($p < 0,001$). В группе женщин с ХЭ в анамнезе преобладал полиморфизм, минорная аллель C (генотип G/C) была получена у $52,8 \pm 13,2$ %, в виде C/C (патологической гомозиготы) – у $5,66 \pm 6,37$ % (3) женщин ($p < 0,001$). Патологическая минорная аллель имела в I группе у 9,09 % пациенток и у 32,1 % – во II ($p = 0,01$). Таким образом, сравнение результатов гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей по eNOS Glu298Asp (rs1799983) показало статистически значимую разницу между практически здоровыми и пациентками с ХЭ в анамнезе ($\chi^2 = 11,9$; $p = 0,001$; ОШ 6,34; ОШ 95 % ДИ 2,24; 17,94), расчет рисков подтвердил статистическую значимость – ОР 1,87; ОР 95 % ДИ 1,33; 2,62.

Результаты исследования полиморфизма гена MTHFR rs1801133 C677T позволили установить, что нормальную гомозиготу (G/G) имели $93,9 \pm 8,5$ % женщин I группы

и $66 \pm 13,1$ % пациенток II группы, гетерозиготный генотип (G/C) – $6,06 \pm 8,4$ и $24,5 \pm 11,9$ % соответственно, что статистически значимо ($\chi^2 = 7,4$; $p = 0,007$; ОР 1,69; ОР 95 % ДИ 1,3; 2,22), патологическая гомозигота (C/C) выявлена у $9,43 \pm 8,06$ % практически здоровых участниц и у $9,4 \pm 8,1$ % пациенток с ХЭ в анамнезе. Таким образом, сравнение результатов гетерозиготного, гомозиготного генотипов, нормальной и патологической аллелей гена MTHFR rs1801133 C677T показало статистически значимую разницу между практически здоровыми и пациентками с ХЭ в анамнезе (ОШ 7,97; ОШ 95 % ДИ 1,71; 37,1).

В дальнейшем проведен анализ ассоциации между клинико-анамнестическими данными пациенток и наличием полиморфизма гена. Выявлено, что у женщин с ХЭ (II группа), имеющих неразвивающуюся беременность в анамнезе, чаще наблюдался полиморфизм гена ApoE rs429358 ($\chi^2 = 3,38$, $p = 0,06$, ОШ 4,5; ОШ 95 % ДИ 1,07; 18,9), расчет рисков также указал на статистическую значимость данных (ОР 1,81; ОР 95 % ДИ 1,13; 2,89). В этой же группе пациентки с изменением генотипа MTHFR rs18011 чаще имели минорные аллели гена PPAR ($\chi^2 = 3,75$; $p = 0,054$; ОШ 4,00; ОШ 95 % ДИ 1,16; 13,83), расчет рисков демонстрирует статистическую значимость (ОР 2,313; ОР 95 % ДИ 1,13; 4,72; $r = 0,024$ ($p < 0,05$)); полиморфизм гена MTHFR rs1801 во II группе имели пациентки с патологией органов пищеварения в виде хронического холецистита ($\chi^2 = 5,99$; $p = 0,01$) и синдрома кишечной диспепсии в анамнезе ($\chi^2 = 5,36$; $p = 0,02$). Пациентки II группы с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе чаще были носителями минорной аллели гена PPARAr4253778 (ОР 1,968; ОР 95 % ДИ 1,03; 3,76; $r = 0,04$ ($p < 0,05$)). У участниц II группы, имеющих

хронический холецистит в анамнезе и снижение индекса $CD3^+CD4^+$, чаще наблюдали полиморфизм гена PPARA 4253778 ($r = 0,04$; ОШ 0,28; ОШ 95 % ДИ 0,08; 0,93). Пациентки со снижением $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов имели полиморфизм генов ApoE 42935 ($r = 0,02$; ОР 1,24; ОШ 95 % ДИ 1,03; 1,49) и eNOS 1799983 ($r = 0,05$; ОР 0,84; ОШ 95 % ДИ; 0,72; 0,98).

По результатам проведенного исследования установлено, что пациентки с ХЭ чаще имели хронические заболевания органов пищеварения, дыхания, их акушерско-гинекологический анамнез был отягощен сопутствующей хронической патологией других органов, что подчеркивает роль сочетанного характера воспалительных процессов разных органов в патогенезе ХЭ. Выявлены ассоциации изучаемых локусов генов с клиническими данными больных ХЭ. Результаты иммунологического исследования показали признаки недостаточности клеточного эффекторного звена иммунитета у преобладающей части пациенток с ХЭ, при этом они чаще имели полиморфизм генов PPARA 4253778, ApoE42935 и eNOS 1799983.

Предполагаем, что наличие полиморфизма некоторых генов, но отсутствие патологии эндометрия, нарушения фертильности, более низкие показатели заболеваний органов малого таза и органов пищеварения у практически здоровых участниц исследования подтверждают гипотезу о ведущей роли инфекционного фактора в реализации патологических процессов в матке при ХЭ [1–4].

Выводы

1. Получено преобладание полиморфизма генов eNOS 1799983(Glu298Asp), PPARA (G2528C), ApoE rs429358(Cys130Arg), MTHFR (C677T, A1298C) у больных хрониче-

ским воспалением эндометрия по сравнению с практически здоровыми участницами исследования.

2. Выявлена недостаточность клеточного эффекторного звена иммунитета у преобладающей части пациенток с ХЭ, установлены ассоциации аллели С генотипа G/C и C/C гена PPARA 4253778, аллели С генотипа G/C и C/C гена ApoE42935, аллели С генотипа G/C и C/C гена eNOS 1799983, генотипа G/C гена MTHFR (C677T, A1298C) с клиническими данными участниц.

3. Результаты исследования показывают, что нужны дальнейшие исследования генов eNOS 1799983, PPARA, ApoE у пациенток с хроническими воспалительными процессами малого таза в анамнезе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kitaya, Matsubayashi H., Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y., Ishikawa T., Yasuo T., Hisao Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of Infertility and obstetric and neonatal complications. Am J Reprod Immunol 2016; 75: 13–22.
2. Кобаидзе Е.Г. Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: возможности индивидуализированной терапии. Акушерство, гинекология и репродукция 2020; 14(3): 339–351.
3. Kitaya R., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. Modern Pathology 2010; 23: 1136–1146.
4. Pinto V., Matteo M., Tinelli R., Mitola P., Ziegler D., Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. Fertil Steril 2015; 10: 1049–1052.
5. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. М.: Медицина 2003.

6. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Е. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика 2000.
7. Singh A., Sharma D., Raghunandan Ch. Bhattacharjee J. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (3): 244–225.
8. Almawi W.Y., Guarino B.D., Al-Sulaiti M.A., Al-Busaidi A.S., Racoubian E., Finan R.R. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and haplotypes associated with an increased risk of idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Fertil (Camb)* 2013; 16 (3): 200–206.
9. Bagheri A., Kumar P., Kamath A., Rao P. Association of angiogenic cytokines (VEGF-A and VEGF-C) and clinical characteristic in women with unexplained recurrent miscarriage. *Bratisl Lek Listy* 2017; 118 (5): 258–264.
10. Corbo R.M., Ulizzi L., Piombo L., Scacchi R. Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR-gamma, and APOE) on human fertility. *Biogerontology* 2008; 9 (5): 317–323.
11. Couto E., Barini R., Zaccaria R., Annicchino-Bizzacchi J., Passini R., Pereira B., Gama da Silva J., Pinto e Silva J. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 15–20.
12. Cao Y., Xu J., Zhang Z., Huang X., Zhang A., Wang J., Zheng Q., Fu L., Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene* 2013; 514 (2): 105–111.
13. Sazci A., Akpinar G., Aygun C., Ergul E., Senturk O., Hulagu S. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 218–224.
14. Baitsch D., Bock H., Engel T., Telgmann R., Müller-Tidow C., Varga G., Bot M., Herz J., Robenek H., Eckardstein A., Nofer J. Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2011; 31 (5): 1160–1168.
15. Kattan O., Kasravi F., Elford E., Schell M., Harris H. Apolipoprotein E-mediated immune regulation in sepsis. *J Immunol* 2008; 181 (2): 1399–1408.
16. Ramanan S., Koosbki M., Zhao W., Hsu F.C., Robbins M.E. PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1695–1704.
17. Pyper S., Viswakarma N., Songtao Yu., Reddy J. PPARα: energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nuclear Receptor Signaling* 2010; 8: 21.

REFERENCES

1. Kitaya., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T., Yasuo T., Hisao Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of Infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75: 13–22.
2. Kobaidze E.G. Chronic endometritis in patients of reproductive age: individualized treatment capabilities. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2020; 14 (3): 339–351 (in Russian).
3. Kitaya R., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Modern Pathology* 2010; 23: 1136–1146.

4. Pinto V., Matteo M., Tinelli R., Mitola P., Ziegler D., Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 10: 1049–1052.
 5. Ginter E.K. Medical genetics. Moscow: Medicine 2003 (in Russian).
 6. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashenko T.E. Human genome and genes of “predisposition”. An introduction to predictive medicine. Saint Petersburg: Intermedika 2000 (in Russian).
 7. Singh A., Sharma D., Raghunandan Ch. Bhattacharjee J. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63 (3): 244–225.
 8. Almawi W.Y., Guarino B.D., Al-Sulaiti M.A., Al-Busaidi A.S., Racoubian E., Finan R.R. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and haplotypes associated with an increased risk of idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Fertil (Camb)* 2013; 16 (3): 200–206.
 9. Bagheri A., Kumar P., Kamath A., Rao P. Association of angiogenic cytokines (VEGF-A and VEGF-C) and clinical characteristic in women with unexplained recurrent miscarriage. *Bratisl Lek Listy* 2017; 118 (5): 258–264.
 10. Corbo R.M., Ulizzi L., Piombo L., Scacchi R. Study on a possible effect of four longevity candidate genes (ACE, PON1, PPAR-gamma, and APOE) on human fertility. *Biogerontology* 2008; 9 (5): 317–323.
 11. Couto E., Barini R., Zaccaria R., Annicchino-Bizzacchi J., Passini R., Pereira B., Gama da Silva J., Pinto e Silva J. Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia? *Sao Paulo Med J* 2005; 123: 15–20.
 12. Cao Y., Xu J., Zhang Z., Huang X., Zhang A., Wang J., Zheng Q., Fu L., Du J. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Gene* 2013; 514 (2): 105–111.
 13. Sazci A., Akpinar G., Aygun C., Ergul E., Senturk O., Hulagu S. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 218–224.
 14. Baitsch D., Bock H., Engel T., Telgmann R., Müller-Tidow C., Varga G., Bot M., Herz J., Robenek H., Eckardstein A., Nofer J. Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2011; 31 (5): 1160–1168.
 15. Kattan O., Kasravi F., Elford E., Schell M., Harris H. Apolipoprotein E-mediated immune regulation in sepsis. *J Immunol* 2008; 181 (2): 1399–1408.
 16. Ramanan S., Kooshki M., Zhao W., Hsu F.C., Robbins M.E. PPAR alpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic Biol Med* 2008; 45: 1695–1704.
 17. Pyper S., Viswakarma N., Songtao Yu., Reddy J. PPAR α : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. *Nuclear Receptor Signaling* 2010; 8: 21.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 03.04.2021

УДК 616.127-005.8-098.8

DOI: 10.17816/pmj38436-41

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА БЕЗ ОБСТРУКЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Н.И. Максимов, И.С. Гришин*

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

FEATURES OF THE COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION WITHOUT CORONARY ARTERY OBSTRUCTION

N.I. Maksimov, I.S. Grishin

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности и ранний постинфарктный период у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА).

Материалы и методы. Проведено обследование 62 больных, госпитализированных в БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР» с диагнозом инфаркта миокарда, 30 из которых имели одностороннее поражение коронарного русла, 32 – инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий.

Результаты. Отличия в клинических проявлениях острого периода отмечены по наличию синкопе, изолированной одышки, труднообъяснимого чувства в груди. Время от начала симптомов до госпитализации в группе ИМБОКА превышает на 1,7 ч, здесь же зафиксирован более высокий уровень маркеров некроза миокарда (уровень тропонина I 8,9 нг/мл по сравнению с 1,75 нг/мл), несмотря на значительно меньшую частоту выявления зон гипокинезии и количества пораженных сегментов.

Выводы. Необходимо постоянное улучшение информированности населения о симптомах острого коронарного синдрома, в том числе и атипичных его проявлениях. Рутинное проведение чрескожного коронарного вмешательства не «спасает» от последующей стенокардии в случае ее наличия до инфаркта миокарда.

Ключевые слова. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий, тропонин, чрескожное коронарное вмешательство, коронарография.

© Максимов Н.И., Гришин И.С., 2021

тел.: +7 912 020 01 96

e-mail: vanya.grishin.91@bk.ru

[Максимов Н.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП; Гришин И.С. (контактное лицо) – аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП].

© Maksimov N.I., Grishin I.S., 2021

tel. +7 912 020 01 96

e-mail: vanya.grishin.91@bk.ru

[Maksimov N.I. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Course of Cardiology and Functional Diagnostics; Grishin I.S. ("contact person) – postgraduate student, Department of Hospital Therapy with Course of Cardiology and Functional Diagnostics].

Objective. To study the clinical and laboratory features and the early post-infarction period in patients suffering from myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA).

Materials and methods. A survey of 62 patients hospitalized to the Republican Clinical and Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Republic of Udmurtia with a diagnosis of "myocardial infarction" was conducted, 30 of whom had a single-vessel lesion of the coronary bed, 32 – myocardial infarction without coronary artery obstruction.

Results. Differences in the clinical manifestations of the acute period were noted by the presence of syncope, isolated shortness of breath, and a difficult-to-explain feeling in the chest. The time from the onset of symptoms to hospitalization in the MINOCA group exceeds 1.7 hours. The MINOCA group had a much higher level of markers of myocardial necrosis (troponin I level of 8.9 ng/ml compared to 1.75 ng/ml), despite a significantly lower frequency of detection of hypokinesia zones and the number of affected segments.

Conclusions. It is necessary to improve public awareness of the symptoms of acute coronary syndrome, including its atypical manifestations. Routine PCI does not "save" from subsequent angina pectoris if it is present before MI.

Keywords. Myocardial infarction without coronary artery obstruction, troponin, percutaneous coronary intervention, coronary angiography.

ВВЕДЕНИЕ

В 2017 и 2018 г. вышли в свет рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, а также четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (ЧУОИМ). Особое внимание уделено вопросам необструктивного поражения коронарных сосудов или инфаркту миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА). Частота встречаемости ИМБОКА составляет, по различным данным, от 3,4 до 5,2 % [1]. ЕОК сообщает о большей встречаемости (до 14 %) необструктивных форм острого коронарного синдрома [2]. В связи с этим в 2020 г. предложена новая классификация острых форм ишемической болезни сердца (ИБС) – с атеросклерозом и без атеросклеротического поражения коронарных артерий с указанием типа острого коронарного события [3]. Клинические критерии, отвечающие ЧУОИМ, при которых по данным коронарной ангиографии отсутствуют стенозы, превышающие 50 %, – основа диагноза ИМБОКА. Коронарные артерии с атеросклеротиче-

скими стенозами до 30 % называют интактными сосудами, а стеноз 30–50 % носит название нетяжелого атероматоза [4].

Наиболее частыми причинами ИМБОКА являются миокардит, спазм коронарных артерий, тромбофилия, синдром Такоцубо, микро-сосудистая дисфункция, дистальная эмболия в коронарной артерии [5]. Однако для выяснения точной причины данного состояния может потребоваться проведение дополнительных диагностических мероприятий, например внутрисосудистая визуализация (ОКТ, ВСУЗИ) при выявлении малых по размеру атеросклеротических бляшек, МРТ сердца, и, в условиях недостаточной доступности данных тестов, диагноз ИМБОКА может остаться в качестве окончательного [6].

Цель исследования – изучить клинико-лабораторные особенности и ранний пост-инфарктный период у пациентов с ИМБОКА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 62 пациента с установленным диагнозом инфаркта миокарда. Пациенты были распределены на две груп-

пы: 1-я – перенесшие инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) ($n = 32$), среди которых 24 женщины, 8 мужчин; 2-я – пациенты с обструктивным, одно-сосудистым поражением коронарного русла ($n = 30$), среди которых 20 женщин и 10 мужчин. Средний возраст больных в 1-й группе составил 57,3 г. (от 37 до 82 лет), во 2-й – 56,4 г. (от 46 до 70 лет). Диагноз был установлен в соответствии с критериями четвертого универсального определения инфаркта миокарда. Всем больным проведено обследование: общеклиническое (сбор анамнеза, физикальное обследование), общий анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе с определением липидного профиля, расчет СКФ по формуле СКД – Ері 2011, электрокардиография, эхокардиография, коронарная ангиография. Анализ крови на тропонин I у всех пациентов был проведен при поступлении и повторно через 3 ч. При наличии показаний выполнялась коронарная реваскуляризация со стентированием инфарктсвязанной артерии. Лечение больных осуществлялось в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи. Оценка течения постинфарктного периода проходила очно (50 человек) и с участием пациентов посредством телефонных опросов (12 больных).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности клинических проявлений в остром периоде заболевания и распределение пациентов по ЭКГ по типам ИМ отражены в табл. 1.

Явные отличия в клинических проявлениях острого периода отмечены по наличию синкопе, что, вероятно, обусловле-

но затянувшимся коронарным вазоспазмом у пациентов с ИМБОКА. Также значительно чаще встречаются атипичные проявления ИМ, такие как изолированная одышка, труднообъяснимое неприятное чувство в груди. По тем же причинам время от начала симптомов до госпитализации в 1-й группе выше на 1,7 ч, что вызвано более поздней обращаемостью за медицинской помощью (среднее время от начала симптомов до вызова бригады скорой помощи в 1-й группе составило 207 мин, во 2-й – 119). В 24 % случаев (у 15 пациентов) на догоспитальном этапе проводилась ТЛТ, что не исключает атеротромботический вариант инфаркта миокарда у больных с ИМБОКА при разрыве/эрозии маленьких по размеру эксцентрических бляшек.

Сравнительный анализ лабораторных данных и данных ЭхоКГ представлен в табл. 2 и 3.

В группе больных с однососудистым поражением КА признаки резорбционно-некротического синдрома более выражены, о чем свидетельствуют более высокий уровень лейкоцитов, а также фибриногена (4,8 и 4,08 г/л соответственно). Также обращает на себя внимание гораздо более высокий уровень маркеров некроза миокарда (уровень тропонина I 8,9 нг/мл по сравнению с 1,75 нг/мл) в группе ИМБОКА, несмотря на значительно меньшую частоту выявления зон гипокинезии и количества пораженных сегментов по данным ЭхоКГ (см. табл. 3). ХБП встречается значительно чаще в группе пациентов с ИМБОКА, СКФ в среднем меньше на 12 мл/мин/1,73 м².

Спустя шесть месяцев, стенокардия отмечена чаще у пациентов с ИМОКА (29 % (23 % – II ФК, 6 % – III) против 15 % (все – II ФК)), причем исключительно у тех, у кого

клиника стенокардии присутствовала до возникновения ИМ. В то же время симптомы СН (оценивались такие, как одышка, утомляемость, сердцебиение при нагрузках) чаще присутствовали у пациентов с ИМБО-КА (68,5 против 46,0 %).

Таблица 1

Особенности клинических проявлений острого периода ИМ

Параметр	ИМБОКА	ИМОКА
Болевой синдром	12 (37, 5 %)	24 (80 %)
Одышка	8 (25 %)	6 (20 %)
Синкопе	3 (9, 4 %)	–
«Труднообъяснимое ощущение» в груди	9 (28, 1 %)	–
Время от начала симптомов до госпитализации, ч	7,2 [2,3; 20,8]	5,5 [1,6; 9,3]
Элевация сегмента ST	24 (75 %)	22 (73 %)
Депрессия сегмента ST	4 (12, 5 %)	6 (20 %)
Изменение зубца Т	4 (12, 5 %)	2 (7 %)
Q-позитивный ИМ	16 (50 %)	21 (70 %)
Q-негативный ИМ	16 (50 %)	9 (30 %)
Тромболитическая терапия	8 (25 %)	6 (20 %)
Инфаркт миокарда передней локализации	25 (78 %)	23 (76 %)
Инфаркт миокарда нижней локализации	7 (22 %)	7 (24 %)

Таблица 2

Лабораторные показатели острого периода инфаркта миокарда

Параметр	ИМБОКА	ИМОКА	P
Лейкоциты, 10^9 /л	6,89 [6,24; 8,31]	10,8 [6,47; 15,45]	0,134
Эритроциты, 10^{12} /л	4,23 [3,03; 5,37]	4,66 [3,98; 5,10]	0,025
Гемоглобин, г/л	130,7 [84; 165]	146,6 [129; 167]	0,847
СОЭ, мм/ч	16,3 [2; 34]	17,7 [7; 28]	0,644
КФК – МВ, ЕД/л	110, 1 [10; 434]	107 [24; 306]	0,555
Тропонин I, нг/мл	8, 9 [0,140; 27,7]	1,75 [0,307; 5,18]	0,866
Калий плазмы, ммоль/л	3, 76 [3,3; 4,3]	4,06 [3,92; 4,89]	0,456
Натрий плазмы, ммоль/л	137 [123,2; 140,4]	136,8 [133,6; 154,2]	0,278
Креатинин плазмы, мкмоль/л	82,5 [62; 127]	84 [78; 90]	0,651
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	76,8 [54; 116]	88,3 [75; 103]	0,606
Мочевина, моль/л	4,8 [1,3; 9,4]	6,96 [2,3; 8,0]	0,899
ОХс, ммоль/л	4,6 [2,7; 6,2]	4,84 [4; 6,7]	0,408
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,24 [1,5; 3,6]	2,4 [1,7; 3,6]	0,782
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,27 [0,89; 1,74]	1,44 [1,1; 1,8]	0,855
ТГ, ммоль/л	1,37 [0,5; 1,3]	2,66 [1,4; 6,1]	0,629
Глюкоза, ммоль/л	5,47 [4,3; 6,9]	9,02 [5,0; 17,2]	0,481
Фибриноген, г/л	4,08 [2,58; 6,38]	4,8 [3,92; 5,59]	0,322

Таблица 3

Основные показатели состояния ЛЖ по данным ЭхоКГ

Показатель	ИМБОКА	ИМОКА	<i>P</i>
КДР, мм	48,1 [36; 53]	53,8 [52; 60]	0,211
КСР, мм	33,7 [22; 39]	36,6 [34; 43]	0,044
КДО, мм	116,7 [55; 145]	141,5 [120; 181]	0,110
КСО, мм	49,3 [16; 74]	57,5 [46; 85]	0,012
ФВ ЛЖ, по Simpson, %	58,7 [45; 69]	59,8 [53; 61]	0,258
Толщина стенки ЛЖ, мм	9,3 [9; 10]	9,2 [8; 11]	0,369
Толщина МЖП, мм	9,21 [8; 10,5]	9,2 [8; 11]	0,923
Гипокинезия передней стенки ЛЖ, абс. (%)	8 (25)	12 (40)	0,784
Гипокинезия нижней стенки ЛЖ, абс. (%)	–	6 (20)	–
Количество вовлеченных сегментов ЛЖ, среднее	4	6	0,658
СДЛА, мм рт. ст.	31,2 [26; 35]	29 [28; 30]	0,86

Выводы

1. Больные с ИМБОКА чаще имеют атипичные клинические проявления, такие как изолированная одышка, труднообъяснимое ощущение в груди, по причине чего время от начала симптомов до госпитализации больше на 1,7 ч. Из этого следует, что необходимо постоянное улучшение информированности населения о симптомах острого коронарного синдрома, в том числе и атипичных его проявлениях.

2. Несмотря на более редкую выявляемость участков гипокинезии в группе ИМБОКА по данным ЭхоКГ, а также меньшее количество вовлеченных сегментов ЛЖ, уровень маркеров некроза миокарда значительно выше в группе ИМБОКА, что может отражать более «глубокое» поражение миокарда ЛЖ неатеротромботического генеза.

3. Возврат стенокардии в группе ИМОКА превышает данный показатель в группе ИМБОКА на 14 %, причем проведение ЧКВ не «спасает» от последующих проявлений стенокардии. Напротив, явления ХСН более часто присутствуют в группе пациентов, перенесших ИМБОКА.

Библиографический список

1. Кручинова С.В., Космачева Е.Д., Раффа С.А., Порханов В.А. Анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий при сравнении тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю с зарубежными регистрами. Сибирский медицинский журнал 2018; 33(4): 38–43.

2. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., Niessner A., Rosano G., Caforio A.L., De Caterina R., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen K., Atar D., Kaski J.C., Sechtem U., Tornvall P. On behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. Eur Heart J 2017; 38 (3): 143–153.

3. Галявич А.С. О новой классификации ишемической болезни сердца. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (2): 3727.

4. Шилова А.С., Шерашиов А.В., Перишина Е.С. и др. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике. Клиницист 2018; 12 (3–4): 10–14.

5. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015; 36 (8): 475–481.

6. Аверков О.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2-го типа (согласованная позиция). *Российский кардиологический журнал* 2019; (6): 7–21.

REFERENCES

1. Kruchinova S.V., Kosmacheva E.D., Raff S.A., Porkhanov V.A. Data analysis of patients with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease when comparing the total register of acute coronary syndrome in the Krasnodar region with foreign registries. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 33 (4): 38–43 (in Russian).

2. Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R., Niessner A., Rosano G., Caforio A.L., De Caterina R., Zimarino M., Roffi M., Kjeldsen K., Atar D., Kaski J.C., Sechtem U., Tornvall P. On behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38 (3): 143–153.

3. Galyavich A.S. On the new classification of coronary heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2020; 25 (2): 3727 (in Russian).

4. Shilova A.S., Sberashov A.V., Pershina E.S. i dr. Myocardial infarction without obstructive atherosclerosis of the coronary arteries: current state of the problem and approaches to diagnosis. *Klinitsist* 2018; 12 (3–4): 10–14 (in Russian).

5. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J* 2015; 36 (8): 475–481.

6. Averkov O.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. i dr. Differentiated approach in diagnosis, formulation of the diagnosis, case management and statistical accounting of myocardial infarction type 2 (agreed position). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2019; (6): 7–21 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 26.05.2021

УДК 616-006.442+616-002.36-036.1-053. 2:616.31-089-053.2

DOI: 10.17816/pmj38442-47

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ГНОЙНЫХ ЛИМФАДЕНИТОВ И АДЕНОФЛЕГМОН ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

Е.Е. Халюта^{1*}, П.Ю. Волков², Е.В. Бердичевская², А.С. Черных²

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Республиканская детская клиническая больница, г. Ижевск, Россия

FEATURES OF ACUTE PURULENT LYMPHADENITES AND MAXILLOFACIAL ADENOPHLEGMONS COURSE IN CHILDREN

E.E. Khalyuta^{1*}, P.Yu. Volkov², E.V. Berdichevskaya², A.S. Chernykh²

¹Izhevsk State Medical Academy,

²Republican Children's Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation

Цель. Изучение особенностей течения острых гнойных лимфаденитов и аденофлегмон челюстно-лицевой области у детей, описание видового состава возбудителей, определение их чувствительности к антибиотикам различных групп.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни 147 пациентов, проведены микробиологические методы исследования (микроскопическое исследование клинических образцов с окраской по Граму, культуральный метод, определение чувствительности выделенного возбудителя к антимикробным препаратам).

Результаты. Наиболее часто острые гнойные лимфадениты и аденофлегмоны наблюдались в подчелюстном клетчаточном пространстве (40,1 %) и в области шеи (38,1 %). Максимальное количество заболевших зарегистрировано в возрасте до года (23,1 %) и в год (13,6 %). Температурная реакция отмечалась у 31 % пациентов, изменения в анализах крови – у 68 % больных. Основными возбудителями воспалительного процесса являлись золотистый стафилококк (38,1 %) и бета-гемолитический стрептококк группы А (14,3 %), другие микроорганизмы встречались в единичных случаях. Штаммы золотистого стафилококка обладали наибольшей чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам – в 83 %, к макролидам – в 60,4 %, к фторхинолонам – в 56,6 %; в 3,8 % отмечалась устойчивость к линкомицину, в 1,9 % – к бета-лактамам. Штаммы бета-гемолитического стрептококка группы обладали в

© Халюта Е.Е., Волков П.Ю., Бердичевская Е.В., Черных А.С., 2021

тел. +7 912 757 44 44

e-mail: elenahaluta@gmail.com

[Халюта Е.Е. (*контактное лицо) – доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии; Волков П.Ю. – заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии; Бердичевская Е.В. – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории № 2; Черных А.С. – врач отделения челюстно-лицевой хирургии].

© Khaluyta E.E., Volkov P.Yu., Berdichevskaya E.V., Chernykh, A.S., 2021

tel. +7 912 757 44 44

e-mail: elenahaluta@gmail.com

[Khaluyta E.E. (*contact person) – Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery; Volkov P.Yu. – Head of Maxillofacial Surgery Unit; Berdichevskaya E.V. – bacteriologist, Clinical Diagnostic Laboratory № 2; Chernykh A.S. – physician, Maxillofacial Surgery Unit].

100 % чувствительностью к бета- лактамам, в 73,7 % – к макролидам, были устойчивы клинкомицину и макролидам (по 10,5 %).

Выводы. Полученные данные имеют большое практическое значение, так как позволяют правильно ориентировать врачей в выборе рациональной антибиотикотерапии.

Ключевые слова. Острый гнойный лимфаденит, аденофлегмона, этиология, течение, чувствительность к антибиотикам, детский возраст.

Objective. The purpose of the research was to study the features of the course of acute purulent lymphadenitis and adenophlegmons of the maxillofacial region in children, to describe the species composition of pathogens, to determine their sensitivity to antibiotics of various groups.

Materials and methods. The medical histories of 147 patients were analyzed; microbiological studies were carried out (microscopic examination of clinical specimens with gram stain, cultural method, determination of sensitivity of isolated pathogen to antimicrobial drugs).

Results. Most often, acute purulent lymphadenitis and adenophlegmons were observed in the submandibular tissue space (40.1 %) and in the neck (38.1 %). The main causative agents of the inflammatory process were *Staphylococcus aureus* (38.1 %) and *Streptococcus agalactiae* (BHSA) (14.3 %). *Staphylococcus aureus* strains had the highest sensitivity to beta-lactam antibiotics – in 83 %, to macrolides – in 60.4 %, to fluoroquinolones – in 56.6 %; 3.8 % showed resistance to lincomycin, 1.9 % – to beta-lactams. The strains of *Streptococcus agalactiae* (BHSA) were 100 % sensitive to beta-lactams, 73.7 % – to macrolides, they were resistant to lincomycin and macrolides (10.5 % each).

Conclusions. The data obtained are of great practical importance, since they allow to correctly orient doctors in the choice of rational antibiotic therapy.

Keywords. Acute purulent lymphadenitis, adenophlegmon, etiology, course, antibiotic sensitivity, childhood.

ВВЕДЕНИЕ

Острый лимфаденит челюстно-лицевой области занимает одно из ведущих мест по частоте встречаемости в педиатрической практике. Неполные функциональные возможности узла у детей способствуют гибели части его паренхимы, вследствие чего развиваются различные формы лимфаденита: острые – серозные, серозно-гнойные, гнойные; аденофлегмоны; хронические – гиперпластические и гнойные [1]. По литературным данным, возбудителем острых лимфаденитов лица и шеи чаще всего является патогенный стафилококк в монокультуре, значительно реже – в ассоциации с другими микроорганизмами [2].

При гнойном лимфадените и аденофлегмоне показана срочная госпитализация ребенка в стоматологический стационар для оказания хирургической помощи и проведения

комплексного медикаментозного лечения [3]. Из антибактериальных препаратов в практике наиболее широко применяются полусинтетические пенициллины, цефалоспорины и некоторые другие группы антибиотиков.

В настоящее время в результате широкого назначения антибиотиков появляются микроорганизмы, резистентные к антибактериальным препаратам. В этих условиях особо остро встает проблема точной идентификации возбудителя. Назначение эмпирической антибактериальной терапии без адекватного определения возбудителя не всегда эффективно и не приводит к полной эрадикации микроорганизма [4].

В настоящее время недостаточно сведений о возбудителях и об особенностях течения острых гнойных лимфаденитов и аденофлегмон у детей различных возрастных групп, что требует дальнейшего изучения данной темы.

Цель исследования – изучение особенностей течения острых гнойных лимфаденитов у детей, описание видового состава возбудителей, определение их чувствительности к антибиотикам различных групп.

Задачи:

1. Изучить локализацию воспалительного процесса при острых гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах у детей, распределение пациентов по полу и возрасту.

2. Выявить изменения в анализах крови и температурную реакцию в зависимости от локализации процесса.

3. Изучить микрофлору гнойных очагов при острых гнойных лимфаденитах и аденофлегмонах челюстно-лицевой области в детском возрасте в зависимости от локализации процесса.

4. Определить чувствительность микрофлоры гнойных очагов к антибиотикам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ истории болезни 147 пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии БУЗ УР РДКБ МЗ УР с диагнозом острого гнойного лимфаденита и аденофлегмоны челюстно-лицевой области за пять лет.

Микробиологические методы исследования включают:

1. Микроскопическое исследование клинических образцов с окраской по Граму (гной, отделяемое из ран). Указанный этап позволяет получить данные о составе микрофлоры в патологическом материале.

2. Культуральный метод. Исследуемый материал засевают на питательные среды: 5%-ный кровяной агар, желточно-солевой агар – для стафилококков; 5%-ный кровяной агар, шоколадный агар, сахарный бульон –

для стрептококков; среда Эндо для бактерий семейства *Enterobacteriaceae*; агар хромогенный для выделения *Candida spp.*; анаэробный кровяной агар – для анаэробов. Родовую и видовую идентификацию микроорганизмов проводили с использованием тест-систем Strepto 16 (Iachema), ПБДС (г. Нижний Новгород), ПБДЭ (г. Нижний Новгород). Идентификация до рода и вида основана на изучении биохимических свойств и серологической идентификации.

3. Конечным этапом являлось определение чувствительности выделенного возбудителя к антимикробным препаратам. С этой целью использовали диско-диффузионный метод на среде Мюллера – Хинтона, согласно Eucast (Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За пять лет было зарегистрировано 147 пациентов с диагнозом острого гнойного лимфаденита и аденофлегмоны челюстно-лицевой области, из них 65 мальчиков и 82 девочки, что составляет 44 и 56 % соответственно. Наиболее часто острый гнойный лимфаденит и аденофлегмона определялись в подчелюстном клетчаточном пространстве – в 40,14 % случаев и в области шеи – в 38,1 %, при этом количество пациентов с острым гнойным лимфаденитом было в среднем в 3,3 раза больше (табл. 1).

Максимальное количество заболевших зарегистрировано в возрасте до года (23,1 %) и в один год (13,6 %). С возрастом количество пациентов уменьшается: от 2 до 5 лет 6,8 – 10,9 %, от 6 до 9 лет – 4,8–5,4 %, постепенно снижаясь до 0,7–1,4 % к 13–14 годам. Наибольшая доля больных с воспалительным процессом в области шеи, а также

Таблица 1

Распределение пациентов по локализации процесса

Локализация	Диагноз	Количество пациентов		Количество пациентов всего	
		абс.	%	абс.	%
Подчелюстная область	Гнойный лимфаденит	48	32,65	59	40,14
	Аденофлегмона	11	7,48		
Область шеи	Гнойный лимфаденит	40	27,21	56	38,10
	Аденофлегмона	16	10,88		
Подподбородочная область	Гнойный лимфаденит	16	10,88	17	11,56
	Аденофлегмона	1	0,68		
Околоушная область	Гнойный лимфаденит	14	9,52	14	9,52
	Аденофлегмона	0	0		
Затылочная область	Гнойный лимфаденит	1	0,68	1	0,68
	Аденофлегмона	0	–		

в подчелюстной области была зарегистрирована в возрасте до года – в 34 и в 20 % случаев соответственно, с воспалительным процессом в подподбородочной области – в 4, 6 и 8 лет – по 17,6 %; в околоушной области – в 3 года и в 5 лет – по 21 % случаев.

Температурная реакция отмечалась у 31 % пациентов; наиболее часто – у детей с диагнозом флегмоны шеи (81 %). Изменения в анализах крови (лейкоцитоз и ускоренная СОЭ) зарегистрированы у 68 % пациентов; наибольший процент – в группах с диагнозом флегмоны шеи и острого гнойного лимфаденита шеи – 100 и 80 %; а также острого гнойного лимфаденита и флегмоны подчелюстной области – 73 и 72 % соответственно.

При лечении изучаемой категории пациентов наиболее часто назначались цефалоспорины 2-го поколения – в 39 % случаев и 3-го поколения – в 25 %. Также в лечении применялись цефалоспорины 1-го поколения и полусинтетические пенициллины – в 11 и в 12 % соответственно; амикацин – в 7,8 %, линкомицин – в 3,3 %, ванкомицин – в 1,1 % случаев.

По результатам микробиологического исследования выявлено, что ведущими бактериальными возбудителями воспалительного

процесса являлись золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) – 38,1 %, а также – бета-гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus haemolyticus*) – 14,3 %. Другие микроорганизмы встречались в единичных случаях; в 39,4 % рост микрофлоры отсутствовал (табл. 2). Отсутствие роста микрофлоры связано, вероятно, с неправильным забором материала, погрешностями хранения и транспортировки.

Антибиотикограммы золотистого стафилококка показали, что эти микроорганизмы обладали наибольшей чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам и монобактамам) – в 83 %, к макролидам – в 60,4 %, к фторхинолонам – в 56,6 %; в 3,8 % отмечалась устойчивость к линкомицину, в 1,9 % – к бета-лактамам (табл. 3). Устойчивость золотистого стафилококка к бета-лактамам объясняется выработкой пенициллин-связывающего белка 2a (ПСБ 2a).

Штаммы бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) обладали в 100 % чувствительностью к бета-лактамам, в 73,7 % – к макролидам, были устойчивы к линкомицину и макролидам (по 10,5 %).

Таблица 2

**Частота выделения возбудителей при острых гнойных лимфаденитах
и аденофлегмонах челюстно-лицевой области у детей**

Возбудитель	Количество	
	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	56	38,1
<i>Streptococcus haemolyticus (BHSA)</i>	21	14,3
<i>Streptococcus Pneumoniae.</i>	1	0,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	2
<i>Peptostreptococcus</i>	6	4,1
<i>Escherichia coli</i>	2	1,4
Роста нет	58	39,4

Таблица 3

**Результаты определения чувствительности к антибиотикам микроорганизмов,
выделенных из гнойных очагов**

Антибиотик	<i>Staph. aureus</i>		<i>Strep. haemolyticus (BHSA)</i>		<i>Staph. Epiderm</i>		<i>Strep. Pneumon.</i>		<i>Peptostrep.</i>		<i>E. coli</i>	
	чувствительность		чувствительность		чувствительность		чувствительность		чувствительность		чувствительность	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бета-лактамы	44	83	19	100	2	66,7	1	100	4	80	1	100
Амикацин	29	55,7	–	–	2	66,7	–	–	–	–	1	100
Макролиды	32	60,4	14	73,7	2	66,7	1	100	2	40	–	–
Ванкомицин	18	34,6	5	26,3	–	–	–	–	–	–	–	–
Линкомицин	15	28,8	2	10,5	–	–	–	–	–	–	–	–
Клиндамицин	9	17,3	6	31,6	–	–	–	–	–	–	–	–
Гентамицин	17	32,7	7	36,8	–	–	–	–	–	–	1	100
Фторхинолоны	30	56,6	3	15,8	–	–	–	–	–	–	1	100

Штаммы пептострептококка были наиболее чувствительны к бета-лактамам (в 80 %), эпидермального стафилококка – к бета-лактамам, амикацину, макролидам (по 66,7 %)

Штамм стрептококка пневмонии был чувствителен к бета-лактамным антибиотикам и макролидам (в 100 %); а штамм кишечной палочки – к бета-лактамам, амикацину, гентамицину и фторхинолонам (в 100 %).

Устойчивость штаммов бета-гемолитического стрептококка группы А, пептострептококка, эпидермального стафилококка, стрептококка пневмонии и кишечной па-

лочки к исследуемым антибактериальным препаратам не зарегистрирована.

Полученные данные имеют большое практическое значение, так как позволяют правильно ориентировать врачей в выборе рациональной антибиотикотерапии.

Выводы

1. Наибольшая частота острых гнойных лимфаденитов и аденофлегмон наблюдаются у детей от рождения до года (23,1 %), постепенно снижаясь до 0,68–1,36 % к 13–14 годам.

2. По локализации острых гнойных лимфаденитов и аденофлегмон преобладают подчелюстная область и область шеи (40,1 и 38,1 % соответственно).

3. Температурная реакция отмечалась у 31 %, изменения в анализах крови – у 68 % пациентов.

4. В этиологической структуре гнойных лимфаденитов и аденофлегмон у детей преобладает золотистый стафилококк.

5. Наибольшая чувствительность микроорганизмов, вызывающих острые гнойные лимфадениты и аденофлегмоны, отмечена к бета-лактамам антибиотикам и макролидам.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Персин Л.С., Елизарова В.М., Дьякова С.В. Стоматология детского возраста. М.: Медицина 2006; 640.

2. Челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство. Под ред. А.А. Кулакова. М.: ГОЭТАР-Медиа 2019; 692.

3. Детская хирургическая стоматология: учебно-методическое пособие. Под ред. А.К. Корсак. Минск: БГМУ 2009; 88.

4. Слободенюк В.В. Индивидуальный или эмпирический подход в лечении бакте-

риальных инфекций – куда ведут современные технологии? Клиническая лабораторная диагностика 2014; 59 (9): 20–21.

REFERENCES

1. Persin L.S., Elizarova V.M., D'yakova S.V. Pediatric dentistry. Moscow: Meditsina 2006; 640 (in Russian).

2. Oral and Maxillofacial Surgery: National Guidelines. Pod red. A.A. Kulakova. Moscow: GOETAR-Media 2019; 692 (in Russian).

3. Pediatric Surgical Dentistry: Teaching Guide. Pod red. A.K. Korsak. Minsk: BGMU 2009; 88 (in Russian).

4. Slobodenyuk V.V. Individual or empirical approach in the treatment of bacterial infections – where are modern technologies leading? *Clinical laboratory diagnostics* 2014; 59 (9): 20–21 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 02.07.2021

УДК 616.832-004.2-076-092

DOI: 10.17816/pmj38448-53

ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-17 У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ И ДВУХФАЗНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т.В. Байдина¹, Н.В. Сурсякова², М.В. Данилова^{1*}, Т.Н. Трушникова¹, Е.М. Куклина³

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Пермская краевая клиническая больница,

³Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, Россия

DYNAMICS OF INTERLEUKIN-17 IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND TWO-PHASE MODEL OF DISEASE PATHOGENESIS

T.V. Baidina¹, N.V. Sursyakova², M.A. Danilova^{1*}, T.N. Trushnikova¹, E.M. Kuklina³

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital,

³Perm Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation

Цель. Изучение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-17 в сыворотке крови у больных рассеянным склерозом.

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов с рассеянным склерозом. Произведена оценка выраженности неврологического дефицита по EDSS и MSFC. Определена концентрация интерлейкина-17 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Установлено, что у пациентов с рассеянным склерозом нормальная в целом по группе концентрация интерлейкина-17 в сыворотке крови обусловлена влиянием иммуномодулирующей терапии, а также снижением активности воспалительных процессов с нарастанием длительности заболевания.

© Байдина Т.В., Сурсякова Н.В., Данилова М.В., Трушникова Т.Н., Куклина Е.М., 2021

тел. +7 902 640 61 72

e-mail: m.a.danilova82@mail.ru

[Байдина Т.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики; Сурсякова Н.В. – врач отделения неврологии; Данилова М.А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и медицинской генетики; Трушникова Т.Н. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики; Куклина Е.М. – доктор биологических наук, старший научный сотрудник].

© Baidina T.V., Sursyakova N.V., Danilova M.A., Trushnikova T.N., Kuklina E.M., 2021

tel. +7 902 640 61 72

e-mail: m.a.danilova82@mail.ru

[Baidina T.V. – MD, PhD, Professor, Department of Neurology and Medical Genetics; Sursyakova N.V. – physician, Neurological Unit; Danilova M.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Neurology and Medical Genetics; Trushnikova T.N. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology and Medical Genetics; Kuklina E.M. – Doctor of Biological Sciences, senior researcher].

Выводы. Выявлено, что терапия ПИТРС наиболее эффективна на ранних этапах заболевания, на более поздних особую роль играют мероприятия, связанные с нейротрофической поддержкой.

Ключевые слова. Рассеянный склероз, иммуноферментный анализ, интерлейкин-17.

Objective. To study the concentration of the pro-inflammatory cytokine interleukin-17 in the blood serum of patients with multiple sclerosis.

Materials and methods. 68 patients with multiple sclerosis were examined. The severity of neurological deficit was assessed by EDSS and MSFC. The concentration of interleukin-17 in the blood serum was determined by the method of enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. It was found that in patients with multiple sclerosis, the concentration of interleukin-17 in the blood serum, normal in the group as a whole, was induced by the effect of immunomodulatory therapy as well as the decrease in the activity of inflammatory processes with an increase in the duration of disease.

Conclusions. It was found that MDDMS therapy is most effective in the early stages of the disease; in the later stages, activities associated with neurotrophic support play a special role.

Keywords. Multiple sclerosis, enzyme immunoassay, interleukin-17.

ВВЕДЕНИЕ

Цитокины – информационные молекулы, которые обеспечивают дистанционное взаимодействие между клетками иммунной системы. В повреждении нервной ткани при рассеянном склерозе (РС) участвуют провоспалительные цитокины: интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-12, ИЛ-23, интерферон гамма, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α), ИЛ-6, ИЛ-22, ИЛ-17. Эти вещества вызывают повышение проницаемости ГЭБ, миграцию клеток в очаг воспаления, повышение пролиферации аутоиммунных клеток [5]. Интересна роль ИЛ-17, который вырабатывают Th17 и минорная субпопуляция В-клеток. ИЛ-17 представляет собой цитокин, защищающий ткани организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций и играющий важную роль в воспалении [4]. ИЛ-17 индуцирует выработку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и хемокинов, активирует Т-клетки и нейтрофилы. Выявлена связь содержания в нервной системе клеток, продуцирующих ИЛ-17, и активности аутоиммунных заболеваний, в том числе и РС [6]. В экспериментальных моделях была показана роль ИЛ-17 в демиелинизации посредством

активации микроглии и привлечения гранулоцитов в очаг воспаления [7].

В настоящее время принята двухфазная модель патогенеза РС. В первой фазе значительно преобладают процессы воспаления с частыми обострениями и ремиссиями и появлением множества очагов на магнитно-резонансной томографии (МРТ). Показано, что уже на этом этапе и даже в самой дебютной его фазе – на стадии клинически изолированного синдрома – имеется аксональное повреждение. Однако оно выражено незначительно и частично обратимо. Во второй же фазе превалируют нейродегенеративные процессы, проявляющиеся в неуклонном прогрессировании неврологических расстройств, отсутствии (или снижении) активности процесса по данным МРТ, нарастающей атрофии головного и спинного мозга. Взаимосвязь нейродегенерации и воспаления обсуждается в литературе [1, 3]. Рассматриваются различные механизмы развития нейродегенерации [2]. Безусловный интерес представляет определение преобладающего компонента повреждения нервной ткани на каждом этапе заболевания у конкретного пациента, так как терапевтические возможности в отношении коррекции воспаления и нейродегенерации различны.

Цель исследования – определить динамику концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови пациентов с РС, сопоставить ее с клиническими проявлениями заболевания и оценить возможность использования этого показателя в качестве маркера трансформации его патогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследован 81 человек, из них 68 – пациенты с диагнозом РС и 13 – здоровые доноры. Для исследования был использован дизайн открытого поперечного контролируемого исследования. Обследование пациентов было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ. Все пациенты были осведомлены о целях и методах работы, возможных рисках и подписали информированное согласие перед исследованием.

Критериями включения в основную группу были: возраст от 18 до 60 лет, ремиттирующе-рецидивирующий тип течения РС, отсутствие обострения РС в период исследования и за 30 дней до него, достоверный диагноз РС соответственно критериям McDonald (2010), подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из основной группы: возраст моложе 18 и старше 60 лет, первично-прогрессирующий и вторично-прогрессирующий тип РС, установленная беременность на момент исследования, сопутствующие аутоиммунные, онкологические и тяжелые соматические заболевания, острые воспалительные заболевания или обострение РС на момент исследования, прием глюкокортикоидной терапии менее чем за 30 дней до исследования.

Все пациенты с диагнозом РС, принявшие участие в исследовании, удовлетворяли критериям включения.

Достоверный диагноз РС основывался на критериях McDonald (2010), данных анамнеза, клинического обследования и результатов МРТ-исследований головного и спинного мозга. Критерии диагностики доказывали распространенность процесса во времени и пространстве при исключении альтернативных диагнозов. Клиническое обследование пациентов включало сбор данных о длительности заболевания, частоте обострений, симптомов в дебюте заболевания. Всем пациентам с РС была проведена оценка неврологического статуса по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale). Тестирование функциональных возможностей верхних и нижних конечностей, а также когнитивных функций проводилось по MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). В исследуемой группе было 40 (59 %) женщин и 28 (41 %) мужчин в возрасте 20–57 лет. Средняя продолжительность заболевания составила 6,0 (3,0;10,0) г., частота обострений 0,60 (0,38;1,00) в год, среднее значение EDSS – 3,00 (2,00; 4,00) балла с диапазоном индивидуальных значений 1,00–6,00 балла. В зависимости от характера терапии выделено четыре группы пациентов:

– 1-я группа – 19 человек, принимавших интерфероны бета в течение не менее 6 месяцев (Интерферон бета-1a по 12 000 000 МЕ (44 мкг) 0,5 мл внутримышечно три раза в неделю, интерферон бета-1a по 6 000 000 МЕ (30 мкг) 1 мл внутримышечно один раз в неделю, интерферон бета-1b 9 600 000 МЕ (30 мкг) по 1 мл внутримышечно через день);

– 2-я группа – 18 человек, которые принимали глатирамера ацетат в течение не менее 6 месяцев по 20 мг один раз в день в виде инъекции;

– 3-я группа – 20 человек, получавших натализумаб в течение не менее 6 месяцев (300 мг в виде внутривенной инфузии один раз в 28 дней);

– 4-я группа – 11 человек, не получающие препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), в течение как минимум 6 месяцев до начала исследования. В эту группу вошли пациенты, которым диагноз РС был поставлен недавно, и иммуномодулирующая терапия только планировалась, либо пациенты, отказавшиеся от ПИТРС по различным соображениям (плохая переносимость, личные особенности пациентов).

Эти четыре группы не отличались между собой по возрасту, половому составу, длительности заболевания, частоте обострений и значению EDSS. Однако пациенты без лечения ожидаемо отличались от пациентов с ПИТРС в целом по данным трех последних показателей.

В сыворотке крови была исследована концентрация ИЛ-17 с помощью набора «ИФА- ИЛ-17А» производства ООО «Цитокин», Россия, методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Ввиду небольшого объема выборок и неправильного распределения значений были использованы непараметрические статистические методы. Для описания количественных признаков использовался формат с указанием медианы, первого и третьего квартиля – Me (UQ ; LQ). Сравнительный анализ полученных в ходе исследования количественных данных в двух независимых группах был выполнен с использованием U -критерия Манна – Уитни, в трех и более – по анализу ANOVA, а в случае сравнения по-

казателей в группе использовался критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ произведен при помощи рангового коэффициента Спирмена (R). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с РС уровень ИЛ-17 в сыворотке крови был 39,75 (18,6; 70,81) пг/мл, а у здоровых добровольцев – 48,05 (39,75; 124,48) пг/мл, разница между ними оказалась статистически не значимой ($p = 0,150$). Нормальное значение воспалительного цитокина в группе в целом у пациентов с воспалительным характером заболевания объясняется результатами предпринятого анализа.

Прием терапии первой линии одинаково влиял на продукцию ИЛ-17, приближая ($p < 0,05$) его концентрацию в сыворотке крови к значению здоровых доноров: интерфероны бета – 51,62 (11,63; 70,80) пг/мл, глатирамера ацетат – 43,37 (32,67; 56,39). У пациентов, принимавших натализумаб, было отмечено более выраженное снижение ИЛ-17 – 24,45 (16,28; 37,38) пг/мл, чем у пациентов, получающих глатирамера ацетат, и было ниже, чем у пациентов без терапии – 78,06 (65,98; 175,40) пг/мл. Более того, концентрация ИЛ-17 в сыворотке крови при лечении натализумабом была даже ниже, чем у здоровых доноров, что отражает эффективность данного препарата в подавлении аутоиммунитета. Таким образом, нормальное содержание изучаемого воспалительного цитокина, отчасти, объясняется ПИТРС, которые получали пациенты, при этом натализумаб – препарат второй линии – подтвердил свой выраженный противовоспалительный эффект, превосходящий возможности препаратов первой линии.

Достоверных корреляционных связей уровня ИЛ-17 с клиническим состоянием пациентов не было выявлено. Однако установлена тенденция связи уровня ИЛ-17 с состоянием церебральной функциональной системы ($R = 0,23$; $p = 0,061$), а также со скоростью выполнения девятилуночного теста ($R = -0,21$; $p = 0,088$). Есть предположение, что данная тенденция обрела бы характер закономерности при увеличении численности обследованных либо при анализе показателей при разделении пациентов по длительности заболевания, поскольку, как это будет показано в дальнейшем, на значения концентрации ИЛ-17 существенно влияет стаж болезни.

При проведении корреляционного анализа установлена обратная связь концентрации ИЛ-17 в сыворотке с длительностью заболевания ($R = -0,26$; $p = 0,035$) – концентрация ИЛ-17 снижается в процессе течения РС. Результаты корреляционного анализа подтверждены сравнительным анализом: по содержанию ИЛ-17 пациентов разделили на две группы относительно значения медианы здоровых доноров. В первой группе значение ИЛ-17 было ниже медианы (от 0 до 48,05 пг/мл), в нее вошел 41 человек (среднее значение концентрации ИЛ-17 – 23,29 (11,64; 37,39) пг/мл), во вторую группу вошли 27 пациентов с ИЛ-17 $\geq 48,05$ пг/мл (среднее значение концентрации ИЛ-17 – 73,22 (56,40; 185,73) пг/мл). Стаж болезни был существенно ($p = 0,001$) меньше у пациентов с высокой концентрацией (4,0 (2,0;7,0) г.) по сравнению с больными с низкой концентрацией (7,0 (5,0;11,0) г.) ИЛ-17 в сыворотке крови. Выявленная закономерность объясняет нормальное значение концентрации ИЛ-17 в группе обследованных больных в целом, ибо высокая концентрация воспалительного интерлейкина на ранних этапах болезни нивелируется ее последующим снижением.

Кроме того, установленная закономерность подтверждает современное представление о снижении значения воспалительных механизмов в развитии заболевания на его поздних этапах. Для определения клинических коррелятов, соответствующих снижению значения воспаления и встраиванию нейродегенеративных механизмов в патогенез заболевания, было проведено сравнение концентрации ИЛ-17 в сыворотке крови у пациентов с разным уровнем EDSS. Для этого всех пациентов с РС поделили на три группы. В первую вошли 18 пациентов с минимальными проявлениями заболевания (EDSS до 2 баллов включительно), во вторую – 25 больных со значениями EDSS от 2,5 до 3,5 балла, а в третью – 25 человек с EDSS, равной или превышающей 4 балла. Средние значения концентрации ИЛ-17 в этих группах составили соответственно 57,60 (18,61; 175,42); 49,24 (25,62; 70,80) и 27,97 (16,28; 39,75) пг/мл. При сравнении методом ANOVA установлено достоверно высокое содержание ИЛ-17 у пациентов с небольшим баллом по EDSS ($p = 0,049$) с последующим снижением.

Выводы

1. У пациентов с РС нормальное среднее значение ИЛ-17 объясняется корригирующим влиянием иммуномодулирующей терапии, особенно препаратом второй линии – натализумабом, а также существенным снижением этого провоспалительного цитокина в процессе развития заболевания, когда уменьшается значение воспалительных механизмов в прогрессировании РС, и основную роль начинают играть механизмы нейродегенерации.
2. Эта трансформация патогенеза заболевания происходит достаточно рано – уже при достижении EDSS значения 2 баллов.

3. Вследствие этого терапия ПИТРС наиболее эффективна на ранних этапах заболевания, на более поздних – особое значение приобретают мероприятия, связанные с нейротрофической поддержкой.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Ревнивых М.Ю. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и способы ее коррекции. Академический журнал Западной Сибири 2019; 15 (4–81): 46–47.

2. Трушников Т.Н., Медведева Е.Л., Байдина Т.В., Данилова М.А. Мозговой и цилиарный нейротрофические факторы у больных рассеянным склерозом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014; 114 (10–2): 33–36.

3. Шмидт Т.Е. Нейродегенерация при рассеянном склерозе и нейропротективное действие глатирамера ацетата (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2012; 112 (9–2): 123–128.

4. Beringer A., Noack M., Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends in Molecular Medicine* 2016; 22 (3): 230–241.

5. Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015; 15: 545–558.

6. Zenobia C., Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol* 2015; 69: 142–159.

7. Zimmermann J., Emrich M., Krauthausen M. IL-17A Promotes Granulocyte Infiltration, Myelin Loss, Microglia Activation, and Behavioral Deficits During Cuprizone-Induced demyelination. *Molecular neurobiology* 2018; 55 (2): 946–957.

REFERENCES

1. Kicherova O.A., Reykbert L.I., Revniykh M.Yu. Neurodegeneration in multiple sclerosis and methods of its correction. *Akademicheskiiy zhurnal Zapadnoy Sibiri* 2019; 15 (4–81): 46–47 (in Russian).

2. Trushnikova T.N., Medvedeva E.L., Baydina T.V., Danilova M.A. Brain and ciliary neurotrophic factors in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry C.C. Korsakov* 2014; 114 (10–2): 33–36 (in Russian).

3. Schmidt T.E. Neurodegeneration in multiple sclerosis and the neuroprotective effect of glatiramer acetate (literature review). *Journal of Neurology and Psychiatry C.C. Korsakov. Special issues* 2012; 112 (9–2): 123–128 (in Russian).

4. Beringer A., Noack M., Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends in Molecular Medicine* 2016; 22 (3): 230–241.

5. Dendrou C.A., Fugger L., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology* 2015; 15: 545–558.

6. Zenobia C., Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol* 2015; 69: 142–159.

7. Zimmermann J., Emrich M., Krauthausen M. IL-17A Promotes Granulocyte Infiltration, Myelin Loss, Microglia Activation, and Behavioral Deficits During Cuprizone-Induced demyelination. *Molecular neurobiology* 2018; 55(2): 946–957.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 10.08.2021

УДК 616.36-003.826+616.36-004]-07:616-018.74-008.1-078.33

DOI: 10.17816/pmj38454-61

ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТЕАТОЗЕ И ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ

И.А. Булатова*, А.М. Мифтахова, И.Л. Гуляева

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

SEVERITY OF INFLAMMATORY SYNDROME AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN STEATOSIS AND LIVER FIBROSIS

I.A. Bulatova*, A.M. Miftakhova, I.L. Gulyaeva

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить выраженность воспалительного синдрома по сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6, синдрома эндотелиальной дисфункции по уровню васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР) и функциональной активности фактора Виллебранда (ФВ) в крови у пациентов с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) и фиброзом печени (ФП) вирусного генеза.

Материалы и методы. Обследовано 52 пациента с НАСП и 27 больных ФП вирусной этиологии (гепатит С). Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц. В крови определяли концентрации ФНО- α , ИЛ-6 и ВЭФР методом иммуноферментного анализа. Функциональную активность ФВ измеряли по уровню агрегации с индуктором ристоцетином на лазерном агрегометре.

Результаты. По результатам ИФА у пациентов обеих исследуемых групп было зарегистрировано повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 53

в сравнении с контролем, более выраженное при вирусном ФП. Гиперпродукция ВЭФР наблюдалась в обеих группах пациентов, причем при вирусном ФП концентрация данного маркера была значимо

© Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л., 2021

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Мифтахова А.М. – аспирант кафедры патологической физиологии; Гуляева И.Л. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии].

© Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L., 2021

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Head of Department of Normal Physiology, Professor of Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Miftakhova A.M. – postgraduate student, Department of Pathological Physiology; Gulyaeva I.L. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathological Physiology].

выше, чем при НАСП ($p = 0,002$). Функциональная активность ФВ у больных НАСП и в группе с ФП также достоверно превышала значения контроля, но значимых различий между нозологическими формами не отмечалось ($p = 0,675$).

Выводы. Течение НАСП и вирусного ФП характеризуется развитием воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции, ассоциированными с увеличением выработки провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и гиперпродукцией ВЭФР, более выраженными при ФП. Функциональная активность ФВ также повышается при обеих нозологических формах, но без значимых различий.

Ключевые слова. Неалкогольный стеатоз печени, фиброз печени, цитокины, эндотелиальная дисфункция.

Objective. To evaluate the severity of the inflammatory syndrome by the serum concentration of proinflammatory cytokines of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukin-6, endothelial dysfunction syndrome (ED) by the level of vasoendothelial growth factor (VEGF) and the functional activity of Willebrand factor (WF) in the blood of patients with nonalcoholic liver steatosis (NALS) and liver fibrosis (LF) of viral genesis.

Materials and methods. 52 patients with NALS and 27 patients with LF of viral etiology (hepatitis C) were examined. The control group included 20 practically healthy individuals. The concentrations of TNF- α , IL-6 and VEGF were determined in the blood by enzyme immunoassay. The functional activity of WF was measured by the level of aggregation with the inducer ristocetin using laser aggregometer.

Results. According to the results of ELISA, an increase in serum levels of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 was registered in patients of both study groups in comparison with the control, being more pronounced in patients with viral LF. Hyperproduction of VEGF was observed in both groups of patients, and the concentration of this marker was significantly higher in viral LF than in patients with NALS ($p = 0.002$). The functional activity of WF in patients with NALS and in the group with LF also significantly exceeded the control values, but there were no significant differences between the nosological forms ($p = 0.675$).

Conclusions. The course of NALS and viral LF is characterized by the development of an inflammatory syndrome and ED, associated with an increase in the production of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 and hyperproduction of VEGF, more pronounced in LF. The functional activity of WF also increases in both nosological forms, but without significant differences.

Keywords. Nonalcoholic liver steatosis, liver fibrosis, cytokines, endothelial dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Основную долю хронических заболеваний печени составляют неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и хронические вирусные гепатиты. Одним из компонентов сложного патогенеза развития и прогрессирования неалкогольной НАЖБП является воспаление, непосредственными факторами которого являются нарушенные функции внутриклеточных структур митохондрий и активация свободных радикалов, вызывающие гибель гепатоцитов и развитие фиброза. Свободные радикалы запускают реакции перекисного

окисления липидов и секрецию провоспалительных цитокинов, что приводит к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты перекисного окисления липидов, некроз гепатоцитов и цитокины являются активаторами стеллатных клеток Ито, стимуляция которых сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени [1–4].

Нарушения внутрипеченочной гемодинамики при фиброзе печени (ФП) нередко связывают с повреждением эндотелиальной

выстилки синусоидов и эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Причем отягощение патологии эндотелийзависимой вазодилатации напрямую зависит от прогрессирования фиброза [5].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что ЭД определенно имеет место при стеатогепатите, проявляется повышением уровня васкулоэндотелиального фактора роста (ВЭФР). При стеатозе печени достоверное повышение маркеров ЭД подтверждено только в части исследований, в то время как в других исследованиях сообщается об отсутствии различий между пациентами со стеатозом печени и здоровыми людьми.

В ряде исследований, проведенных на крысах с НАЖБП и метаболическим синдромом, было показано, что ЭД возникает еще до начала воспаления и развития фиброза в печени [6, 7].

Цель исследования – оценить выраженность воспалительного синдрома по сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6, синдрома ЭД по уровню ВЭФР и функциональной активности фактора ФВ в крови у пациентов с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) и ФП вирусного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 52 пациентов с НАСП, в том числе 17 мужчин (33 %) и 35 женщин (67 %), средний возраст $43,0 \pm 11,1$ г., 27 больных ФП вирусной этиологии (гепатит С), среди которых было 14 (52 %) мужчин и 13 (48 %) женщин, средний возраст $37,6 \pm 4,3$ г. Группа контроля включала 20 практически здоровых лиц.

В группу НАСП отнесли пациентов с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела более 25 или окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), признаками стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, не имеющих синдрома цитолиза. В группу с ФП включили пациентов с подтвержденным серологическими и генетическими методами гепатитом С. Оценку выраженности ФП проводили с помощью ультразвуковой эластографии на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция): плотность печени по данным эластографии составила 6,7 (6,1; 7,3), что соответствует стадии F1–2.

Концентрации ФНО- α , ИЛ-6 и ВЭФР в сыворотке крови определяли с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия, г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа и регистрацией результатов на фотометре Stat-Fax 2100 (США). Функциональную активность ФВ оценивали по уровню агрегации с индуктором ристоцетином реактивами фирмы НПО «РЕНАМ» (Россия, г. Москва) на лазерном агрегометре «Биола-230LA» НПФ «БИОЛА» (Россия, г. Москва).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ПК с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015 [8].

Для анализа количественных признаков применялись медиана (*Me*) и квартили (*Q1*, *Q3*). Для сравнения двух групп между собой использовали критерий Манна – Уитни (*U*). Различия между выборками считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось

с помощью коэффициента корреляции (r). Корреляция считалась статистически достоверной при $p < 0,05$. В тексте и таблицах полученные на выборках средние и относительные величины представлены в виде доверительных (95 %) интервалов: средние величины – $M \pm 2 m$ или $Me (x_j - x_k)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам ИФА у пациентов обеих исследуемых групп зарегистрировано повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 в сравнении с контролем (таблица).

Полученные данные согласуются с рядом других исследований, изучающих взаимосвязь между уровнями провоспалительных цитокинов в крови пациентов со стеатозом печени и выраженностью морфологических изменений в печени. У больных НАЖБП, по некоторым данным, обнаружено значимое повышение ФНО- α и ИЛ-6, значимая положительная корреляционная связь между ФНО- α и печеночными ферментами, а также высказано предположение, что уровень ФНО- α может отражать активность стеатогепатита [9]. Другие исследователи предложили устанавливать диагноз стеатоза печени при увеличении содержания ИЛ-6 и также выявили прямую корреляцию между ФНО- α и уровнем трансаминаз [10].

Есть работы, в которых установлена положительная корреляция между ФНО- α , ИЛ-6 и индексом гистологической активности в печени. У больных с выраженным стеатозом (2-й и 3-й степени) содержание ФНО- α было выше, чем при первой степени стеатоза [9, 11]. Во многих работах показано, что развитие фибротических изменений в печени связано с уровнем продукции провоспалительных цитокинов [12, 13].

По нашим данным, у пациентов с вирусным ФП сывороточные концентрации ФНО- α и ИЛ-6 были значимо выше, чем у больных НАСП ($p = 0,021$; $p = 0,039$ и $p = 0,002$ соответственно) (см. таблицу). Таким образом, течение НАСП и вирусного ФП ассоциировано с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, более выраженной при ФП.

Синдром повреждения эндотелия с гиперпродукцией ВЭФР наблюдался в обеих группах пациентов, причем при вирусном ФП концентрация данного маркера была значимо выше, чем при НАСП ($p = 0,002$). Функциональная активность ФВ у больных НАСП ($p = 0,001$ и $p = 0,01$) и в группе с ФП ($p < 0,001$ и $p = 0,001$) также достоверно превышала данные контрольной группы, но значимых различий между нозологическими формами не отмечалось ($p = 0,675$) (см. таблицу).

Концентрации цитокинов и маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с НАСП, вирусным ФП и в группе контроля

Показатель	Контроль, $n = 20$	НАСП, $n = 52$	ФП, $n = 27$
ФНО- α , пг/мл	0,0 (0,0; 0,0)	1,1 (0,0; 2,1) ¹	2,1 (0,9; 3,1) ^{2,3}
ИЛ-6, пг/мл	0,0 (0,0; 0,0)	1,0 (0,0; 2,2) ¹	2,2 (0,4; 7,8) ^{2,3}
ВЭФР, пг/мл	86,7 (10,7; 175,1)	184,6 (94,8; 291,7) ¹	365,0 (232,8; 617,3) ^{2,3}
ФВ, %	78,1 (55,4; 83,8)	94,0 (75,8; 105,8) ¹	93,5 (72,1; 103,5) ²

Примечание: p – значимость различий; ¹ – различия достоверны в группах контроля и СП; ² – различия достоверны в группах контроля и ФП; ³ – различия достоверны в группах СП и ФП.

Повреждение эндотелия сопровождается гиперпродукцией ВЭФР, что, в свою очередь, приводит к капилляризации синусоидов печени на фоне воспаления и прогрессированию фиброза. По данным литературы, увеличение уровня ВЭФР соответствовало выраженности ФП [14, 15].

В ряде других работ приведены сведения, что ФВ значительно повышается при стеатозе, это может быть следствием повреждения эндотелия. При этом показано, что данный маркер в крови коррелирует с выраженностью гистологических изменений в печени [16–18].

В группе пациентов с НАСП концентрация ВЭФР прямо коррелировала с уровнем ФВ ($r = 0,624$; $p < 0,001$), а цитокины ФНО- α и ИЛ-6 – друг с другом ($r = 0,510$; $p = 0,004$). У больных вирусным фиброзом отмечалась прямая взаимосвязь ФНО- α с ИЛ-6 ($r = 0,575$; $p < 0,001$). По данным литературы повышение уровня цитокинов в крови при НАЖБ прямо коррелирует с тяжестью болезни и со степенью ЭД [19, 20].

ВЫВОДЫ

1. Течение НАСП и вирусного ФП характеризуется развитием воспалительного синдрома и ЭД, ассоциированными с увеличением выработки провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и гиперпродукцией ВЭФР, более выраженными при ФП.

2. Функциональная активность ФВ также повышается при обеих нозологических формах, но без значимых различий между ними.

3. Выраженность процессов стеатоза и фиброза в печени нарастает по мере активации механизмов воспаления и повреждения эндотелия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Ковтун О.П. Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы). Уральский медицинский журнал 2018; 13 (168): 119–134.

2. Буеверов А.О., Богомалов П.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатит. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2012; 5: 12–18.

3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2016; 2: 24–42.

4. Мехтиев С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. Фарматека 2014; 6: 80–87.

5. Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени. Казанский медицинский журнал 2014; 1 (95): 41–45.

6. Yang L., Kwon J., Popov Y., Gajdos G.B., Ordog T., Brekken R.A., Mukhopadhyay D., Schuppan D., Bi Y., Simonetto D., Shah V.H. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. Gastroenterology 2014; 5 (146): 1339–1350.

7. Драткина О.М., Деева Т.А., Ивашкин В.Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив 2015; 5 (87): 76–83.

8. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ: учеб.-метод. пособие. 3-е изд., испр. и доп. Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; Саратов: Амирит 2019; 96.
9. Гейвандова Н.И., Белова Н.Г., Александрович Г.А. Сывороточные цитокины у больных неалкогольной жировой болезнью печени и их взаимосвязь с выраженностью морфологических изменений. Медицинский вестник Северного Кавказа 2011; 1: 9–12.
10. Алдашева Ж.А., Салханов Б.А., Давлятишин Т.И., Аюпова Ж.Г. Оценка диагностической ценности определения некоторых цитокинов в сыворотке крови больных со стеатозами печени. Вестник АГИУВ 2010; 2: 26–28.
11. Zhang Y., Chatzistamou I., Kiaris H. Transcriptomic coordination at hepatic steatosis indicates robust immune cell engagement prior to inflammation. BMC Genomics 2021; 22 (1): 454.
12. Коротчаева Ю.В., Самоходская Л.М., Сперанский А.И. и др. Прогностическое значение определения Ил-6 в сыворотке крови и цитохрома P450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 2 (18): 42–47.
13. Daniela Adriana Ion., Mibaela Radulescu, Victoria Aramă et al. Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C. BMC Infectious Diseases 2013; 13 (suppl 1).
14. Hammam O., Mahmoud O., Zabran M. et al. A Possible Role for TNF- α in Coordinating Inflammation and Angiogenesis in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. Gastrointest. Cancer Res 2013; 4 (6): 107–114.
15. Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R. et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2008; 5 (27): 412–421.
16. Bilgir O., Bilgir F., Bozkaya G., Calan M. Changes in the levels of endothelium-derived coagulation parameters in nonalcoholic fatty liver disease. Blood Coagul. Fibrinolysis 2014; 2 (25): 151–155.
17. Verrijken A., Francque S., Mertens I. et al. Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2014; 1 (59): 121–129.
18. Targher G., Byrne C.D. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and its hemostatic/thrombotic and vascular complications. Semin Thromb Hemost 2013; 2 (39): 214–228.
19. Пивторак Е.В. Нарушения функции эндотелия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 2 (102): 63.
20. Вульф М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А., Левада Е.В., Волкова Л.В., Затолокин П.А., Газатова Н.Д., Литвинова Л.С. Факторы, способствующие развитию неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности при ожирении. Биомедицинская химия 2018; 64 (5): 444–450.

REFERENCES

1. Morozova T.S., Grishina I.F., Kovtun O.P. Cytokine profile in chronic diffuse liver diseases (literature review). Ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2018; 13 (168): 119–134 (in Russian).
2. Bueverov A.O., Bogomolov P.O. "Cytokine explosion" and the progression of non-

alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* 2012; 5: 12–18 (in Russian).

3. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr.* Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* 2016; 2: 24–42 (in Russian).

4. *Mekhtiev S. N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A.* Modern ideas about liver fibrosis and methods of its correction. *Farmateka* 2014; 6: 80–87 (in Russian).

5. *Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E.V.* Functional state of the endothelium in patients with viral hepatitis and cirrhosis of the liver. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 1 (95): 41–45 (in Russian).

6. *Yang L., Kwon J., Popov Y., Gajdos G.B., Ordog T., Brekken R.A., Mukhopadhyay D., Schuppan D., Bi Y., Simonetto D., Shab V.H.* Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Fibrosis Resolution and Repair in Mice. *Gastroenterology* 2014; 5 (146): 1339–1350.

7. *Drapkina O.M., Deeva T.A., Ivashkin V.T.* Evaluation of endothelial function and the degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskiy arkhiv* 2015; 5 (87): 76–83 (in Russian).

8. *Shelud'ko V.S., Devyatkova G.I.* Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials: ucheb.-metod. posobie. Izd 3-e, ispravl. i dop. Perm': FGBOU VO PGMU im. akademika E.A. Vagnera Minzdrava Rossii; Saratov: Amirit 2019; 96 (in Russian).

9. *Geyvandova N.I., Belova N.G., Aleksandrovich G.A.* Serum cytokines in patients

with non-alcoholic fatty liver disease and their relationship with the severity of morphological changes. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2011; 1: 9–12 (in Russian).

10. *Aldasheva Zh.A., Salkhanov B.A., Davlyatshin T.I., Ayupova Zh.G.* Evaluation of the diagnostic value of the determination of certain cytokines in the blood serum of patients with liver steatosis. *Vestnik AGIUV* 2010; 2: 26–28 (in Russian).

11. *Zhang Y., Chatzistamou I., Kiaris H.* Transcriptomic coordination at hepatic steatosis indicates robust immune cell engagement prior to inflammation. *BMC Genomics* 2021; 22 (1): 454.

12. *Korotchaeva Yu.V., Samokhodskaya L.M., Speranskiy A.I. i dr.* Prognostic value of determination of Il-6 in blood serum and cytochrome P450 in liver tissue in patients with chronic hepatitis C. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 2 (18): 42–47 (in Russian).

13. *Daniela Adriana Ion., Mihaela Radulescu, Victoria Aramă et al.* Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13 (suppl 1).

14. *Hammam O., Mahmoud O., Zabran M. et al.* A Possible Role for TNF- α in Coordinating Inflammation and Angiogenesis in Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest. Cancer Res* 2013; 4 (6): 107–114.

15. *Jarrar M.H., Baranova A., Collantes R. et al.* Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 5 (27): 412–421.

16. *Bilgir O., Bilgir F., Bozkaya G., Calan M.* Changes in the levels of endothelium-derived coagulation parameters in nonalcoholic fatty liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014; 2 (25): 151–155.

17. Verrijken A, Francque S, Mertens I *et al.* Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2014; 1 (59): 121–129.

18. Targher G, Byrne C.D. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease and its hemostatic/thrombotic and vascular complications. *Semin Thromb Hemost* 2013; 2 (39): 214–228.

19. Pivtorak E.V. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2014; 2 (102): 63 (in Russian).

20. Vul'f M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaya D.A., Levada E.V., Volkova L.V., Zatulokin P.A., Gazatova N.D., Litvinova L.S. Factors contributing to the development of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance in obesity. *Biomeditsinskaya khimiya* 2018; 64 (5): 444–450 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.08.2021

УДК 616.314.17-002-07:616.316-008.8]-076

DOI: 10.17816/pmj38462-69

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

**О.С. Гилёва¹, Ю.В. Мандра², Е.Ю. Сивак¹, Л.Г. Полушина²,
Т.В. Либик¹, А.Ю. Максимова², Д.Ю. Соснин^{1*}**

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

NORMAL CONCENTRATION OF ORAL FLUID PROCALCITONIN AND CONCENTRATION IN PERIODONTITIS

**O.S. Gileva¹, Yu.V. Mandra², E.Yu. Sivak¹, L.G. Polushina²,
T.V. Libik¹, A.Yu. Maksimova², D.Yu. Sosnin^{1*}**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Цель. Изучить концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в ротовой жидкости здоровых и больных пародонтизом.

Материалы и методы. Изучили концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в ротовой жидкости у 42 больных пародонтизом (основная группа) и у 25 пациентов с санированной полостью рта (группа сравнения).

Результаты. Медианы результатов группы сравнения в 1,658 раза превысили соответствующие данные основной группы ($p = 0,004315$) и составили для основной группы 114 (64; 144) пг/мл, а для группы сравнения 189 (117; 485) пг/мл. Не обнаружено различий в концентрации ПКТ ротовой жидкости

© Гилёва О.С., Мандра Ю.В., Сивак Е.Ю., Полушина Л.Г., Либик Т.В., Максимова А.Ю., Соснин Д.Ю., 2021

тел. + 7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Гилёва О.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Мандра Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Сивак Е.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Полушина Л.Г. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела общей патологии ЦНИЛ; Либик Т.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний; Максимова А.Ю. – аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО].

© Gileva O.S., Mandra Yu.V., Sivak E.Yu., Polushina L.G., Libik T.V., Maksimova A.Yu., Sosnin D.Yu., 2021

tel. + 7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Gileva O.S. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Mandra Yu.V. – MD, PhD, Professor, Professor of Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Sivak E.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Polushina L.G. – Candidate of Medical Sciences, researcher, Central Research Laboratory; Libik T. V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases; Maksimova A. Yu – postgraduate student, Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology, chief researcher of Central Research Laboratory; Sosnin D. Yu. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics].

между мужчинами и женщинами ($p = 0,052$). Не обнаружено зависимости содержания ПКТ в слюне от возраста испытуемых ($R = -0,208$).

Выводы. Уменьшение концентрации ПКТ в ротовой жидкости может быть обусловлено снижением бактериальной нагрузки вследствие предварительной санации полости рта и разведением слюны, обусловленном активацией процессов экссудации и слюнотечения при воспалении тканей пародонта.

Ключевые слова. Пародонтит, ротовая жидкость, слюна, прокальцитонин.

Objective. To study the procalcitonin concentration (PCC) in the oral fluid of healthy persons and patients with periodontitis.

Materials and methods. The procalcitonin concentration was studied in the oral cavity of 42 patients with periodontitis (main group) and 25 patients with sanitized oral cavity (comparison group).

Results. The result medians in the comparison group by 1.658 times exceeded the median in the main group ($p = 0,004315$) and made up for the main group 114 (64; 144) pg/ml and for the comparison group 189 (117; 485) pg/ml. No differences in the oral fluid PCC concentration between men and women ($p = 0,052$) were revealed. There was not observed the dependence of the PCC content in the saliva on the age of the examined persons ($R = -0,208$).

Conclusions. The decrease in the oral fluid PCC concentration can be induced by the decrease in the bacterial load due to preliminary sanitation of the oral cavity and dilution of the saliva as a result of activation of exudation and salivation processes in periodontium tissue inflammation.

Keywords. Periodontitis, oral fluid, saliva, procalcitonin.

ВВЕДЕНИЕ

Пародонтит – одно из наиболее распространённых стоматологических заболеваний полости рта, являющееся частой причиной нарушения целостности зубного ряда [1, 2]. В его патогенезе значительную роль играет воспалительный процесс в слизистой оболочке полости рта, в частности в пародонте [3]. Биологические жидкости полости рта, буккальный эпителий характеризуются изменением своих характеристик при различных стоматологических заболеваниях [4–6]. Это позволяет использовать их для диагностики и оценки динамики различных патологических процессов, в частности воспалительных заболеваний полости рта [4, 6, 7]. Определенный интерес представляет исследование содержания прокальцитонина (ПКТ) – белка с недостаточно ясной собственной функцией, который на сегодняшний день рассматривается как показатель системной воспалительной

реакции преимущественно бактериального происхождения.

Цель исследования – изучить концентрацию ПКТ в ротовой жидкости здоровых и больных пародонтитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено одномоментное наблюдательное исследование типа «случай – контроль». Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения, и на его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ.

В исследование включены пациенты, госпитализированные для лечения в стома-

тологическую клинику ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава РФ, а также добровольцы: сотрудники, родственники сотрудников и волонтеры. Общее количество обследованных – 67 человек. Основную группу составили больные ($n = 42$) хроническим периодонтитом, обратившиеся в период обострения. Диагноз подтверждался результатами клинико-рентгенологического обследования. Группу сравнения составили пациенты ($n = 25$), проходившие ежегодный диспансерный осмотр с участием стоматолога, не предъявлявшие специфических жалоб, указывающих на патологию пародонта. Группы не различались по возрасту обследованных (в основной – $46,69 \pm 12,24$ г.; в группе сравнения – $44,52 \pm 13,81$ г.; $p = 0,357$), по соотношению полов: в основной группе соотношение «мужчины/женщины» составило 10/32, в группе сравнения – 5/20 (двусторонний критерий Фишера $p = 0,7175$).

Состав ротовой жидкости зависит от особенностей ее сбора, что требует их стандартизации [8, 9]. Исследовали ротовую жидкость, представляющую собой смешанную нестимулированную слюну, собранную через 1,5–2 ч после завтрака в диапазоне времени от 9 до 12 ч. Обследуемого просили в положении сидя опустить голову и держать рот открытым в течение 2 мин. Секреты желез и слизистой полости рта (базальная, не стимулированная секреция) аккумулировались на дне полости рта. Скапливающуюся ротовую жидкость собирали стеклянной пипеткой (использовали глазную пипетку) и переносили в пластиковую пробирку. Процедуру повторяли несколько раз до получения объема слюны не менее 0,5 мл. После сбора собранный материал центрифугировали при 2000g. Надосадочную жидкость, отделившуюся после центрифугирования,

аликвотировали в пробирки Эппендорфа и не позднее 4 ч от момента сбора помещали в холодильную камеру и хранили до исследования при температуре – 40 °C [5].

Концентрацию ПКТ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» (номер по каталогу А-9004) («Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США). Правильность определения концентрации ПКТ контролировали по результатам измерения внутреннего стандарта, значения которого составили 2,67 и 2,73 пг/мл при диапазоне допустимых значений 2,3–3,1 нг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (25%-ный; 75%-ный процентиль), а также минимальное (min) и максимальное (max) значение. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка (таблица). Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения, что послужило основанием для применения непараметрических методов при выполнении дальнейшего статистического анализа.

Две независимые выборки сравнивали с использованием U -критерия Манна – Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) приняли величину уровня статистической значимости, равную или меньшую 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание ПКТ во всех образцах ротовой жидкости ($n = 67$) колебалось в широком диапазоне – от 8 до 2068 пг/мл. Среднее содержание ПКТ составило $291,3 \pm 0,441,5$ пг/мл, медиана и интерквартильный диапазон составили 133 (77;238) пг/мл. Описательные статистические характеристики первичных результатов представлены в таблице.

После анализа первичных данных на наличие грубых ошибок и выбросов из дальнейших расчетов были исключены пять результатов, которые были расценены как

грубые ошибки и выбросы: из основной группы – два результата из 42, из контрольной – три из 25.

После повторного анализа первичных результатов и их медико-статистической обработки установлена статистически значимая разница в содержании ПКТ между данными основной группы и группы сравнения (U критерий Манн – Уитни = 246; $p = 0,004315$). Медиана результатов группы сравнения в 1,658 раза превысила медиану основной группы. Значения Me ($Q1$; $Q3$) составили для основной группы 114 (64; 144) пг/мл, а для группы сравнения – 189 (117; 485) пг/мл (рисунок).

Содержание прокальцитонина (пг/мл) в ротовой жидкости обследованных

Характеристика	Основная группа	Группа сравнения
Обследованные, абс.	42	25
Средняя концентрация прокальцитонина (M) и его стандартное отклонение (SD)	$179,3 \pm 313,5$	$479,5 \pm 556,2$
Медиана содержания прокальцитонина (Me) и интерквартильный диапазон (25–75%-й процентиль)	119,5 (67; 150)	238 (122; 618)
Минимальное и максимальное значение прокальцитонина ($min - max$)	8 – 1662	27 – 2393
W-критерий Шапиро – Уилка	$W = 0,41003$ ($p = 0,00000$)	$W = 0,76456$ ($p = 0,00006$)

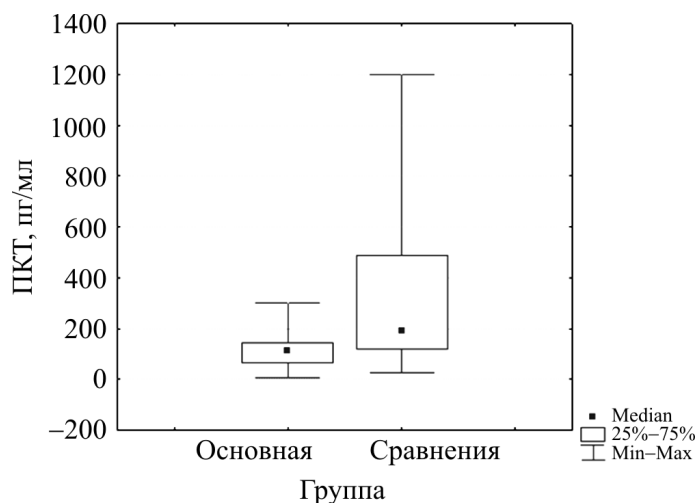


Рис. Содержание прокальцитонина (пг/мл) в ротовой жидкости обследованных

Значения Me ($Q1$; $Q3$); $min-max$ составили для основной группы 114 (64; 144); размах данных 8 – 303 пг/мл.

Значения для группы сравнения: 189 (117; 485); размах данных 27 – 1200 пг/мл

Не обнаружено различий в концентрации ПКТ ротовой жидкости между мужчинами и женщинами ($p = 0,052$). Не выявлено зависимости содержания ПКТ в слюне от возраста испытуемых ($R = -0,208$).

В литературе приводятся данные о содержании ПКТ в жидкостях полости рта при системных воспалительных заболеваниях (сепсисе) [10], хроническом воспалении органов дыхания [11, 12] и при заболеваниях полости рта [13–15]. При этом данные различных исследователей носят противоречивый характер.

Так, в публикации C.W. Bassim et al. [13] приведены данные о результатах исследования ПКТ в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом на фоне сахарного диабета в сравнении со здоровыми. Авторы обнаружили отсутствие статистически значимых различий в содержании ПКТ в слюне ($p = 0,51$) при наличии статистически значимого повышения концентрации ПКТ в сыворотке крови ($p = 0,04$). Исследователи описали различия концентрации ПКТ в слюне больных тяжелым генерализованным пародонтитом в сравнении с пародонтитом умеренной степени тяжести ($p = 0,02$), отметив некоторое снижение содержания ПКТ в слюне пациентов с пародонтитом средней тяжести.

Авторы связывают высокий уровень ПКТ в слюне больных тяжелым пародонтитом со стимуляцией его выработки в ответ на воздействие липополисахарида, выделяемого микрофлорой, активно размножающейся при пародонтите. При этом авторы предполагают, что основным источником

ПКТ является локальная продукция ПКТ воспалёнными тканями полости рта [13]. Близкие результаты приведены в работе M.K. Hendek et al. [14].

В большинстве исследований концентрации ПКТ в сыворотке крови и слюне практически не различаются [16].

Однако в более поздних работах других авторов не описано статистически значимых различий концентрации ПКТ в слюне больных пародонтитом в сравнении с здоровыми пациентами [15].

Статистически значимое снижение концентрации ПКТ в ротовой жидкости больных пародонтитом, выявленное нами, может быть связано с активным воспалительным процессом, сопровождающим развитие пародонтита. Активный воспалительный процесс, особенно на фоне бактериальной инфекции полости рта, характеризуется активацией протеолитических процессов, что, при отсутствии лечения, может сопровождаться интенсивной деградацией различных белковых соединений. Именно с этим, по нашему мнению, связано, возможно, снижение концентрации ПКТ.

Выводы

1. Медиана концентрации ПКТ в ротовой жидкости больных пародонтитом составила 189 пг/мл, интерквартильный диапазон колебался от 117 до 485 пг/мл.

2. У пациентов с пародонтитом средней степени тяжести с предварительно саннированной полостью рта уровень ПКТ в слюне снижен в 1,658 раза по сравнению с нормой ($p = 0,004315$). Медиана содержания и интерквартильный диапазон ПКТ составили 114 (64; 144) пг/мл.

3. Уменьшение концентрации ПКТ в ротовой жидкости может быть обусловле-

но снижением бактериальной нагрузки вследствие предварительной санации полости рта и разведением слюны, обусловленным активацией процессов экссудации и слюноотечения при воспалении тканей пародонта.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гилева О.С., Бондаренко Е.А., Гибадуллина Н.В., Садилова В.А., Гилева Е.С., Позднякова А.А., Сатюкова Л.Я. Новые подходы к лечению воспалительных заболеваний пародонта. Уральский медицинский журнал 2011; 5(83): 22–27.
2. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Albareky M., Gaffar B., Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. Scientific World Journal 2020; 2020: 2146160.
3. Mariotti A., Hefti A.F. Defining periodontal health. BMC Oral Health 2015; 15: 1, 6.
4. Базарный В.В., Полушина Л.Г., Максимова А.Ю., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Нерсисян П.М., Мандра Ю.В. Использование и интегральных индексов в оценке буккальной цитогаммы в норме и при патологии полости рта. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (12): 736–739.
5. Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Сивак Е.Ю., Даурова Ф.Ю., Гибадуллина Н.В., Коротин С.В. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом. Клиническая лабораторная диагностика 2019; 64 (11): 663–668.
6. Jiang H., Zhang Y., Xiong X., Harville E.W., Qian X. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. BMC Oral Health 2016; 16 (1): 131.
7. Jasim H., Carlsson A., Hedenberg-Magnusson B., Ghafouri B., Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. Sci Rep 2018; 8 (1): 3220.
8. Khurshid Z., Zobaib S., Najeeb S., Zafar M.S., Slowey P.D., Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. Int J Mol Sci 2016; 17 (6): 846.
9. Сивак Е.Ю., Соснин Д.Ю., Гилева О.С., Мухаммадеев И.С., Максудова А.А. Протеом смешанной слюны у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом на фоне стеноза сонных артерий. Стоматология 2019; 1: 38
10. Galhardo L.F., Ruiv G.F., de Oliveira L.D., Parize G., Soléo Ferreira Dos Santos S., Pallos D., Leão M.V.P. Inflammatory Markers in Saliva for Diagnosis of Sepsis in hospitalized patients: A Cross-Sectional Study. European Journal of Clinical Investigation 2020; 50 (5): e13219.
11. Patel N., Belcher J., Thorpe G., Forsyth N.R., Spiteri M.A. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters. Respir Res 2015; 16 (1): 62.
12. Sravya M.V.N., Koduganti R.R., Panthula V.R., Surya P.J., Gireddy H., Dasari R., Ambati M. Efficacy of an herbal antioxidant as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy on procalcitonin levels in smokers with chronic periodontitis. J Indian Soc Periodontol 2019; 23 (5): 430–435.
13. Bassim C.W., Redman R.S., DeNucci D.J., Becker K.L., Nylen E.S. Salivary Procalcitonin and Periodontitis in Diabetes. Journal of Dental Research 2008; 87(7): 630–634.
14. Hendek M.K., Erdemir E.O., Kisa U. Evaluation of Salivary Procalcitonin Levels in Different Periodontal Diseases. Journal of Periodontology 2015; 86 (6): 820–826.

15. Redman R.S., Kerr G.S., Payne J.B., Mikuls T.R., Huang J., Sayles H.R., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Biotech Histochem* 2016; 91 (2): 77–85.
 16. Yousefimanesh H., Robati M., Malekzadeh H., Jahangirnezhad M., Ghafourian Boroujerdnia M., Azadi K. Investigation of The Association between Salivary Procalcitonin Concentration and Chronic Periodontitis. *Cell J* 2015; 17(3): 559–563.
- REFERENCES**
1. Gileva O.S., Bondarenko E.A., Gibadullina N.V., Sadilova V.A., Gileva E.S., Pozdnjakova A.A., Satjukova Lja. New approaches to the treatment of inflammatory periodontal diseases. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2011; 5 (83): 22–27 (in Russian).
 2. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Albareky M., Gaffar B., Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World Journal* 2020; 2020; 2146160.
 3. Mariotti A., Hefti A.F. Defining periodontal health. *BMC Oral Health* 2015; 15: 1, 6.
 4. Bazarnyi V.V., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Svetlakova E.N., Sementsova E.A., Nersesyan P.M., Mandra Yu.V. Use of integral indices in the evaluation of buccal cytogram in normal and oral pathology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2019; 64 (12): 736–739 (in Russian).
 5. Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Sivak E.Yu., Daurova F.Yu., Gibadullina N.V., Korotin S.V. The content of vasculoendothelial growth factor in saliva and serum in patients with periodontitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2019; 64 (11): 663–668 (in Russian).
 6. Jiang H., Zhang Y., Xiong X., Harville E.W., Qian X. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. *BMC Oral Health* 2016; 16 (1): 131.
 7. Jasim H., Carlsson A., Hedenberg-Magnusson B., Ghafouri B., Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 3220.
 8. Khurshid Z., Zobaib S., Najeeb S., Zafar M.S., Slowey P.D., Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (6): 846.
 9. Sivak E.Yu., Sosnin D.Yu., Gileva O.S., Muhamadeev I.S., Maksudova A.A. Proteome of mixed saliva in patients with chronic generalized periodontitis on the background of carotid artery stenosis. *Stomatologija* 2019; 1: 38 (in Russian).
 10. Galhardo L.F., Ruiv G.F., de Oliveira L.D., Parize G., Soléo Ferreira Dos Santos S., Pallos D., Leão M.V.P. Inflammatory Markers in Saliva for Diagnosis of Sepsis in hospitalized patients: A Cross-Sectional Study. *European Journal of Clinical Investigation* 2020; 50 (5): e13219.
 11. Patel N., Belcher J., Thorpe G., Forsyth N.R., Spiteri M.A. Measurement of C-reactive protein, procalcitonin and neutrophil elastase in saliva of COPD patients and healthy controls: correlation to self-reported wellbeing parameters. *Respir Res* 2015; 16 (1): 62.
 12. Sravya M.V.N., Koduganti R.R., Panthula V.R., Surya P.J., Gireddy H., Dasari R., Ambati M. Efficacy of an herbal antioxidant as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy on procalcitonin levels in smokers with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2019; 23 (5): 430–435.

13. Bassim C.W., Redman R.S., DeNucci D.J., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary Procalcitonin and Periodontitis in Diabetes. *Journal of Dental Research* 2008; 87(7): 630–634.

14. Hendek M.K., Erdemir E.O., Kisa U. Evaluation of Salivary Procalcitonin Levels in Different Periodontal Diseases. *Journal of Periodontology* 2015; 86 (6): 820–826.

15. Redman R.S., Kerr G.S., Payne J.B., Mikuls T.R., Huang J., Sayles H.R., Becker K.L., Nylén E.S. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Biotech Histochem* 2016; 91(2): 77–85.

16. Yousefimanesh H., Robati M., Malekzadeh H., Jahangirnezhad M., Ghafourian Boroujerdnia M., Azadi K. Investigation of The Association between Salivary Procalcitonin Concentration and Chronic Periodontitis. *Cell J* 2015; 17(3): 559–563.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.08.2021

УДК 616.31-006

DOI: 10.17816/pmj38470-75

ОБНАРУЖЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ОКАЗАНИИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

А.А. Рыхлевич

Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия

DETECTION OF POTENTIALLY MALIGNANT DISEASES OF THE ORAL CAVITY IN DENTAL CARE

A.A. Rykhlevich

Academy of Postgraduate Education under the "Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation"

Цель. Изучение потенциально злокачественных заболеваний полости рта при оказании стоматологической помощи в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Проведен анализ отчетной формы 039-2/у-88 за 2011–2020 гг. и 2400 медицинских карт пациентов, получивших стоматологическую помощь в амбулаторных условиях с 2011 по 2015 г. Объем выборки рассчитывался по методике К.А. Отдельновой для исследования повышенной точности (уровня значимости 0,05).

Результаты. За 10 лет уменьшилась доля лиц, которым проведен курс лечения слизистой оболочки рта, относительно общего числа принятых больных и числа первичных больных. В амбулаторных условиях диагностированы потенциально злокачественные заболевания полости рта в 7,5 % случаях: лейкоплакия – в 1,75 %, эритроплакия – в 0,4 %, красный плоский лишай – в 1,25 %, кандидоз – в 4,7 %. В 65,5 % дневниках, оформленных при лечении и удалении зубов, отсутствует описание слизистой полости рта, в 26,8 % – дано описание нормы, в 7,7 % – указано на наличие изменений слизистой полости рта, из них в 5,3 % изменения описаны с разной степенью детализации. При этом жалобы на жжение, боль во рту при приеме пищи и разговоре имеются в 19,5 % дневников, оформленных при лечении и удалении зубов.

Выводы. Частота диагностирования потенциально злокачественных заболеваний полости рта при оказании стоматологической помощи в амбулаторных условиях ниже данных российских

© Рыхлевич А.А., 2021
тел.: +7 903 773 39 99
e-mail: cherim1@yandex.ru
[Рыхлевич А.А. – врач-стоматолог].

© Rykhlevich A.A., 2021
tel. +7 903 773 39 99
e-mail: cherim1@yandex.ru
[Rykhlevich A.A. – dentist].

эпидемиологических исследований. Врачи-стоматологи в амбулаторных условиях не проявляют должного внимания к состоянию слизистой полости рта.

Ключевые слова. Потенциально злокачественные заболевания полости рта.

Objective. To study the detection of potentially malignant diseases of the oral cavity in the provision of dental care in outpatient settings

Methods. The analysis of the reporting form 039-2/y-88 for 2011–2020 and medical records of 2400 patients who received dental care on an outpatient basis was carried out.

Results. Over the past 10 years, the proportion of people who underwent treatment of the oral mucosa has decreased, relative to the total number of admitted patients and the number of primary patients. Potentially malignant diseases of the oral cavity were diagnosed on an outpatient basis in 7.5 % of cases: leukoplakia – 1.75 %, erythroplakia – 0.4 %, lichen planus – 1.25 %, candidiasis – 4.7 %. In 65.5 % of the out-patient medical record issued for the treatment and extraction of teeth, there is no description of the oral mucosa, in 26.8 % – a description of the normal state is given, in 7.7 % – it is indicated that there are changes in the oral mucosa, of which 5.3 % of the changes are described with varying degrees of detail. At the same time, complaints of burning, pain in the mouth when eating and talking are present in 19.5 % of the out-patient medical record issued during the treatment and removal of teeth.

Conclusions. The frequency of diagnosing potentially malignant diseases of the oral cavity in the provision of dental care in outpatient settings is lower than the data of Russian epidemiological studies. Dentists in outpatient settings do not pay due attention to the condition of the oral mucosa.

Keywords. Potentially malignant diseases of the oral cavity.

ВВЕДЕНИЕ

В то время как выявление и лечение большинства злокачественных новообразований улучшилось за последние несколько десятилетий, прогноз, связанный с плоскоклеточным раком полости рта, остался неизменным [1–3]. В 2018 г. в РФ было диагностировано 9518 новых случаев заболевания раком слизистой оболочки полости рта, из них запущенные стадии – у 62 % больных [4]. Многочисленные исследования подтверждают, что раковые и предраковые расстройства могут быть диагностированы на ранних стадиях заболевания, что значительно снизит заболеваемость и летальность [5–9]. В большинстве случаев им предшествуют клинические процессы, в совокупности называемые потенциально злокачественными заболеваниями слизистой рта (ПЗРП) [10]. Общая частота злокачественной трансформации ПЗРП по данным метаанализа

за 92 исследований, проведенного в 2020 г., составляет 7,9 % [11]. Распространенность ПЗРП имеет сильную зависимость от географического и популяционного фактора [12]. Согласно российским исследованиям, доля предраковых заболеваний в общей структуре заболеваемости слизистой оболочки полости рта составляет 19,3 % [13], а в возрасте 40–60 лет – 14,8 % [14]. Среди российских пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, красный плоский лишай обнаружен в 4,8 %, лейкоплакия – в 6,3 %, кандидоз – в 3,6 %, лейкоплакия Таппейнера – в 5,6 % [15]. Параллельно отечественные исследователи обращают внимание на слабую настороженность стоматологов в отношении злокачественных и потенциально злокачественных заболеваний полости рта [16–18].

Цель исследования – изучение внимания врачей-стоматологов к потенциально злокачественным заболеваниям слизистой

полости рта при оказании стоматологической помощи в амбулаторных условиях.

вания 95 %, доверительном коэффициенте 2 – по методике К.А. Отдельновой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен анализ сводной ведомости учета работы стоматолога (зубного врача) стоматологической поликлиники, отделения, кабинета 039-2/у-88 за 2011–2020 гг. Проведен анализ медицинских карт стоматологического пациента, получающего помощь в амбулаторных условиях (форма 043/у), для определения частоты постановки диагноза потенциально злокачественных заболеваний полости рта (ПЗЗПР). Выборка карт осуществлялась случайным образом в количестве 400 штук на каждый год анализа (с 2011 по 2015 г). Отдельно осуществлен анализ дневников посещений 400 пациентов, обращавшихся по поводу лечения, удаления зубов и лечения пародонта. Также применялся случайный тип выборки. Объем в 400 единиц соответствует выборке, необходимой для исследования повышенной точности для уровня значимости 0,05, мощности исследо-

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2010–2019 гг., согласно сводной ведомости учета работы стоматологических отделений, число курсов лечения слизистой оболочки полости рта снижалось в абсолютных значениях (табл. 1).

В среднем доля курсов лечения слизистой оболочки полости рта составляет 0,23 % (максимум 0,3 % в 2014 г., минимум 0,16 % в 2019 г.) от числа принятых пациентов и 0,54 % (максимум 0,69 % в 2014 г., минимум 0,37 % в 2019 г.) – от числа принятых первичных больных. Доля лиц, которым проведен курс лечения слизистой оболочки рта, уменьшается относительно общего числа принятых больных и числа первичных больных.

Частота диагностирования ПЗЗПР (эритроплакия, лейкоплакия, красный плоский лишай полости рта, хронический гиперпластический кандидоз) при оказании стоматологической помощи в амбулаторных условиях представлена в табл. 2.

Таблица 1

Сведения о работе стоматологических отделений

Год	Принято больных	Принято первичных больных	Проведен курс лечения слизистой оболочки полости рта
2010	255 899	109 018	670
2011	257 936	107 517	685
2012	291 677	120 339	748
2013	297 947	116 452	545
2014	261 165	115 297	796
2015	266 314	122 816	669
2016	274 697	121 184	538
2017	277 012	122 117	612
2018	281 357	124 226	583
2019	269 335	120 591	448

Таблица 2

Диагностировано ПЗЗПР при оказании стоматологической помощи, %

Год	ПЗЗПР	Лейкоплакия	Эритроплакия	КПЛ	Кандидоз
2011	8,25	1,75	0,5	1,25	4,75
2012	6,75	1,00	0,5	1,00	4,25
2013	8,00	1,75	0,00	2,00	4,25
2014	7,75	3,00	0,75	1,25	2,75
2015	6,75	1,25	0,25	0,75	4,50

В целом и по отдельным заболеваниям по данным медицинских карт частота диагностирования ПЗЗПР значительно ниже данных эпидемиологических отечественных и зарубежных исследований [13, 15, 18].

Отдельно изучены дневники посещений, предшествующие установлению клинического диагноза ПЗЗПР. Из 177 пациентов с диагнозом ПЗЗПР 102 (57,6 %) человека обращались за стоматологической помощью в течение года, предшествующего постановке диагноза. Указанные 102 пациента за год, предшествующий постановке диагноза, выполнили 291 посещение по поводу лечения или удаления зубов. В дневниках 192 посещений (66,0 %) отсутствует описание слизистой полости рта, в 87 (29,9 %) – дано описание нормальной слизистой, в 12 (4,1 %) – указано на наличие изменений слизистой полости рта, из них в 8 (2,7 %) – дано описание изменений, но без характерных уточнений, способствующих дифференциации ПЗЗПР. Ни в одном из дневников с описанием изменений слизистой полости рта нет предварительного диагноза ПЗЗПР и направлений на диагностику.

Отдельно сделан анализ дневников 400 посещений, из которых 266 (66,5 %) были сделаны по поводу лечения зубов, 98 (24,5 %) – удаления зубов, 36 (9,0 %) – по иным причинам, в том числе лечения заболеваний пародонта, лечения слизистой оболочки полости рта.

Анализ показал, что в 65,5 % дневниках отсутствует описание слизистой полости рта, в 26,8 % – дано описание нормы, в 31 (7,7 %) –

указано на наличие изменений слизистой полости рта, из них в 5,3 % изменения описаны с разной степенью детализации. При этом жалобы на жжение, боль во рту при приеме пищи и разговоре имеется в 78 дневниках (19,5 %). Также в 14,3 % дневников, содержащих жалобы на жжение, боль при приеме пищи, разговоре, состояние слизистой описано как нормальное, без изменений.

Выводы

1. Полученные данные, а также сравнение с международными и отечественными исследованиями свидетельствуют, что при лечении и удалении зубов обнаружение ПЗЗПР неудовлетворительное. Врачи-стоматологи не проявляют внимание к жалобам пациентов, состоянию слизистой полости рта при приеме больных для лечения и удаления зубов.

2. Полученные результаты диктуют необходимость изучения понимания врачами-стоматологами важности и проблем ранней диагностики ПЗЗПР.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Haddad R.I., Shin D.M. Recent advances in head and neck cancer. *New Engl J Med* 2008; 359: 1143–1154.
2. Jemal A., Clegg L.X., Ward E. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101: 3–27.

3. *Mork J.* Forty years of monitoring head and neck cancer in Norway – no good news. *Anticancer Res* 1998; 18: 3705–3708.

4. *Каприн А.Д.* Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: ФГБОУ МНИОИ им. П.А.Герцена МЗ РФ 2018; 230.

5. *Brunin F. et al.* Cancer of the base of the tongue: past and future. *Head Neck* 1999; 21: 751–759.

6. *Farah C.S. et al.* Efficacy of tissue autofluorescence imaging (velscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck* 2012, 34: 856–862.

7. *Farah C.S., McCullough M.J.* A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite™) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol* 2007; 43: 820–824.

8. *Maraki D., Becker J., Boecking A.* Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 398–404.

9. *Rahman M.S. et al.* Evaluation of a low-cost, portable imaging system for early detection of oral cancer. *Head Neck Oncol* 2010; 2: 10.

10. *Warnakulasuriya S., Johnson N.W., Van der Waal I.* Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 575–80.

11. *Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F. et al.* Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020; 42 (3): 539–555.

12. *Lodi G., Franchini R., Warnakulasuriya S. et al.* Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.

13. *Доманин, А.А., Солнышкина А.Ф.* Диагностика предрака слизистой оболочки

полости рта. *Поволжский онкологический вестник* 2011; 1: 45–46.

14. *Смирнова Ю.А.* Сравнительная оценка скрининговых методов диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2014; 22.

15. *Романов И.С., Яковлева Л.П.* Вопросы лечения рака полости рта. *Фарматека* 2013; 8: 59–63.

16. *Ахмадова М.А., Сойхер М.И., Чуянова Е.Ю.* Онконастороженность в практике врача-стоматолога. *Медицинский алфавит* 2016; 9: 6–9.

17. *Барамидзе Т.Н., Хведелидзе Е.Ш.* Лейкоплакия слизистых оболочек полости рта как предраковая болезнь и пути предотвращения ее малигнизации. *Материалы XXV международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования».* М. 2019; 41–47.

18. *Кочубей А.В., Филюк С.А.* Анализ информативности историй болезни стоматологических ортопедических пациентов с позиции международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья (МКФ). *Кубанский научный медицинский вестник.* 2012; 3 (132): 88–91.

REFERENCES

1. *Haddad RI, Shin DM.* Recent advances in head and neck cancer. *New Engl J Med* 2008; 359: 1143–1154.

2. *Jemal A., Clegg L.X., Ward E., et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101: 3–27.

3. *Mork J.* Forty years of monitoring head and neck cancer in Norway–no good news. *Anticancer Res* 1998; 18: 3705–3708.

4. *Kaprin A.D.* The state of cancer care for the population of Russia in 2018. Moscow: FGBOU MNIOI them. P.A. Herzen of the Ministry of Health of the Russian Federation 2018; 230 (in Russian).
5. *Brunin F. et al.* Cancer of the base of the tongue: past and future. *Head Neck* 1999; 21: 751–759.
6. *Farah C.S. et al.* Efficacy of tissue autofluorescence imaging (velscope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck* 2012, 34: 856–862.
7. *Farah C.S., McCullough M.J.* A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite™) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol* 2007; 43: 820–824.
8. *Maraki D., Becker J., Boecking A.* Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 398–404.
9. *Rahman M.S. et al.* Evaluation of a low-cost, portable imaging system for early detection of oral cancer. *Head Neck Oncol* 2010; 2: 10.
10. *Warnakulasuriya S., Johnson N.W., Van der Waal I.* Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 575–580.
11. *Iocca O., Sollecito T.P., Alawi F. et al.* Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020; 42(3): 539–555.
12. *Lodi G., Franchini R., Warnakulasuriya S. et al.* Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.
13. *Domanin A.A., Solnysbkina A.F.* Diagnosis of precancer of the oral mucosa. *Povolzhsky Oncological Bulletin* [Povolzhskij onkologicheskij vestnik] 2011; 1: 45–46 (in Russian).
14. *Smirnova Yu.A.* Comparative assessment of screening methods for the diagnosis of precancerous diseases of the oral mucosa: thesis abstract ... candidate of medical sciences. [Sravnitel'naya ocenka skринingovyh metodov diagnostiki predrakovyh zabolevanij slizistoj obolochki rta: avtoref. dis. ... kand. med nauk]. Moscow 2014; 22 (in Russian).
15. *Romanov I.S., Yakovleva L.P.* Oral cancer treatment issues. *Pharmateca* 2013; 8: 59–63 (in Russian).
16. *Abmadova M.A., Sojher M.I., Chuyanov E.YU.* Oncological vigilance in the practice of a dentist. *Medical alphabet* [Medicinskij alfavit] 2016; 9: 6–9 (in Russian).
17. *Baramidze T.N., Hvedelidze E.SH.* Leukoplakia of the oral mucosa as a precancerous disease and methods of preventing its malignant neoplasm. Materials of the XXV International Scientific and Practical Conference "Modern Medicine: New Approaches and Topical Research". Moscow [Materialy XXV mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Sovremennaya medicina: novye podhody i aktual'nye issledovaniya»]. Moscow 2019; 41–47 (in Russian).
18. *Kochubey A.V., Filyuk S.A.* Analyses of functioning in the medical documentation used by prosthetic dentists. *Kuban Scientific medical bulletin* [Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik] 2012; 3(132): 88–91 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 15.08.2021

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.127.-005.8

DOI: 10.17816/pmj38476-84

ЭКЗОСОМЫ И ИНФАРКТ МИОКАРДА: НАУЧНЫЙ И ПРАКТИЧЕСКИЙ ИНТЕРЕС

О.В. Хлынова*, Р.А. Родионов, Н.С. Карпунина, Е.А. Шишкина

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

EXOSOMES AND MYOCARDIAL INFARCTION: SCIENTIFIC AND PRACTICAL INTEREST

O.V. Khlynova*, R.A. Rodionov, N.S. Karpunina, E.A. Shishkina

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Представлен обзор литературы о биологической роли экзосом в патофизиологии ряда патологических состояний, включая поражение сердечной мышцы в варианте инфаркта миокарда. В последнее десятилетие экзосомы стали активно изучаться, появилось множество данных об их природе и роли в межклеточном транспорте и сигналинге как в норме, так и при патологии. Экзосомы являются важными носителями биологической информации, облегчающими межклеточную коммуникацию и участвующими в патофизиологии различных сердечно-сосудистых заболеваний. При инфаркте миокарда массивная гибель кардиомиоцитов вызывает сильную воспалительную реакцию, которая является жизненно важным процессом повреждения, восстановления и ремоделирования сердца. Все больше данных свидетельствует о том, что экзосомы участвуют в воспалительной реакции и иммунной регуляции после инфаркта миокарда.

Ключевые слова. Экзосомы, патология, инфаркт миокарда.

© Хлынова О.В., Родионов Р.А., Карпунина Н.С., Шишкина Е.А., 2021

тел.: +7 902 478 34 82

e-mail: olgakhlynova@mail.ru

[Хлынова О.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии; Родионов Р.А. – аспирант кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Карпунина Н.С. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии; Шишкина Е.А. – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии].

© Khlynova O.V., Rodionov R.A., Karpunina N.S., Shishkina E.A., 2021

tel: +7 902 478 34 82

e-mail: olgakhlynova@mail.ru

[Khlynova O.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Therapy and Cardiology; Rodionov R.A. – postgraduate student of Department of Hospital Therapy and Cardiology; Karpunina N.S. – MD, PhD, Assistant Professor, Professor of Department of Hospital Therapy and Cardiology; Shishkina E.A. – MD, PhD, Assistant Professor of Department of Hospital Therapy and Cardiology].

A review of the literature on the biological role of exosomes in the pathophysiology of a number of pathological conditions, including damage to the heart muscle in the variant of myocardial infarction (MI), is presented. In the last decade, exosomes have begun to be actively studied; a lot of data have appeared on their nature and role in intercellular transport and signaling both in normal conditions and in pathology. Exosomes are important carriers of biological information, facilitating intercellular communication and participating in the pathophysiology of various cardiovascular diseases. In myocardial infarction, massive cardiomyocyte death triggers a strong inflammatory response, which is a vital process for cardiac damage, repair, and remodeling. A growing body of evidence suggests that exosomes are involved in the inflammatory response and immune regulation after MI.

Keywords. Exosomes, pathology, myocardial infarction.

Экзосомы – это подгруппа внеклеточных везикул, обычно размером от 40 до 200 нм, высвобождающихся в результате экзоцитоза [1–3] из многих типов клеток, включая стволовые клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты и опухолевые клетки [4, 5]. Кроме того, экзосомы обнаруживаются в жидкостях организма, таких как кровь, моча, слюна и грудное молоко. Экзосомы содержат набор специфических и сходных поверхностных белков, таких как CD9, CD63, CD81 и т.д. [6]. Высвобождение экзосом из клетки регулируется, с одной стороны, в основном определенными RAB GTPase (Rab27a/b и Rab35) [7]. С другой стороны, индуцированная секреция и содержание белка в экзосомах регулируются патологическими изменениями окружающей среды, включая гипоксию, лихорадку и лечение этанолом [8, 9]. Экзосомы могут опосредовать локальную и системную межклеточную коммуникацию через доставку белков, мРНК и микроРНК, которые индуцируют физиологические изменения в клетках-реципиентах [10, 11]. Механизмы индуцированной экзосомами передачи сигнала до конца не выяснены. Недавние исследования предполагают, что передача сигнала может проходить через опосредованные рецептором-лигандом взаимодействия или экзосомальную интернализацию, что в итоге приводит к секреции содержимого экзосом непосредственно в цитоплазму клетки-реципиента [12].

ПЕРЕНОС ЭКЗОСОМАЛЬНЫХ МИКРОРНК В ЗОНУ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Исследователи предполагают, что ткань миокарда секретирует экзосомы, и это может быть важным механизмом, участвующим в гетероцеллюлярной коммуникации во взрослом сердце, особенно экзосомы, возникающие в пограничной зоне при инфаркте миокарда (ИМ) [13–16]. Кроме того, следует отметить, что тип и количество экзосом, полученных из пограничной зоны и нормального миокарда, были различными. Канадские исследователи сообщили, что экзосомы из того же источника не доставляют функциональные нуклеиновые кислоты, что говорит о селективности и важности экзосомального переноса микроРНК. В исследовании на людях miR-1 и miR-133a повышены в сыворотке крови пациентов с острым коронарным синдромом. Кроме того, используя мышиную модель ИМ, авторы показали, что miR-133a высвобождается в экзосомах кардиомиоцитов при ишемии [17]. Экспериментальные данные также свидетельствовали о том, что сердечная функция улучшалась при введении сердечных клеток-предшественников (CPCs) и индуцируемого гипоксией фактора 1 (HIF1). Экзосомы, секретируемые из сверхэкспрессированных эндотелиальных клеток HIF1 (ECs), могут быть поглощены трансплантированными CPCs в зоне

инфаркта и повышать уровни miR-126 и miR-210 в CPCs. Это исследование проливает свет на то, как микроРНК транспортируется через экзосомы и может действовать как потенциальный механизм молекулярных перекрестных помех (Crosstalk) [18]. Было выяснено, что miR-214 повышается в сердце после ишемии [19], также установлено, что она секретируется в экзосомах из эндотелиальных клеток человека [20]. S. Sahoo et al. [21] предположили, что циркулирующие экзосомы, секретируемые стволовыми клетками CD34+ человека, обогащены miR-126, и уровень miR-126 в циркуляции может означать мобилизацию и высвобождение экзосом из стволовых клеток. Интересно, что в более позднем исследовании оценивались экзосомы, секретируемые из CPCs: обнаружено, что 7 микроРНК были дифференцированно экспрессированы в экзосомах, секретируемых из CPCs при гипоксии и нормоксии; miR-103 и miR-105b были повышены в ECs и фибробластах, поскольку эти клетки поглощают экзосомы из CPCs [22]. Все вышеприведенные результаты свидетельствуют, что экзосомы транспортируют информацию о микроРНК, а различные клеточные экзосомы индуцируют селективную экспрессию профиля микроРНК, которая может защитить клетку от гибели при ишемии.

ОПОСРЕДОВАННАЯ ЭКЗОСОМАМИ МЕЖКЛЕТОЧНАЯ КОММУНИКАЦИЯ

Межклеточная связь необходима многоклеточным организмам для поддержания жизнедеятельности. Высвобождение экзосом является важным элементом контакта между клетками. Установлено, что экзосомы опосредуют связь между эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками, сердечными миоцитами, стволовыми клетками

и фибробластами [23–26]. Известно, что экзосомы из культивируемых мышечных кардиомиоцитов HL-1 содержали 1595 различных РНК, и 423 из них могли быть непосредственно связаны с биологической сетью из 33 генов, кодирующих белки. Более того, эти экзосомы были интернализированы фибробластами, когда при совместном культивировании был возможен перенос экзосомальной ДНК в фибробласты-мишени, где экзосомы с окрашенными ДНК были замечены в цитозоле фибробластов и даже в ядрах. Исследователи предлагают новую концепцию в коммуникации кардиомиоцитов, предполагая, что экзосомы способны передавать белковую или генетическую информацию клеткам-реципиентам. Недавно Bang et al. [23] сообщили, что miR-21* избирательно упаковывается в фибробластсекретированные экзосомы, которые могут быть поглощены кардиомиоцитами и впоследствии индуцировать гипертрофию миокарда. В другой работе 16-кДа N-концевой фрагмент пролактина (16K PRL) не только индуцировал экспрессию miR-146a в ECs, но и усиливал высвобождение обогащенных miR-146a экзосом из ECs, кроме того, miR-146a, функционируя в кардиомиоците, подавляет экспрессию нескольких генов-мишеней. Было установлено, что эндотелиальные экзосомы могут быть поглощены кардиомиоцитами. Это открытие показало связь между ECs и кардиомиоцитами через экзосомы [26, 27]. В диабетической модели на крысах было выявлено, что обогащенные miR-320 экзосомы, секретируемые кардиомиоцитами, могут быть поглощены ECs и впоследствии уменьшать образование *in vitro* капилляроподобных структур (tube formation). Недавно сообщалось, что экзосомы, полученные из эмбриональных ство-

ловых клеток, увеличивают выживаемость CPCs, стимулирование клеточного цикла через восемь недель после ИМ на мышинных моделях [28]. Известно, что ремоделирование сердца после ИМ осложняется, и сигнальные пути взаимодействуют друг с другом. МикроРНК могут регулировать экспрессию белков-мишеней и опосредуют сердечную защиту после ИМ, но ключевая молекула неясна. В будущих исследованиях крайне важно определить ключевые клетки или экзосомы, которые возможно получить из крови.

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭКЗОСОМ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Недавние исследования показывают, что благотворное влияние стволовых клеток на восстановление поврежденного миокарда происходит через высвобождение экзосом. Однократное внутривенное введение экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, уменьшало размер инфаркта на 45 % в модели ишемии-реперфузии мышей. Кроме того, лечение экзосомами может уменьшить системное воспаление у мышей после ишемии-реперфузии миокарда [29]. Интересно, что экзосомы, полученные из CPCs и введенные в ишемизированную зону миокарда, уменьшали размер рубца и увеличивали жизнеспособную массу миокарда, в частности, было показано, что miR-146a индуцирует основные кардиопротективные эффекты секретируемых CPCs экзосом [30]. Было также показано, что CPCs способствуют ангиогенезу и выживанию сердечных миоцитов *in vitro* [22, 31]. Кроме того, Khan et al. [28] продемонстрировали, что мышинные экзосомы, полученные из эмбриональных стволовых клеток, обладают способно-

стью улучшать выживаемость ишемизированного участка миокарда, что отражается в усилении неоваскуляризации, выживаемости кардиомиоцитов и снижении фиброза после ИМ. В модели ишемии/реперфузии крыс сообщалось, что экзосомы, выделенные из крови здоровых (контрольные группы), защищают ишемизированный миокард. Выяснено, что экзосомы доставляют эндогенные защитные сигналы в миокард по пути, включающему toll-подобный рецептор 4 и классический кардиопротекторный белок теплового шока 70 (HSP) [32]. Экзосомы, секретируемые из сверхэкспрессирующих мезенхимальных стволовых клеток GATA-4, улучшали сократительную функцию сердца и уменьшали размер инфаркта, высвобождая множество miRs, ответственных за активацию сигнального пути выживания клеток [33]. Мы видим, что экзосомы, особенно секретируемые CPC и эмбриональными стволовыми клетками, играют защитную роль и улучшают процессы ремоделирования сердца после ИМ.

Выводы

Таким образом, на наш взгляд, изучение роли экзосом и их значимости в межклеточном транспорте и сигналинге как в норме, так и при патологии является достаточно перспективным направлением в современной медицине, включая фундаментальную и практическую кардиологию. Особенный интерес представляет функциональная роль экзосом в развитии воспалительной реакции и иммунной регуляции во время и после перенесенного ИМ, что может открыть новые направления в разработке мер профилактики, терапии и реабилитации при данном патологическом состоянии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: E29–E322.
2. Ailawadi S., Wang X., Gu H., Fan G.C. Pathologic function and therapeutic potential of exosomes in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1–11.
3. Das S., Halushka M.K. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 199–206.
4. Frydrychowicz M., Kolecka-Bednarczyk A., Madejczyk M., Yasar S., Dworacki G. Exosomes – structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2–10.
5. Shuijter J.P., Verhage V., Deddens J.C., van den Akker F., Doevendans P.A. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 302–311.
6. Vlassov A.V., Magdaleno S., Setterquist R., Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 940–948.
7. Ostrowski M., Carmo N.B., Krumeich S., Fangel I., Raposo G., Savina A. et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 19–30.
8. de Jong O.G., Verbaas M.C., Chen Y., Vader P., Gremmels H., Posthuma G. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J Extracell Vesicles* 2012; 1.
9. Malik Z.A., Kott K.S., Poe A.J., Kuo T., Chen L., Ferrara K.W. et al. Cardiac myocyte exosomes: stability, HSP60, and proteomics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H954–965.
10. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A., Sjostrand M., Lee J.J., Lotvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654–659.
11. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G. et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012; 18: 883–891.
12. O'Loughlin A.J., Woffindale C.A., Wood M.J. Exosomes and the emerging field of exosome-based gene therapy. *Curr Gene Ther* 2012; 12: 262–274.
13. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu L.M., Moccetti T., Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 354605.
14. Manole C.G., Cismasiu V., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2284–2296.
15. Emanuelli C., Shearn A.I., Angelini G.D., Saboo S. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. *Vascul Pharmacol* 2015; 71: 24–30.
16. Kanada M., Bachmann M.H., Hardy J.W., Frimannson D.O., Bronsart L., Wang A. et al. Differential fates of biomolecules delivered to target cells via extracellular vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015; 112: E1433–E42.
17. Kuwabara Y., Ono K., Horie T., Nishi H., Nagao K., Kinoshita M. et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease

indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 446–454.

18. Ong S.G., Lee W.H., Huang M., Dey D., Kodo K., Sanchez-Freire V. *et al.* Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer. *Circulation* 2014; 130: S60–S69.

19. Aurora A.B., Mahmoud A.I., Luo X., Johnson B.A., van Rooij E., Matsuzaki S. *et al.* MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca(2)(+) overload and cell death. *J Clin Invest* 2012; 122: 1222–1232.

20. van Balkom B.W., de Jong O.G., Smits M., Brummelman J., den Ouden K., de Bree P.M. *et al.* Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood* 2013; 121: 3997–4006. S1-15.

21. Saboo S., Klychko E., Thorne T., Misener S., Schultz K.M., Millay M. *et al.* Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res* 2011; 109: 724–728.

22. Gray W.D., French K.M., Ghosh-Choudhary S., Maxwell J.T., Brown M.E., Platt M.O. *et al.* Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology. *Circ Res* 2015; 116: 255–263.

23. Bang C., Batkai S., Dangwal S., Gupta S.K., Foinquinos A., Holzmann A. *et al.* Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014; 124: 2136–2146.

24. Hergenreider E., Heydt S., Treguer K., Boettger T., Horrevoets A.J., Zeiber A.M. *et al.* Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 249–256.

25. Wang X., Huang W., Liu G., Cai W., Millard R.W., Wang Y. *et al.* Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 74: 139–150.

26. Waldenstrom A., Genneback N., Hellman U., Ronquist G. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One* 2012; 7: e34653.

27. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M., Hagbikia A., Nguyen N.Q., Scherr M. *et al.* MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013; 123: 2143–2154.

28. Khan M., Nickoloff E., Abramova T., Johnson J., Verma S.K., Krishnamurthy P. *et al.* Embryonic Stem Cell-Derived Exosomes Promote Endogenous Repair Mechanisms and Enhance Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Circulation Research* 2015; 117: 52–64.

29. Arslan F., Lai R.C., Smeets M.B., Akeroyd L., Choo A., Aguor E.N. *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2013; 10: 301–312.

30. Ibrahim A.G., Cheng K., Marban E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 606–619.

31. Barile L., Lionetti V., Cervio E., Matteucci M., Gherghiceanu M., Popescu L.M. *et al.* Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 530–541.

32. Vicencio J.M., Yellon D.M., Sivaraman V., Das D., Boi-Doku C., Arjun S. et al. Plasma Exosomes Protect the Myocardium From Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65: 1525–1536.

33. Yu B., Kim H.W., Gong M., Wang J.C., Millard R.W., Wang Y.G. et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *International Journal of Cardiology* 2015; 182: 349–360.

REFERENCES

1. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2015 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: E29–E322.
2. Ailawadi S., Wang X., Gu H., Fan G.C. Pathologic function and therapeutic potential of exosomes in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 1–11.
3. Das S., Haluska M.K. Extracellular vesicle microRNA transfer in cardiovascular disease. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 199–206.
4. Frydrychowicz M., Kolecka-Bednarczyk A., Madejczyk M., Yasar S., Dworacki G. Exosomes – structure, biogenesis and biological role in non-small-cell lung cancer. *Scand J Immunol* 2015; 81: 2–10.
5. Sluijter J.P., Verhage V., Deddens J.C., van den Akker F., Doevendans P.A. Microvesicles and exosomes for intracardiac communication. *Cardiovasc Res* 2014; 102: 302–311.
6. Vlassov A.V., Magdaleno S., Setterquist R., Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 940–948.
7. Ostrowski M., Carmo N.B., Krumeich S., Fanget I., Raposo G., Savina A. et al. Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 19–30.
8. de Jong O.G., Verhaar M.C., Chen Y., Vader P., Gremmels H., Posthuma G. Cellular stress conditions are reflected in the protein and RNA content of endothelial cell-derived exosomes. *J Extracell Vesicles* 2012; 1.
9. Malik Z.A., Kott K.S., Poe A.J., Kuo T., Chen L., Ferrara K.W. et al. Cardiac myocyte exosomes: stability, HSP60, and proteomics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304: H954–965.
10. Valadi H., Ekstrom K., Bossios A., Sjostrand M., Lee J.J., Lotvall J.O. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 654–659.
11. Peinado H., Aleckovic M., Lavotshkin S., Matei I., Costa-Silva B., Moreno-Bueno G. et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med* 2012; 18: 883–891.
12. O'Loughlin A.J., Woffindale C.A., Wood M.J. Exosomes and the emerging field of exosome-based gene therapy. *Curr Gene Ther* 2012; 12: 262–274.
13. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu L.M., Moccetti T., Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiospheres. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 354605.
14. Manole C.G., Cismasiu V., Gherghiceanu M., Popescu L.M. Experimental acute myocardial infarction: telocytes

involvement in neo-angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2284–2296.

15. Emanuelli C., Shearn A.I., Angelini G.D., Saboo S. Exosomes and exosomal miRNAs in cardiovascular protection and repair. *Vascu Pharmacol* 2015; 71: 24–30.

16. Kanada M., Bachmann M.H., Hardy J.W., Frimannson D.O., Bronsart L., Wang A. et al. Differential fates of biomolecules delivered to target cells via extracellular vesicles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2015; 112: E1433–E42.

17. Kuwabara Y., Ono K., Horie T., Nishi H., Nagao K., Kinoshita M. et al. Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate myocardial damage. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 446–454.

18. Ong S.G., Lee W.H., Huang M., Dey D., Kodo K., Sanchez-Freire V. et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer. *Circulation* 2014; 130: S60–S69.

19. Aurora A.B., Mahmoud A.I., Luo X., Johnson B.A., van Rooij E., Matsuzaki S. et al. MicroRNA-214 protects the mouse heart from ischemic injury by controlling Ca(2)(+) overload and cell death. *J Clin Invest* 2012; 122: 1222–1232.

20. van Balkom B.W., de Jong O.G., Smits M., Brummelman J., den Ouden K., de Bree P.M. et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood* 2013; 121: 3997–4006. S1-15.

21. Saboo S., Klychko E., Thorne T., Misener S., Schultz K.M., Millay M. et al. Exosomes from human CD34(+) stem cells mediate their proangiogenic paracrine activity. *Circ Res* 2011; 109: 724–728.

22. Gray W.D., French K.M., Ghosh-Choudhary S., Maxwell J.T., Brown M.E., Platt M.O. et al. Identification of therapeutic covariant microRNA clusters in hypoxia-treated cardiac progenitor cell exosomes using systems biology. *Circ Res* 2015; 116: 255–263.

23. Bang C., Batkai S., Dangwal S., Gupta S.K., Foinquinos A., Holzmann A. et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2014; 124: 2136–2146.

24. Hergenreider E., Heydt S., Treguer K., Boettger T., Horrevoets A.J., Zeiber A.M. et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 249–256.

25. Wang X., Huang W., Liu G., Cai W., Millard R.W., Wang Y. et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2014; 74: 139–150.

26. Waldenstrom A., Genneback N., Hellman U., Ronquist G. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One* 2012; 7: e34653.

27. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M., Hagbikia A., Nguyen N.Q., Scherr M. et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013; 123: 2143–2154.

28. Khan M., Nikoloff E., Abramova T., Johnson J., Verma S.K., Krishnamurthy P. et al. Embryonic Stem Cell-Derived Exosomes Promote Endogenous Repair Mechanisms and Enhance Cardiac Function Following Myocardial Infarction. *Circulation Research* 2015; 117: 52–64.

29. Arslan F., Lai R.C., Smeets M.B., Akeroyd L., Choo A., Aguor E.N. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res* 2013; 10: 301–312.
30. Ibrahim A.G., Cheng K., Marban E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 606–619.
31. Barile L., Lionetti V., Cervio E., Matteucci M., Gherghiceanu M., Popescu L.M. et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2014; 103: 530–541.
32. Vicencio J.M., Yellon D.M., Sivaraman V., Das D., Boi-Doku C., Arjun S. et al. Plasma Exosomes Protect the Myocardium From Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65: 1525–1536.
33. Yu B., Kim H.W., Gong M., Wang J.C., Millard R.W., Wang Y.G. et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. *International Journal of Cardiology* 2015; 182: 349–360.
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 21.07.2021

УДК 616.12-008.46-036.12-085.825-036.838

DOI: 10.17816/pmj38485-103

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ВОЗМОЖНОСТИ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

В.Е. Владимирский*, Ю.М. Бобылев*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия*

REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: OPPORTUNITIES AND UNRESOLVED ISSUES

V.E. Vladimirskiy*, Yu.M. Bobylev*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

Обзор посвящен проблеме реабилитации пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Около 7 % населения нашей страны имеют подтвержденную ХСН. Этот факт является основанием для серьезного беспокойства, так как данная патология полагается основной причиной смерти больных от сердечно-сосудистых заболеваний. До конца XX в. наличие у пациента симптомной ХСН являлось противопоказанием для физической реабилитации. Однако в течение последних 10–15 лет реабилитационная помощь данной категории пациентов рекомендуется многими врачебными сообществами. В обзоре приводятся данные о механизмах влияния физических нагрузок на больных ХСН. Большое внимание уделено клиническим исследованиям и метаанализам, оценивавшим клиническую эффективность кардиореабилитации больных ХСН. Показано, что эффективность данной помощи отличается в разных группах больных ХСН. Уделено внимание описанию методологии кардиореабилитации у пациентов с ХСН. Приводятся альтернативные мнения авторов об эффективности разных типов режимов тренировок, описываются методы оценки интенсивности физических упражнений. В обзоре приводятся данные о разных моделях организации доставки реабилитационной помощи больным ХСН.

Ключевые слова. Хроническая сердечная недостаточность, кардиореабилитация, режимы тренировок, организация реабилитационной помощи.

© Владимирский В.Е., Бобылев Ю.М., 2021

тел.: +7 912 889 22 21

e-mail: vladimirskii_v@mail.ru.

[Владимирский В.Е. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1; Бобылев Ю.М. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1].

© Vladimirskiy V.E., Bobylev Yu.M., 2021

tel. 89128892221

e-mail: vladimirskii_v@mail.ru

[Vladimirskiy V.E. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor Department of Faculty Therapy № 1; Bobylev Yu.M. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Propedeutics of Internal Diseases].

The review is devoted to the problem of rehabilitation of patients with chronic heart failure (CHF). About 7 % of the population of our country have confirmed CHF. This fact is a reason for serious concern since this pathology is the main cause of death of patients from cardiovascular diseases. Until the end of the 20th century, the presence of symptomatic CHF in a patient was a contraindication for physical rehabilitation. However, over the past 10-15 years, rehabilitation care for this category of patients has been recommended by many medical communities. This review provides data on the mechanisms of the effect of physical activity on patients with CHF. Much attention is paid to clinical studies and meta-analyzes, which assess the clinical effectiveness of cardiac rehabilitation (CR) in patients with CHF. It has been shown that the effectiveness of this aid differs in different groups of CHF patients. Attention is paid to the description of the CR methodology among patients with CHF. Alternative opinions of the authors on the effectiveness of different types of training regimes are presented, methods for assessing the intensity of physical exercises are described. The review provides data on different models of organizing the delivery of rehabilitation care to CHF patients.

Keywords. Chronic heart failure, cardiac rehabilitation, training regimens, organization of rehabilitation assistance.

ВВЕДЕНИЕ

Наряду с увеличением числа выживших лиц, перенесших сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), наблюдается рост пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Прогнозируется, что ХСН станет сердечно-сосудистой эпидемией будущего [1].

По данным российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции – 7 %, что в абсолютном выражении составляет около 7 млн 900 тыс. человек [2]. Большой проблемой является то, что в течение пяти лет после верификации наличия ХСН 50 % пациентов умирают [3, 4]. Таким образом, основной причиной смерти от сердечно-сосудистых причин является не инфаркт миокарда и инсульт, а ХСН. Этот факт требует разработки лечебных методов, позволяющих продлить жизнь пациентов с этой патологией. Многочисленные эпидемиологические исследования связывают участие больных в программах кардиореабилитации со снижением риска ССЗ и смертности [5, 6]. Этот обзор сосредоточен на доказательствах положительного влияния кардиореабилитации на

прогрессирование заболевания и качество жизни пациентов с ХСН, методологии ее проведения и организации данного процесса, а также анализируются спорные и нерешенные вопросы.

Кардиореабилитация (КР) является комплексным, многопрофильным, долгосрочным вмешательством, предлагаемым пациентам с диагнозом ХСН, и включает в себя в качестве компонентов образовательные программы, физические упражнения, консультации по питанию, управление факторами риска и стрессом. При этом физические упражнения являются основным компонентом КР [7].

Однако имеются противопоказания для применения реабилитационных мероприятий у пациентов с ХСН [8]: недавнее значительное изменение ЭКГ в состоянии покоя, свидетельствующее о значительной ишемии, недавнем ИМ (в течение двух дней) или другом остром сердечном событии; нестабильная стенокардия; неконтролируемые сердечные аритмии, вызывающие симптомы или нарушение гемодинамики; симптомный тяжелый стеноз аорты; декомпенсация ХСН; острая тромбоэмболия легочной артерии или инфаркт легкого; острый миокардит или

перикардит; подозреваемая или известная расслаивающая аневризма; острая системная инфекция, сопровождающаяся лихорадкой, болями в теле или увеличением лимфатических узлов.

ОБОСНОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ПАТОГЕНЕЗ ХСН

Известно, что улучшение функции сосудистых эндотелиальных клеток в результате регулярных физических упражнений может остановить или замедлить снижение сердечного выброса и периферическую вазоконстрикцию у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, упражнения замедляют секрецию цитокинов и активацию нейрогормональных систем, улучшают использование кислорода в митохондриях периферических мышечных клеток, увеличивают мышечную массу, повышают эффективность дыхания без вредного воздействия на ремоделирование левого желудочка и, в конечном итоге, улучшают клинические показатели и исход пациентов с сердечной недостаточностью [9].

За последние годы положительные эффекты КР на основе физических упражнений для пациентов с ХСН были установлены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [10]. Физические упражнения могут снизить частоту сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя и увеличить хронотропный резерв за счет положительного воздействия на симпатическую нервную систему даже у пациентов с ХСН, принимающих бета-блокаторы [9].

Показано, что физические упражнения повышают тонус блуждающего нерва за счет уменьшения эфферентных влияний от центральных симпатических нервов.

Регулярные физические нагрузки обладают способностью снижать субклиническое воспаление, что подтверждает значительное уменьшение концентрации фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 1-бета, интерлейкина-6 в сыворотке больных ХСН на фоне тренировок.

Благоприятное влияние на функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью остается спорным, поскольку ряд исследований показали либо отсутствие эффекта, либо лишь небольшое ее улучшение [11].

Другие исследования выявили, что физические упражнения могут улучшить сердечно-сосудистую функцию посредством ее адаптации к нагрузкам [12].

Многочисленные механизмы опосредуют преимущества регулярных физических упражнений для оптимального функционирования сердечно-сосудистой системы [13]. Физические упражнения представляют собой серьезный стимул для поддержания гомеостаза всего организма и провоцируют широко распространенные изменения в многочисленных клетках, тканях и органах в ответ на повышенную метаболическую потребность, включая адаптацию сердечно-сосудистой системы [13].

Тренировки усиливают митохондриальный биогенез в адипоцитах [14], миоцитах скелетных мышц [15] и кардиомиоцитах [16], увеличивая аэробное дыхание в этих тканях. Кроме того, физические упражнения улучшают доставку кислорода по всему телу за счет вазодилатации и неоангиогенеза, защищая от ишемически-реперфузионного повреждения сердца [17]. Доказано, что физические упражнения вызывают длительный противовоспалительный эффект [18]. Миокины, высвобождаемые из скелетной муску-

латоры во время физических упражнений, частично опосредуют эти противовоспалительные эффекты и способствуют межклеточным перекрестным реакциям, опосредуя дальнейшее сердечно-сосудистое ремоделирование [19]. Подтверждено, что регулярные физические упражнения снижают ЧСС в покое, артериальное давление и атерогенные факторы, а также формируют физиологическую гипертрофию сердца [13, 20].

Аномалии периферических мышц – еще одна причина непереносимости физических упражнений у пациентов с ХСН. Регулярные физические нагрузки приводят к значительному увеличению в составе мышечной ткани волокон типа I, тогда как волокон типа IIb становится меньше, что увеличивает аэробную способность мышц [21].

Помимо снижения толерантности к физической нагрузке и функциональных возможностей, пациенты с ХСН также проявляют повышенную восприимчивость к опасным для жизни аритмиям и внезапной смерти. Изменения в вегетативном контроле сердца, характеризующиеся относительным преобладанием симпатических влияний и сниженной модуляцией блуждающего нерва, играют важную роль в возникновении аритмических событий [22, 23]. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) и барорефлексной чувствительности (БРЧ) являются двумя клиническими показателями вагусного контроля синоатриального узла, которые связаны с повышенным риском фибрилляции желудочков [24]. Снижение показателей вегетативного контроля также представляет собой один из ведущих признаков ХСН, который коррелирует с ухудшением клинического статуса пациентов [25] и отрицательным прогнозом [26]. Сообщалось, что физические упражнения улучшают ВСР у пациентов с ХСН [27] и могут

снижать возрастающий сердечно-сосудистый риск, связанный с вегетативным расстройством у данных больных [28]. Однако оптимальная доза упражнений, необходимая для достижения улучшения вегетативной сердечно-сосудистой регуляции, была не определена. Группа исследователей использовала метод TRIMPI для решения вопроса о соотношении «доза – ответ» БРЧ и ВСР с индивидуально подобранными тренировками у пациентов с ХСН [29]. Эти результаты показывают, что у пациентов с ХСН, получающих терапию бета-адреноблокаторами, адаптации ВСР к тренировкам с физической нагрузкой зависят от дозы нелинейным образом, и что более высокие дозы физических упражнений не обязательно приводят к большему улучшению ВСР и БРЧ. Таким образом, умеренная доза упражнений, примерно 55–60 % от максимальной по ЧСС в течение 40–45 мин четыре раза в неделю, достаточна для достижения существенного улучшения ВСР. Никаких дальнейших существенных улучшений не достигается за счет более высоких физических нагрузок. Более интенсивная физическая активность может создавать риск аритмических событий в группах высокого риска, таких как пациенты с ХСН [22, 30].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХСН

До конца XX в. наличие ХСН считалось противопоказанием для проведения КР. Однако два рандомизированных исследования продемонстрировали преимущества лечебной физической культуры (ЛФК) [10, 31, 32] у данной категории больных.

В одном исследовании 73 мужчины были рандомизированы на две группы. У лиц

первой группы проводились ежедневные домашние упражнения, во второй – мероприятия стандартного ведения без физических нагрузок (обычный уход, без вмешательства) [32]. Через шесть месяцев у пациентов группы вмешательства отмечено значительное улучшение физической работоспособности, функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, максимальной вентиляции легких, среднее общего периферического сопротивления и ударного объема левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ улучшилась с $30 \pm 8 \%$ в исходном состоянии до $35 \pm 9 \%$ через шесть месяцев.

Во втором контролируемом рандомизированном исследовании в виде двухнедельных занятий физическими упражнениями или обычного ухода, без вмешательства, в течение 14 месяцев участвовали 99 мужчин и женщин с ХСН [10]. Физическая работоспособность постепенно увеличивалась в течение 14 месяцев в большей степени в группе вмешательства (с $15,7 \pm 2$ до $19,9 \pm 1$ мл/кг/мин) по сравнению с контрольной группой (с $15,2 \pm 2$ до 16 ± 2 мл/кг/мин, $p < 0,001$). Большая часть увеличения объема физических упражнений в группе вмешательства произошла в течение первых двух месяцев. Качество жизни (КЖ) значительно повысилось в группе вмешательства, что было измерено с помощью Миннесотского опросника качества жизни с сердечной недостаточностью. При этом в контрольной группе не было отмечено никаких изменений. Однако, в отличие от предыдущего исследования, ФВ ЛЖ существенно не изменился в группе интервенции. Несмотря на это, отмечалась значительная разница в сочетанных кардиальных событиях (17 в группе физических упражнений против 37 в группе контроля, $p = 0,006$) и частоты декомпенса-

ции ХСН (5 против 14, $p = 0,02$) через 14 месяцев. Эти исследования обеспечили поддержку для включения пациентов с ХСН в программы КР.

Преимущества КР у пациентов с сердечной недостаточностью были всесторонне рассмотрены в нескольких клинических испытаниях и многочисленных метаанализах. В ряде исследований показано, что КР играет важную роль в снижении смертности у пациентов с сердечной недостаточностью. Так, согласно метаанализу исследований физических упражнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ExTraMATHS), уровень смертности в группе КР снизился на 35 % по сравнению с таковой в контрольной группе в течение двухлетнего периода наблюдения [33].

Другое исследование результатов тренировок с физической нагрузкой (HF-ACTION) представляло собой рандомизированное контролируемое 30-месячное исследование 2331 пациента с сердечной недостаточностью со сниженной ФВ [34]. Общая смертность или повторная госпитализация снизились на 11 %, а пиковое VO_2 увеличилось в среднем на 4 % в группе КР по сравнению с таковыми в контрольной. При анализе данных группы пациентов, которые более строго придерживались физических упражнений, смертность и частота повторных госпитализаций уменьшились более чем на 30 % по сравнению с контрольными. Кроме того, сообщалось, что максимальное VO_2 пропорционально увеличивалось с количеством упражнений, выполняемых каждую неделю (метаболический эквивалент рабочего часа в неделю), что, следовательно, способствовало улучшению клинического статуса пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, исследователи определили 1053 пациента в исследовании

HF ACTION, у которых перед включением в анализ был имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, и они были рандомизированы на вышеуказанные вмешательства. При этом участники исследования имели в его начале среднюю ФВ 24 % [34]. В течение 2,2 г. наблюдения 20 % из 546 пациентов в группе с физической нагрузкой испытывали шоковый разряд по сравнению с 22 % из 507 пациентов, получавших обычную помощь. Таким образом, тренировка с физической нагрузкой не была связана с возникновением фатальных аритмий и, как следствие, повышением частоты шока кардиовертера-дефибриллятора (отношение рисков 0,9 [ДИ 95 % 0,7–1,2]).

На основании этих и более ранних исследований эффективности тренировок с физической нагрузкой было сочтено, что регулярные упражнения у пациентов с сердечной недостаточностью способствуют снижению частоты сердечно-сосудистых событий и смертности [35].

Однако важно отметить неоднородность недавних исследований, посвященных влиянию физических упражнений на результаты при сердечной недостаточности. В Кокрановском обзоре 2014 г. сообщалось, что в группах участвующих в программах КР снижен риск общей госпитализации и госпитализации, связанной с ХСН, по сравнению с контрольными группами без использования упражнений [35]. Однако в 2018 г. коллаборация ExTraMATSCH II опубликовала метаанализ данных рандомизированных исследований по тренировкам с физической нагрузкой при сердечной недостаточности, который включал 18 исследований с участием 3912 пациентов (1948 в группе с упражнениями, 1964 – в контрольной группе). Согласно этому отчету, физические упражнения не оказали значительного влияния на

смертность или госпитализацию пациентов с сердечной недостаточностью [36]. Этот результат может иметь несколько возможных объяснений, включая вариации в тренировках и приверженность пациентов в испытаниях. Еще одним потенциальным объяснением снижения силы влияния тренировок на результаты может быть включение в этот обновленный метаанализ более поздних исследований. В более поздние исследования с большей вероятностью были включены пациенты с современным лечением ХСН, включая препараты, модифицирующие заболевание (например статины, бета-блокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостерона, блокаторы рецепторов ангиотензина / ингибиторы не-прилизина и т.д.) и аппаратную терапию (дефибриллятор или сердечная ресинхронизирующая терапия), чем в более ранних исследованиях.

Большинство исследований включали пациентов с хронической стабильной сердечной недостаточностью с ФВ ЛЖ менее 40 % и II или III функциональным классом согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Однако следует отметить, что по мере того как население стареет, сердечная недостаточность с сохраненной ФВ становится широко распространенной в общей популяции, особенно в возрасте старше 60 лет (4,9 %), при этом ожидается, что больные ХСН с сохранной ФВ будут иметь лучшие показатели качества жизни и частоты госпитализаций, чем при низкой ФВ [37]. Однако большинство клинических испытаний эффектов реабилитации, в которых оценивали пациентов с ХСН, включали участников с систолической дисфункцией. Недавнее исследование, сравнивающее физические упражне-

ния у пациентов с ХСН с низкой и сохранной ФВ, показало, что значительно более высокий пиковый уровень VO_2 был достигнут у пациентов с ХСН и сохранной ФВ [38].

Таким образом, необходимо больше рандомизированных контролируемых исследований у разных популяций больных ХСН.

МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Назначение физических упражнений направлено на улучшение физической формы, укрепление здоровья за счет снижения влияния факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и обеспечение безопасности во время нагрузок. Систематическое индивидуальное предписание физических упражнений предполагает соответствующий тип, интенсивность, продолжительность, частоту и последовательность упражнений.

Тип упражнения. Непрерывные и интервальные нагрузки. Тренировки на аэробную выносливость – непрерывные тренировки (НТ), включающие изотонические и динамические упражнения с использованием больших мышц, были предложены как часть эффективной стратегии реабилитации пациентов с сердечной недостаточностью. Этот режим упражнений у амбулаторных кардиологических пациентов обычно выполняется с умеренной интенсивностью в течение не менее 30 мин и приводит к повышению пикового VO_2 на 11–36 % [39].

Аэробные интервальные тренировки (АИТ), которые предполагают чередование занятий с высокой и низкой интенсивностью, по мнению ряда авторов, являются более эффективным методом улучшения функциональных возможностей, чем традиционные тренировки на выносливость у пациентов с сердечной не-

достаточностью [40]. Использование животной модели постинфарктной сердечной недостаточности показало, что АИТ устраняют нарушение сократительной способности, уменьшают гипертрофию и снижают экспрессию предсердного натрийуретического пептида в сердечных миоцитах [41]. Недавнее исследование также продемонстрировало, что АИТ превосходит умеренную НТ в аспектах активации респираторной и центральной / периферической гемодинамических реакций на упражнения у пациентов с сердечной недостаточностью [42]. Однако мнение об большой эффективности АИТ, чем НТ, рядом авторов аргументированно оспариваются. Определение оптимальной дозы упражнений для достижения максимальных результатов для здоровья в настоящее время считается приоритетом в построении реабилитационных программ.

Большинство рекомендаций по назначению упражнений обычно связаны с частотой сердечных сокращений (ЧСС), определяемой в контролируемом тесте с физической нагрузкой. Используется либо процент от максимальной ЧСС ($ЧСС_{\text{макс}}$), либо резерв ЧСС (разница между ЧСС в покое и ЧСС максимальной) [43]. Целевая интенсивность нагрузки задается обычно в диапазоне от 70 до 80 % от максимальной ЧСС в течение не менее 30 мин на протяжении пяти дней в неделю. У пациентов с ХСН тренировка с физической нагрузкой под контролем $ЧСС_{\text{макс}}$ или резерва ЧСС может быть ограничена из-за хронотропной некомпетентности и лечения бета-адреноблокаторами. Важно понимать, что целевые значения ЧСС, рекомендованные для групп пациентов, могут не полностью применяться к каждому участнику, несмотря на то что все пациенты подвергаются одинаковому объему и интенсивности физической активности, скорректированной

с учетом их собственного уровня переносимости. Например, группа пациентов с ХСН, выполняющих упражнения с ЧСС 40–70 % от максимальной, может работать с индивидуально разной интенсивностью. По этой причине интенсивность, основанная исключительно на процентном соотношении резерва ЧСС или $ЧСС_{\text{макс}}$, вероятно, потребует различного сердечно-сосудистого и метаболического обеспечения у пациентов с ХСН [43].

Программы тренировок для пациентов с ХСН основывались преимущественно на непрерывных, умеренных и интенсивных аэробных упражнениях [44]. Однако в исследование Wisloff et al. сообщили о большем преимуществе с точки зрения функциональных возможностей интервальных тренировок по сравнению с умеренно интенсивными программами непрерывных аэробных упражнений у пациентов с ХСН [31]. Интервальные тренировки включали чередование 3–4-минутных периодов упражнений с 90–95 % от максимальной ЧСС с упражнениями средней интенсивности (60–70 % от максимальной ЧСС). Со времени исследования Wisloff et al. интервальные тренировки приобрели популярность.

В последние несколько лет V. Manzi et al. [45], систематически оценивали эффективность разных режимов тренировок, применяя метод, который учитывает дозу упражнений (как объем, так и интенсивность) на индивидуальной основе. Этот метод получил название индивидуального TRaining IMPulses (TRIMPi) и представляет собой индивидуализацию метода TRIMP, первоначально предложенного Баннистером и др. [22]. Исходный метод TRIMP рассматривает ΔHR (ЧСС на фоне нагрузки: ЧСС в покое/ЧСС максимальная, определенная в ходе нагрузочного тестирования – ЧСС в покое) в качестве основной

переменной упражнения. Продолжительность любой конкретной тренировки умножается на средний показатель ΔHR , достигнутый во время этой тренировки. ΔHR взвешивается с помощью коэффициента умножения (Y) таким образом, чтобы отражать интенсивность усилий. Y -фактор рассчитывается на основании экспоненциальной зависимости уровня лактата в крови и интенсивности нагрузки. Данный фактор вычисляется с использованием двух констант в уравнении, которые считаются одинаковыми для всех испытуемых [45]. По мнению Manzi V. et al. [45], использование одного и того же множителя Y может потенциально упустить из виду индивидуальные физиологические потребности в ходе каждой тренировки. Авторы ввели индивидуальный весовой коэффициент (Y_i), который рассчитывается для каждого пациента наиболее подходящим методом с использованием экспоненциальных моделей. Таким образом, по мере увеличения интенсивности упражнений, на что указывает реакция ЧСС, весовой коэффициент Y_i увеличивается экспоненциально. В результате во время каждой тренировки уникальный TRIMP может быть вычислен в любое время из площади под кривой, представленной псевдоинтегралом всех точек данных ΔHR [45]. Авторы использовали метод TRIMPi для количественной оценки тренировочной нагрузки и его влияние на физиологические системы у пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Чтобы определить наиболее эффективную дозу и режим упражнений, изучалось влияние как НТ, так и АИТ на гемодинамическую, кардиореспираторную и метаболическую адаптацию у пациентов с ХСН при оптимальной терапии (включая бета-блокаторы [22]). Метод TRIMPi использовался для обеспечения эквивалентных доз упражнений как при НТ, так и при АИТ.

В этом исследовании увеличение функциональной способности и эффективности вентиляции при физических упражнениях не различались между режимами непрерывной и интервальной тренировки. На центральную гемодинамику в покое не оказали значительного влияния ни НТ, ни АИТ, на что указывало отсутствие изменений ударного объема, сердечного выброса, ФВ и диастолического диаметра ЛЖ в обеих группах пациентов. Этот результат согласуется с данными большинства исследований, указывающих на то, что положительное влияние тренировок с физической нагрузкой на функциональные возможности и вентиляционную эффективность у пациентов с ХСН в основном связано с периферическими механизмами адаптацией [45], хотя и не всегда [23]. Влияние НТ и АИТ на метаболические параметры также существенно не различалось. Таким образом, оказывается, что адаптация к тренировке с физической нагрузкой не зависит от режима НТ и АИТ при условии, что тренировочный стимул приравнивается к индивидуально подобранной дозе упражнений.

Кроме того, тренировка с физической нагрузкой, запрограммированная на заданные ориентиры предтренировочного максимального VO_2 или $\text{ЧСС}_{\text{макс}}$, основана только на предварительных данных – критерии вмешательства, которые не обновляются во время тренировочного процесса для учета прироста аэробной пригодности, задокументированного в конце тренировочного вмешательства, как это происходит с методом TRIMPi. Подход TRIMPi позволяет тщательно контролировать нагрузку, которую испытывают пациенты по мере развития тренированности, и позволяет точно регулировать еженедельную тренировочную нагрузку как в непрерывном, так и в интервальном режимах тренировки.

Возвращаясь к публикации Wisloff et al., которые сообщили о большем улучшении аэробной способности при АИТ, чем при НТ, в небольшой группе пациентов с ХСН [4, 31], стоит упомянуть, что F. Iellamo et al. [22] определили, что разница в тренировочном стимуле между АИТ и НТ заключалась только в интенсивности упражнений, тренировочная нагрузка на самом деле была больше в группе АИТ, чем в группе НТ. Кроме того, программа обучения не обновлялась во время тренировочного процесса. Таким образом, по мнению ряда авторов, оказывается, что у пациентов с постинфарктной ХСН функциональные возможности, вентиляционная эффективность и метаболическая адаптация к тренировкам с физической нагрузкой не различаются между режимами непрерывной и интервальной тренировки при условии, что тренировочный стимул одинаков.

Силовые нагрузки. В ряде современных руководств рекомендуются силовые тренировки для противодействия инвалидности, связанной с кахексией [46]. Эта тренировка может увеличить мышечную массу и силу, впоследствии улучшив функциональную адаптацию у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако следует избегать изометрических упражнений с отягощениями (или выполнять их с большой осторожностью) из-за увеличения постнагрузки на сердце [47]. Наряду с аэробными упражнениями, упражнения для укрепления мышц в анаэробном режиме должны быть добавлены к тренировкам с допустимой интенсивностью. Для силовых тренировок можно использовать резиновые эспандеры, тренажеры и даже штанги и гантели.

Нагрузка во время силовых упражнений должна быть меньше одного репетиционного максимума (1РМ), то есть максимального веса, который может быть поднят за одно движение.

При выборе интенсивности тренировок предпочтение чаще отдается 80 % 1РМ. Продолжительность напряжения мышц при поднятии груза не должна превышать 1–3 с [47].

Тренировки дыхательных мышц. На сегодняшний день данные убедительно свидетельствуют о том, что неэффективная работа инспираторных мышц связана с одышкой, непереносимостью физических упражнений и функциональными нарушениями у пациентов с сердечной недостаточностью [48]. Таким образом, тренировка дыхательных мышц может быть полезной для увеличения силы и выносливости инспираторных мышц, облегчения одышки и улучшения функционального статуса у пациентов с сердечной недостаточностью [49].

Интенсивность, продолжительность и частота упражнений. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний и Американского колледжа спортивной медицины (ACSM), интенсивность упражнений является основным фактором при назначении режима упражнений для предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Оптимальный рецепт физических упражнений для человека основан на объективной оценке индивидуальной реакции на упражнения, включая ЧСС, уровень воспринимаемой нагрузки (RPE), VO_2 и метаболических эквивалентах во время дифференцированного теста с физической нагрузкой [50]. Кардиологические пациенты могут использовать монитор ЧСС/ЭКГ для получения заданной интенсивности упражнений. Тем не менее пациенты должны быть проинструктированы немедленно прекратить тренировку, если у них есть боль в груди или другие сердечные симптомы/признаки.

В общем интенсивность упражнений варьируется от 40 до 80 % от пикового VO_2 [50]. Один из протоколов нагрузок предполагает использование тренировок на велосипедном эргометре, выполняемых трижды в течение недели на протяжении 12 недель. Протокол упражнений при традиционной НТ включает разминку с 30 % от пиковой VO_2 в течение 3 мин, затем непрерывная нагрузка – 60 % от пиковой VO_2 в течение 30 мин, после чего восстановление с нагрузкой 30 % от пикового VO_2 в течение 3 мин.

С 2011 г. по настоящее время для пациентов с ХСН успешно применяется режим АИТ, который включал разминку в течение 3 мин при 30 % от пикового потребления VO_2 перед тренировкой и пять трехминутных интервалов при нагрузке 80 % от пикового VO_2 ($\approx$ 80 % резерва ЧСС). Каждый интервал был разделен трехминутным упражнением с интенсивностью 40 % от пикового VO_2 ($\approx$ 40 % резерва ЧСС). Сеанс упражнений завершался трехминутным периодом восстановления при 30 % от пикового VO_2 .

Субъективная оценка интенсивности нагрузок. Хорошо известно, что для того, чтобы тренировки были эффективными, они должны стать долгосрочными. Это означает необходимость постоянной адаптации предписаний упражнений с точки зрения объема и интенсивности, особенно у стареющих людей. Описанные выше методы тренировок с физической нагрузкой обычно назначают в реабилитационных центрах, куда пациенты поступают на круглосуточный или амбулаторный режим в ограниченный период времени. Таким образом, существует вопрос о том, как назначать долгосрочные физические упражнения, принимая во внимание необходимость регулярной физической активности вне медицинских уч-

реждений и физиологические процессы старения с учетом соответствующих изменений в индивидуальных физических способностях с течением времени.

Метод оценки уровня воспринимаемой нагрузки (RPE) потенциально может использоваться кардиологами для долгосрочного, самостоятельно выбранного управления физической активностью. RPE – это простой метод количественной оценки внутренней тренировочной нагрузки, предложенный Фостером и др. [51]. С помощью этого метода внутренняя тренировочная нагрузка оценивается количественно путем умножения воспринимаемых усилий всей тренировочной сессии (с использованием шкалы отношения категорий Борга; шкала CR10) и продолжительности нагрузки [51]. Данный метод имеет физиологическую основу, поскольку, как было показано, он связан как с ЧСС, так и с величиной лактата в крови в зависимости от интенсивности упражнений во время непрерывного и интервального бега [51].

Десятибалльная шкала Борга считается глобальным индикатором интенсивности упражнений, включая психологические и физиологические факторы (потребление кислорода, ЧСС, вентиляция, концентрация бета-эндорфина, глюкозы и истощение гликогена) [51]. Его можно считать точным индикатором глобальной внутренней тренировочной нагрузки. Испытуемых просят дать общую оценку усилий для всей тренировки, а не воспринимаемых усилий при последней интенсивности упражнения, используя любые сигналы, которые они считают подходящими. Чтобы облегчить глобальную оценку усилий, пациенты сообщают о своих ощущениях в течение 30 мин после завершения каждой тренировки.

Стабильность результатов при различных модальностях упражнений (НТ и АИТ)

предполагает, что метод RPE может быть полезен для долгосрочного назначения различных программ реабилитации на основе упражнений у кардиологических пациентов. С практической точки зрения, чтобы достичь еженедельной эффективной тренировочной нагрузки (например около 400 ЕД), программа тренировок должна включать четыре дня в неделю с продолжительностью 40–50 мин при оценке RPE от 3 до 5 баллов по 10-балльной шкале Борга [52].

Еще один субъективный метод оценки интенсивности нагрузок – разговорный тест, который является субъективным показателем, может быть простым и эффективным методом измерения интенсивности упражнений [53]. Как следует из названия, разговорный тест измеряет интенсивность упражнений на основе способности пациента говорить во время упражнений. Преимущество этого метода в том, что его легко измерить. Более того, это могут определить сами пациенты.

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ХСН

Традиционно КР состоит из трех фаз: стационарная, амбулаторная и поддерживающая [54]. Фазы I и II обычно проводятся под наблюдением медицинского персонала, а фаза III считается пожизненной, в ходе которой пациент продолжает регулярные физические упражнения и самостоятельно управляет факторами риска. Наряду с традиционной моделью КР, в реабилитационных центрах все больше свидетельств эффективности альтернативных моделей доставки данной помощи, включая КР на дому и дистанционно при помощи электронных устройств или мобильных технологий [6]. Мо-

дели на основе электронных устройств или мобильных технологий в настоящее время широко используются и позволяют осуществлять удаленный мониторинг состояния пациента и качества выполнения реабилитационных мероприятий.

Домашняя КР ориентирована на пациента; однако участников необходимо обучать и поощрять к тому, чтобы они следовали инструкциям медицинских работников. Домашняя КР имеет преимущества в аспектах доступности и рентабельности. Недавний систематический обзор продемонстрировал, что КР на дому, по-видимому, столь же эффективна в аспекте клинических исходов и качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца и ХСН [55]. Более того, рандомизированное исследование у пациентов с ХСН показало, что КР на дому приводила к увеличению пикового значения VO_2 , дистанции в тесте шестиминутной ходьбы и улучшала качество жизни, а также уменьшала частоту повторной госпитализации по сравнению с соответствующими данными контрольной группы [56]. В этом отношении все еще необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для получения твердых доказательств.

Выводы

Вопросы реабилитации пациентов с ХСН далеки от полного разрешения. Методические основы реабилитации продолжают совершенствоваться. Тем не менее, принимая во внимание исходные характеристики больных ХСН, можно сделать обобщение, что КР эффективно улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни, минимизирует прогрессирование сердечной недостаточности, связанное с повторными

госпитализациями, и снижает смертность, что в конечном итоге уменьшает затраты здравоохранения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. American Heart Association 2001 Heart and Stroke Statistical Update Dallas. TX: American Heart Association 2000.
2. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Сердечная недостаточность 2006; 7 (1): 112–115.
3. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология 2018; 58 (S6): 24–75.
4. *Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L.* Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill 2008.
5. *Rauch B., Davos C.H., Doherty P., Saure D., Metzendorf M.I., Salzwedel A.* Cardiac Rehabilitation Section EAoPCicwtIoMB, Informatics DoMBUoH, the Cochrane M, Endocrine Disorders Group IoGPH-HUDG. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). Eur J Prev Cardiol 2016; 23 (18): 1914–1939.
6. *Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A.* Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular

Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007; 115: 2675–2682.

7. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020; 25 (11).

8. *Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M.* Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21–e181.

9. *Tabet J.Y., Meurin P., Driss A.B.* Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 721–730.

10. *Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., Purcaro A.* Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173–1182.

11. *Jónsdóttir S., Andersen K.K., Sigurosson A.F., Sigurosson S.B.* The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 97–101.

12. *Leung F.P., Yung L.M., Laber I., Yao X.Q., Chen Z.Y., Huang Y.* Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases an update (Part 1). *Sports Med* 2008; 38: 1009–1024.

13. *Vega R.B., Konbilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A.* Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise. *Cell Metab* 2017; 25: 1012–26.

14. *Stanford K.I., Goodyear L.J.* Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte* 2016; 5: 153–62.

15. *Lundby C., Jacobs R.A.* Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Exp Physiol* 2016; 101: 17–22.

16. *Vettor R., Valerio A., Ragni M., Trevelin E., Granzotto M., Olivieri M.* Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E519–528.

17. *Borges J.P., da Silva Verdoorn K.* Cardiac ischemia/reperfusion injury: the beneficial effects of exercise. *Adv Exp Med Biol* 2017; 999: 155–179.

18. *Kasapis C., Thompson P.D.* The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers – A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1563–1569.

19. *Joki Y., Ohashi K., Yuasa D., Shibata R., Kataoka Y., Kambara T.* Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Circ-Heart Fail* 2015; 8: 342–351.

20. *Che L., Li D.* The effects of exercise on cardiovascular biomarkers: new Insights, recent data, and applications. *Adv Exp Med Bio* 2017; 999: 43–53.

21. *Hambrecht R., Niebauer J., Fiehn E.* Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239–1249.

22. *Iellamo F., Manzi V., Caminiti G.* Dose-response relationship of baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013; 166: 334–339.

23. *Mezzani A., Corrà U., Giannuzzi P.* Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 13–20.

24. *Olsbansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S.* Parasympathetic nervous system activity and heart failure:

pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation*. 2008; 118: 863–871.

25. *Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D.* Arterial Baroreflex Modulation of Heart Rate in Chronic Heart Failure. Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Implications. *Circulation* 1997; 96: 3450–3458.

26. *La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R.* Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 565–570.

27. *Adamopoulos S., Ponikowski P., Cerquetani E.* Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *Eur Heart J* 1995; 16: 1380–1386.

28. *Gademan M.G., Swenne C.A., Verwey H.F.* Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 294–303.

29. *Conraads V.M., Pothof N., De Maeyer C.* Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol* 2015; 179: 203–210.

30. *Okazaki K., Iwasaki K., Prasad A.* Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy senior. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1041–1049.

31. *Wisloff U., Stoylen A., Loennechen J.P.* Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086–3094.

32. *Hambrecht R., Gielen S., Linke A., Fiehn E., Yu J., Walther C., Schoene N., Schuler G.* Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients

with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 3095–3101.

33. *Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P., Coats A.J.* ExTraMATCH Collaborative. Exercise Training Meta-Analysis of Trials in patients with Chronic Heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.

34. *O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L.* Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439–1450.

35. *Riley R.D., Lambert P.C., Abo-Zaid G.* Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010; 340: 221.

36. *Taylor R.S., Walker S., Smart N.A.* Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1735–1743.

37. *Pandey A., Parasbar A., Kumbhani D.* Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 33–40.

38. *Pandey A., Kitzman D.W., Brubaker P.* Response to endurance exercise training in older adults with heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1698–1704.

39. *Leon A.S., Franklin B.A., Costa F.* Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American heart association scientific statement from the council on clinical cardiology (subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (subcommittee on physical activity), in

collaboration with the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369–376.

40. *Moholdt T.T., Amundsen B.H., Rustad L.A.* Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J* 2009; 158: 1031–1037.

41. *Gielen S., Schuler G., Adams V.* Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 2010; 122: 1221–1238.

42. *Fu T.C., Wang C.H., Hsu C.C.* Suppression of cerebral hemodynamics is associated with reduced functional capacity in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: 1545–1555.

43. *Dwyer J.* Metabolic character of exercise at traditional training intensities in cardiac patients and healthy persons. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1994; 14: 189–196.

44. *Beale L., Carter H., Doust J.* Exercise Heart Rate Guidelines Overestimate Recommended Intensity for Chronic Heart Failure Patients. *Br J Cardiol* 2010; 17: 133–137.

45. *Manzi V., Castagna C., Padua E.* Dose-response relationship of autonomic nervous system responses to individualized training impulse in marathon runners. *Am J Physiol* 2009; 296: H1733–1740.

46. *Esposito F., Reese V., Shabetai R.* Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1353–1362.

47. *Braverman D.L.* Cardiac rehabilitation: a contemporary review. *Am J Phys Med* 2011; 90: 599–611.

48. *Cabalin L.P., Arena R., Guazzi M.* Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 161–177.

49. *Laoutaris I., Dritsas A., Brown M.D.* Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 489–496.

50. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2010.

51. *Borg G., Hassmén P., Lagerström M.* Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol* 1987; 56: 679–685.

52. *Iellamo F., Manzi V., Caminiti G.* Validation of rate of perceived exertion-based exercise training in patients with heart failure: Insights from autonomic nervous system adaptations. *Int J Cardiol* 2014; 176: 394–398.

53. *Phillips E.M., Kennedy M.A.* The exercise prescription: a tool to improve physical activity. *PM R* 2012; 4: 818–825.

54. *Shah N.P., AbuHaniyeh A., Ahmed H.* Cardiac rehabilitation: current review of the literature and its role in patients with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20: 12.

55. *Anderson L., Sharp G.A., Norton R.J.* Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD007130.

56. *Chen Y.W., Wang C.Y., Lai Y.H.* Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9629.

REFERENCES

1. American Heart Association 2001 Heart and Stroke Statistical Update Dallas, TX: American Heart Association 2000.
2. Ageev F.T., Belenkov Y.N., Fomin I.V. Prevalence of chronic heart failure in European area of Russian Federation – data from EPOCH-HF. *Serdechnaya Nedostatochnost* 2006; 7 (1): 112–115 (in Russian).
3. Clinical guidelines RKO. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (AD). Diagnostics, prevention and treatment. *Kardiologiya* 2018; 58 (S6): 24–75 (in Russian).
4. Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill 2008.
5. Rauch B., Davos C.H., Doberty P., Saure D., Metzendorf M.I., Salzwedel A. Cardiac Rehabilitation Section EAoPCicwtIoMB, Informatics DoMBUoH, the Cochrane M, Endocrine Disorders Group IoGPH-HUDG. The prognostic effect of cardiac rehabilitation in the era of acute revascularisation and statin therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies – The Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS). *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (18): 1914–1939.
6. Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007; 115: 2675–2682.
7. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* 2020; 25 (11) (in Russian).
8. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21–e181.
9. Tabet J.Y., Meurin P., Driss A.B. Benefits of exercise training in chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 721–730.
10. Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173–1182.
11. Jónsdóttir S., Andersen K.K., Sigurosson A.F., Sigurosson S.B. The effect of physical training in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 97–101.
12. Leung F.P., Yung L.M., Laber I., Yao X.Q., Chen Z.Y., Huang Y. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases an update (Part 1). *Sports Med* 2008; 38: 1009–1024.
13. Vega R.B., Konhilas J.P., Kelly D.P., Leinwand L.A. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise. *Cell Metab* 2017; 25: 1012–1026.
14. Stanford K.I., Goodyear L.J. Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte* 2016; 5: 153–162.
15. Lundby C., Jacobs R.A. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to exercise training. *Exp Physiol* 2016; 101: 17–22.
16. Vettor R., Valerio A., Ragni M., Trevisan E., Granzotto M., Olivieri M. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306: E519–528.

17. Borges J.P., da Silva Verdoorn K. Cardiac ischemia/reperfusion injury: the beneficial effects of exercise. *Adv Exp Med Biol* 2017; 999: 155–179.
18. Kasapis C., Thompson P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers – A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1563–1569.
19. Joki Y., Ohashi K., Yuasa D., Shibata R., Kataoka Y., Kambara T. Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Circ-Heart Fail* 2015; 8: 342–351.
20. Che L., Li D. The effects of exercise on cardiovascular biomarkers: new Insights, recent data, and applications. *Adv Exp Med Biol* 2017; 999: 43–53.
21. Hambrecht R., Niebauer J., Fiehn E. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239–1249.
22. Iellamo F., Manzi V., Caminiti G. Dose-response relationship of baroreflex sensitivity and heart rate variability to individually-tailored exercise training in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2013; 166: 334–339.
23. Mezzani A., Corrà U., Giannuzzi P. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 13–20.
24. Olshansky B., Sabbah H.N., Hauptman P.J., Colucci W.S. Parasympathetic nervous system activity and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation* 2008; 118: 863–871.
25. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D. Arterial Baroreflex Modulation of Heart Rate in Chronic Heart Failure. Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Implications. *Circulation* 1997; 96: 3450–3458.
26. La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 565–570.
27. Adamopoulos S., Ponikowski P., Cerquetani E. Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *Eur Heart J* 1995; 16: 1380–1386.
28. Gademan M.G., Svenne C.A., Verwey H.F. Effect of exercise training on autonomic derangement and neurohumoral activation in chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 294–303.
29. Conraads V.M., Pattyn N., De Maeyer C. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: The SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol* 2015; 179: 203–210.
30. Okazaki K., Iwasaki K., Prasad A. Dose-response relationship of endurance training for autonomic circulatory control in healthy senior. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1041–1049.
31. Wisloff U., Stoylen A., Loennechen J.P. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086–3094.
32. Hambrecht R., Gielen S., Linke A., Fiehn E., Yu J., Walther C., Schoene N., Schuler G. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 3095–3101.
33. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P., Coats A.J. ExTraMATCH Collaborative. Exercise Training Meta-Analysis of Trials in patients with Chronic Heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189.

34. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439–1450.
35. Riley R.D., Lambert P.C., Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010; 340: 221.
36. Taylor R.S., Walker S., Smart N.A. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1735–1743.
37. Pandey A., Parashar A., Kumbhani D. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 33–40.
38. Pandey A., Kitzman D.W., Brubaker P. Response to endurance exercise training in older adults with heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1698–1704.
39. Leon A.S., Franklin B.A., Costa F. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American heart association scientific statement from the council on clinical cardiology (subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (subcommittee on physical activity), in collaboration with the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369–376.
40. Moboldt T.T., Amundsen B.H., Rustad L.A. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J* 2009; 158: 1031–1037.
41. Gielen S., Schuler G., Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 2010; 122: 1221–1238.
42. Fu T.C., Wang C.H., Hsu C.C. Suppression of cerebral hemodynamics is associated with reduced functional capacity in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: 1545–1555.
43. Dwyer J. Metabolic character of exercise at traditional training intensities in cardiac patients and healthy persons. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1994; 14: 189–196.
44. Beale L., Carter H., Doust J. Exercise Heart Rate Guidelines Overestimate Recommended Intensity for Chronic Heart Failure Patients. *Br J Cardiol* 2010; 17: 133–137.
45. Manzi V., Castagna C., Padua E. Dose-response relationship of autonomic nervous system responses to individualized training impulse in marathon runners. *Am J Physiol* 2009; 296: H1733–1740.
46. Esposito F., Reese V., Shabetai R. Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure: the role of skeletal muscle convective and diffusive oxygen transport. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1353–1362.
47. Braverman D.L. Cardiac rehabilitation: a contemporary review. *Am J Phys Med* 2011; 90: 599–611.
48. Cabalin L.P., Arena R., Guazzi M. Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 161–177.
49. Laoutaris I., Dritsas A., Brown M.D. Inspiratory muscle training using an incremental endurance test alleviates dyspnea

and improves functional status in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 489–496.

50. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2010.

51. Borg G., Hassmén P., Lagerström M. Perceived exertion related to heart rate and blood lactate during arm and leg exercise. *Eur J Appl Physiol* 1987; 56: 679–685.

52. Iellamo F., Manzi V., Caminiti G. Validation of rate of perceived exertion-based exercise training in patients with heart failure: Insights from autonomic nervous system adaptations. *Int J Cardiol* 2014; 176: 394–398.

53. Phillips E.M., Kennedy M.A. The exercise prescription: a tool to improve physical activity. *PM R* 2012; 4: 818–825.

54. Shah N.P., AbuHaniyeh A., Ahmed H. Cardiac rehabilitation: current review of the

literature and its role in patients with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20: 12.

55. Anderson L., Sharp G.A., Norton R.J. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD007130.

56. Chen Y.W., Wang C.Y., Lai Y.H. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e9629.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 09.08.2021

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.37-002-07+616.381-002-07:615.38

DOI: 10.17816/pmj384104-111

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД В ДИАГНОСТИКЕ УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ (ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ)

В.А. Журнаджьянц¹, Э.А. Кчибеков¹, К.Г. Гасанов^{1}, А.А. Кчибеков²*

¹Астраханский государственный медицинский университет,

²Городская клиническая больница № 29, г. Москва, Россия

MODERN VIEW IN DIAGNOSIS OF UREMIC PSEUDOPERITONITIS AND PERITONITIS IN PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY (PROGRAMMED HEMODIALYSIS)

V.A. Zurnadzhyants¹, E.A. Kchibekov¹, K.G. Gasanov^{1}, A.A. Kchibekov²*

¹Astrakhan State Medical University,

²City Clinical Hospital № 29, Moscow, Russia Federation

Цель. Определение концентрации β_2 -микроглобулина и лактоферрина в сыворотке крови у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ), для диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита.

Материалы и методы. Обследовано 56 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» и ГКБ № 3 г. Астрахани, и проведено исследование концентрации β_2 -

© Журнаджьянц В.А., Кчибеков Э.А., Гасанов К.Г., Кчибеков А.А., 2021

тел. +7 960 856 27 23

e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru

[Журнаджьянц В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней; Кчибеков Э.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней; Гасанов К.Г. (*контактное лицо) – заочный аспирант кафедры хирургических болезней; Кчибеков А.А. – врач-терапевт].

© Zurnadzhyants V.A., Kchibekov E.A., Gasanov K.G., Kchibekov A.A., 2021.

tel. +7 960 856 27 23

e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru

[Zurnadzhyants V.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Surgical Diseases of Pediatric Faculty; Kchibekov E.A. – MD, PhD, Professor, Department of Surgical Diseases of Pediatric Faculty; Gasanov K.G. (*contact person) – post-graduate student, Kchibekov A.A. – general practitioner].

микроглобулина и лактоферрина в сыворотке крови больных, поступивших в экстренном порядке с подозрением на уремический псевдоперитонит или перитонит, которые получают заместительную почечную терапию (программный гемодиализ). В группу контроля включено 50 амбулаторных пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ). В исследование не включены пациенты с подозрением на перитонит, не получающих заместительную почечную терапию (программный гемодиализ). Период проводимого исследования – 2019–2021 гг.

Результаты. Концентрация сывороточного β_2 -микроглобулина статистически выше нормы у всех пациентов, получающих процедуры заместительной почечной терапии (программный гемодиализ) в анамнезе. Наиболее статистически высокая концентрация β_2 -микроглобулина выявлена при исследовании у пациентов при уремическом псевдоперитоните ($n = 39$) – $30\,000 \pm 6680$ нг/мл. Соответствующие данные у пациентов при перитоните – $6000 \pm 519,9$ нг/мл. Концентрация лактоферрина статистически высокая при перитоните ($n = 17$) – 3480 ± 439 нг/мл, по сравнению с уремическим псевдоперитонитом – 1160 ± 148 нг/мл. В контрольной группе амбулаторных пациентов ($n = 50$), получающих процедуры заместительной почечной терапии (программный гемодиализ), статистически значимых отличий данных в сыворотке крови β_2 -микроглобулина и лактоферрина не выявлено.

Выводы. Установлена четкая зависимость концентрации β_2 -микроглобулина и лактоферрина от степени выраженности уремического псевдоперитонита и перитонита. Получены статистически высокие цифры концентрации β_2 -микроглобулина у больных с уремическим псевдоперитонитом, а уровень лактоферрина был статистически высоким при перитоните.

Ключевые слова. Уремический псевдоперитонит, перитонит, заместительная почечная терапия, программный гемодиализ, β_2 -микроглобулин, лактоферрин.

Objective. Determination of blood serum β_2 -microglobulin and lactoferrin concentration in patients on renal replacement therapy (programmed hemodialysis) for the diagnosis of uremic pseudoperitonitis and peritonitis.

Materials and methods. We examined 56 patients admitted to the Surgical Department of Astrakhan Clinical Hospital “RZhD-Medicine” and City Clinical Hospital № 3, and studied the concentration of blood serum β_2 -microglobulin and lactoferrin in patients urgently hospitalized with suspicion of uremic pseudoperitonitis or peritonitis, who receive renal replacement therapy (programmed hemodialysis). The control group included 50 outpatients on renal replacement therapy (programmed hemodialysis). The study did not include patients with suspected peritonitis who did not receive renal replacement therapy (programmed hemodialysis). The period of the study is 2019–2021.

Results. The concentration of serum β_2 -microglobulin is statistically higher than normal in all patients receiving renal replacement therapy (programmed hemodialysis) in anamnesis. The most statistically high concentration of β_2 -microglobulin was detected in patients with uremic pseudoperitonitis ($n = 39$), and was 30000 ± 6680 ng/ml compared with the concentration in the blood serum among patients with peritonitis 6000 ± 519.9 ng/ml. The concentration of lactoferrin is statistically high in peritonitis ($n = 17$) and was 3480 ± 439 ng/ml compared with uremic pseudoperitonitis 1160 ± 148 ng/ml. In the control group of outpatients ($n = 50$), who received renal replacement therapy (programmed hemodialysis), no statistically significant concentrations of blood serum β_2 -microglobulin and lactoferrin were detected.

Conclusions. A clear dependence of β_2 -microglobulin and lactoferrin concentrations on the severity of uremic pseudoperitonitis and peritonitis was established. Statistically high values of β_2 -microglobulin concentration were obtained in patients with uremic pseudoperitonitis, and the level of lactoferrin was statistically high in peritonitis.

Keywords. Uremic pseudoperitonitis, peritonitis, renal replacement therapy, programmed hemodialysis, β_2 -microglobulin, lactoferrin.

ВВЕДЕНИЕ

По данным крупнейших отечественных и мировых регистров, число больных, постоянно получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), с каждым годом неуклонно растет. С увеличением возраста и длительности ЗПТ у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается усиление проявлений коморбидной патологии, соматических и хирургических осложнений, что обуславливает ухудшение качества жизни, утяжеляет прогноза заболевания и повышает риска смерти, а также характеризуется высокой медицинской и социальной значимостью [1–3].

За последние десятилетия многие исследователи отмечают рост количества хирургических осложнений у больных, находящихся на ЗПТ, которые, к сожалению, не уменьшаются, а, наоборот, растут и служат причиной ошибочных экстренных оперативных вмешательств. Научно-технический прогресс, достижения хирургии и других медико-биологических наук не уменьшили летальность от хирургических осложнений у пациентов, в том числе находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), которая остается высокой и малоизученной [4–7].

Важность данной тематики определяет высокая распространенность воспалительных заболеваний внутренних органов, среди которых перитонит занимает 1/4 часть хирургических болезней, в том числе у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), в сочетании с сопутствующими заболеваниями. При недостаточной информативности общепринятых методов лабораторной и инструментальной диагностики используют лапароскопию как вынужденную манипуляцию при подозрении на «острый живот». Од-

нако лапароскопия становится неоправданной или напрасной у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), с клиническими проявлениями «острого живота» и является одной из причин неблагоприятного течения основного заболевания [8–11].

Исходя из вышесказанного, отсутствие надежных лабораторных методов ранней и своевременной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), затрудняет выбор врачебной тактики. За последние десятилетия активно внедряются методы своевременной и объективной диагностики тяжести воспалительного процесса с помощью лабораторных и инструментальных тестов. Однако проблема своевременной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита еще далека от разрешения [11–15].

При этом в доступной литературе мало данных по диагностике уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), отсутствуют исследования по данной проблеме. С позиции ранней диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), проведено исследование в динамике содержания в сыворотке крови β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) – одного из специфических маркеров почечной сохранности, и лактоферрина (ЛФ), который, по мнению многих исследователей, считается показателем воспаления и деструкции тканей [16–22].

Цель исследования – определение концентрации β_2 -МГ и ЛФ в сыворотке крови у пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ), для диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 56 пациентов, госпитализированных в хирургическое отделение ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» и ГКБ № 3 г. Астрахани, и проведено исследование концентрации β_2 -МГ и ЛФ в сыворотке крови больных, поступивших в экстренном порядке с подозрением на уремический псевдоперитонит или перитонит в анамнезе, которые получают ЗПТ (программный гемодиализ). Период проводимого исследования – 2019–2021 гг.

В исследование включены 56 больных с подозрением на перитонит, поступивших в экстренном порядке в стационар, у которых отмечен ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе. Из обследованных 56 пациентов у 39 человек диагностирован уремический псевдоперитонит и у 17 – перитонит.

В группу контроля включено 50 амбулаторных пациентов, находящихся на ЗПТ (программный гемодиализ).

В исследование не включены пациенты с подозрением на перитонит, не получающие ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе.

У пациентов с подозрением на перитонит при поступлении в стационар в анамнезе с ЗПТ (программный гемодиализ) исследовались в сыворотке крови концентрации β_2 -МГ и ЛФ. При тестировании не требовалось воздержания от приема пищи и специальной подготовки. Забор крови производился по стандартной методике в вакуум-контейнеры с последующим получением сыворотки центрифугированием после образования сгустка. Уровни концентрации β_2 -МГ и ЛФ в сыворотке крови тестировали иммуноферментным методом (нг/мл) тест-системами «БИОХИММАК», г. Москва.

Проведена статистическая обработка полученных результатов с помощью лицензионных программ анализа Statistica, версия 6.1 (StatSoft. Inc.), и Excel-2003 (Microsoft). Полученные значения представлены в форме среднего значения (M), стандартной ошибки среднего (m), объема выборки (n). С помощью коэффициентов асимметрии и эксцесса оценивали нормальность распределений. Достоверность различий между сравниваемыми группами показателей при соблюдении условий нормального распределения определялась с использованием критерия t Стьюдента, при несоответствии распределения нормальному использовали его аналог для непараметрических распределений – критерий U Вилкоксона – Манна – Уитни. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных таблицы, концентрация сывороточного β_2 -МГ статистически выше нормы у всех пациентов, получающих процедуры ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе. У больных, находящихся на программном гемодиализе, концентрация β_2 -МГ повышена из-за нарушенной почечной экскреции [19, 23–25].

Наиболее статистически высокая концентрация β_2 -МГ выявлена у группы пациентов с подозрением на уремический псевдоперитонит, а концентрация ЛФ наиболее высокая при подозрении на перитонит у больных, получающих процедуры ЗПТ (программный гемодиализ) в анамнезе.

В контрольной группе амбулаторных пациентов ($n = 50$), получающих процедуры ЗПТ (программный гемодиализ), статистически значимых концентраций в сыворотке крови β_2 -МГ и ЛФ не выявлено.

Концентрация β_2 -МГ и ЛФ в группах

Показатель	Концентрация, $M \pm m$		
	Уремический псевдоперитонит, $n = 39$	Перитонит, $n = 17$	Контрольная группа, $n = 50$
β_2 -МГ нг/мл	$30000 \pm 6680^*$	$6000 \pm 519,9^*$	5000 ± 510
ЛФ нг/мл	$1160 \pm 148^*$	$3480 \pm 439^*$	1020 ± 55

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Наиболее статистически высокая концентрация β_2 -МГ выявлена при исследовании у пациентов при уремическом псевдоперитоните ($n = 39$) – 30000 ± 6680 нг/мл, по сравнению с концентрацией в сыворотке крови у пациентов при перитоните – $6000 \pm 519,9$ нг/мл. Концентрация ЛФ статистически высокая при перитоните ($n = 17$) – 3480 ± 439 нг/мл, по сравнению с данными при уремическом псевдоперитоните – 1160 ± 148 нг/мл.

Выводы

1. Установлена четкая зависимость концентрации β_2 -МГ и ЛФ от степени выраженности уремического псевдоперитонита и перитонита. Получены статистически высокие цифры концентрации β_2 -МГ у больных с уремическим псевдоперитонитом, а уровень ЛФ был статистически высоким при перитоните.

2. Аргументацией возможности использования β_2 -МГ для диагностики уремического псевдоперитонита является тот факт, что при заболеваниях почек концентрация β_2 -МГ в сыворотке крови многократно повышается.

3. В свою очередь ЛФ как чувствительный маркер острого воспаления прогрессивно повышается с активностью воспалительного процесса и степенью повреждения тканей, что с высокой вероятностью дает возможность установить факт наличия перитонита.

Библиографический список

1. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Нефрология 2012; 16 (1): 1–4.
2. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Нефрология и диализ 2017; 19 (4): 1–95.
3. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. National Library of Medicine 2017; 389: 1238–1252.
4. Абрамова Е.Э., Королева И.Е., Тов Н.Л., Мовчан Е.А., Набоицких Д.А. Факторы риска летальных исходов у больных на гемодиализе. Journal of Siberian Medical Sciences 2015; 6: 15.
5. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. Нефрология и диализ 2014; 16 (1): 13–29.
6. Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Зайнутдинов А.М. Методологические аспекты лапароскопической санации при разлитом перитоните. Вестник хирургии 2003; 162 (2): 28–31.

7. *Magnuson T.H., Bender J.S.* Cholecystectomy in the peritoneal dialysis patient. Unique advantages to the laparoscopic approach. *Surg Endosc* Aug 1995; 9: 908–909.

8. *Ватазин А.В., Лосев Г.Ю., Филижанко В.Н., Шумский В.И., Янковой А.Г., Смоляков А.А., Мартынюк А.П.* Применение малоинвазивных хирургических вмешательств у больных терминальной ХПН, получающих перитональный диализ. *Альманах клинической медицины* 2005; VIII (4): 18–25.

9. *Ватазин А.В., Филижанко В.Н., Лосев Г.Ю., Астахов П.В., Янковой А.Г., Смоляков А.А., Кулибаба С.А., Пичугин И.С.* Лапароскопические операции у больных терминальной ХПН получающих перитонеальный диализ. *Альманах клинической медицины* 2007; XVI (4): 112–116.

10. *Рябов С.И.* Лечение хронической почечной недостаточности. СПб.: Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова 1997; 96–97.

11. *Янковой А.Г., Ватазин А.В., Астахов П.В., Смоляков А.А., Шувалова В.В., Кулибаб С.А., Нестеренко И.В., Лосев Г.Ю.* Особенности лечения перитонита у больных с поликистозом почек, находящихся на лечении постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. *Нефрология и диализ* 2007; 9 (3): 300–301.

12. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ* 2016; 18 (2): 123–127.

13. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Есаян А.М.* Хроническая болезнь почек: Дальнейшее развитие концеп-

ции и классификации. *Нефрология* 2007; 11 (4): 7–15.

14. *Савельева В.С., Гельфанда Б.Р., Филимонова М.И.* Перитонит: практическое руководство. М. 2006; 208.

15. *Levey A.S., Coresh J., Balk E.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139 (2): 137–147.

16. *Земченков А.Ю., Томилина Н.А.* «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (о новом разделе К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 3: 204–220.

17. *Луцева О.А., Зурнаджсянц В.А., Кчибеков Э.А., Мусагалиев А.А., Коханов А.В.* Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита. *Вестник хирургической гастроэнтерологии* 2018; 5: 611–612.

18. *Минаев С.В., Исаева А.В., Обедин А.Н., Болотов Ю.Н., Бочнюк Е.А., Читаема Л.А., Гудиев Ч.Г.* С-реактивный белок – главный маркер динамики течения острых воспалительных процессов в клинических условиях. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2011; 2: 95–99.

19. *Назаренко Г.И., Кишкун А.А.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина 2000; 346–388.

20. *Deegens J., Wetzels J.* Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2007; 68 (4): 201–208.

21. *Kamiya T., Hirako M., Misu N.* Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with

chronic renal failure. *J of Gastroenterol* 2005; 40 (12): 1116–1122.

22. Matsuo N. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010; 74 (3): 209–213.

23. Колина И.Б., Ставровская Е.В., Шулов Е.М. Дислипидемия и хронические прогрессирующие заболевания почек. Терапевтический архив 2004; 76 (9): 75–78.

24. Поляков Д.С., Шавловский М.М. Молекулярные основы β_2 -микроглобулярного амилоидоза. Медицинский академический журнал 2014; 14 (1): 24–41.

25. Coca S., Parikh C. Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (2): 481–490.

REFERENCES

1. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology* 2012; 16 (1): 1–4 (in Russian).

2. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Replacement therapy of end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis* 2017; 19 (4): 1–95 (in Russian).

3. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *National Library of Medicine* 2017; 389: 1238–1252 (in Russian).

4. Abramova E.E., Koroleva I.E., Tov N.L., Movchan E.A., Naborschikov D.A. Death risk factors in patients on hemodialysis. *Journal of Siberian Medical Sciences* 2015; 6: 15 (in Russian).

5. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Substitution therapy of patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2011. *Nephrology and dialysis* 2014; 16 (1): 13–29 (in Russian).

6. Malkov I.S., Shaimardanov R.Sh., Zainutdinov A.M. Methodological aspects of laparoscopic sanation with diffuse peritonitis. *Bulletin of surgery* 2003; 162 (2): 28–31 (in Russian).

7. Magnuson T.H., Bender J.S. Cholecystectomy in the peritoneal dialysis patient. Unique advantages to the laparoscopic approach. *Surg Endosc* Aug 1995; 9: 908–909 (in Russian).

8. Vatazin A.V., Losev G.Yu., Filizbanko V.N., Shumsky V.I., Yankovoy A.G., Smolyakov A.A., Martynyuk A.P. Application of minimally invasive surgical interventions in patients with terminal chronic renal failure receiving peritoneal dialysis. *Almanac of Clinical Medicine* 2005; VIII (4): 18–25 (in Russian).

9. Vatazin A.V., Filizbanko V.N., Losev G.Yu., Astakhov P.V., Yankova A.G., Smolyakov A.A., Kulibaba S.A., Pichugin I.S. Laparoscopic operations in patients with terminal chronic renal failure receiving peritoneal dialysis. *Almanac of Clinical Medicine* 2007; XVI (4): 112116 (in Russian).

10. Ryabov S.I. Treatment of chronic renal failure. Saint Petersburg, Saint Petersburg State Medical University named after I.I. I.P. Pavlova 1997; 96–97 (in Russian).

11. Yankovoy A.G., Vatazin A.V., Astakhov P.V., Smolyakov A.A., Shuvalova V.V., Kulibab S.A., Nesterenko I.V., Losev G.Yu. Features treatment of peritonitis in patients with polycystic kidney disease undergoing treatment with continuous outpatient peritoneal dialysis. *Nephrology and dialysis* 2007; 9 (3): 300–301 (in Russian).

12. *Bikbov B.T., Tomilina N.A.* Composition of patients and quality indicators of treatment on replacement therapy for end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2013. Report on the data of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis* 2016; 18 (2): 123–127 (in Russian).
13. *Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Yesayan A.M.* Chronic kidney disease: Further development of the concept and classification. *Nephrology* 2007; 11 (4): 7–15 (in Russian).
14. *Savelieva V.S., Gelfanda B.R., Filimonova M.I.* Peritonitis. A practical guide. Moscow 2006; 208 (in Russian).
15. *Levey A.S., Coresh J., Balk E.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139 (2): 137–147 (in Russian).
16. *Zemchenkov A.Yu., Tomilina N.A.* “K / DOQI” refers to the origins of chronic renal failure (on the new K / DOQI section on the diagnosis, classification and assessment of the severity of chronic kidney disease. *Nefrologiya i dializ* 2004; 3: 204–220 (in Russian).
17. *Lutseva O.A., Zurnadzbians V.A., Kchibekov E.A., Musagaliev A.A., Kokhanov A.V.* Possibilities of serum indicator enzymes in the differential diagnosis of atypical forms of acute appendicitis. *Bulletin of Surgical Gastroenterology* 2018; 5: 611–612 (in Russian).
18. *Minaev S.V., Isaeva A.V., Obedin A.N., Bolotov Yu.N., Bochnyuk E.A., Chitaema L.A., Gudiev Ch.G.* C-reactive protein is the main marker of dynamics the course of acute inflammatory processes in a clinical setting. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2011; 2: 95–99 (in Russian).
19. *Nazarenko G.I., Kishkun A.A.* Clinical assessment of laboratory research results. Moscow: The medicine 2000; 346–388 (in Russian).
20. *Deegens J., Wetzels J.* Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2007; 68 (4): 201–208 (in Russian).
21. *Kamiya T., Hirako M., Misu N.* Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J of Gastroenterol* 2005; 40 (12): 1116–1122 (in Russian).
22. *Matsuo N.* Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010; 74 (3): 209–213 (in Russian).
23. *Kolina I.B., Stavrovskaya E.V., Shilov E.M.* Dyslipidemia and chronic progressive kidney disease. *Terapevticheskij arhiv* 2004; 76 (9): 75–78 (in Russian).
24. *Polyakov D.S., Shavlovsky M.M.* Molecular bases of β_2 -microglobular amyloidosis. *Medical academic journal* 2014; 14 (1): 24–41 (in Russian).
25. *Coca S., Parikh C.* Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury: Perspectives on Translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(2): 481–490 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 22.03.2021

УДК 616-03: 577-539.3

DOI: 10.17816/pmj384112-120

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД И КОНЦЕПЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА ВЫБОРА МАТЕРИАЛА И ПЛАНИРОВАНИЯ КОНСТРУКЦИИ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАРОДОНТИТА

Н.Б. Асташина^{1*}, Е.П. Рогожникова¹, А.Ф. Мерзляков², В.Н. Никитин³

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Пермский государственный национальный исследовательский университет,

³Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Россия

INTERDISCIPLINARY SYSTEM APPROACH AND CONCEPT OF EXPERIMENTAL AND ANALYTICAL METHOD OF MATERIAL SELECTION AND DESIGN PLANNING IN ORDER TO IMPROVE EFFECTIVENESS OF PERIODONTITIS TREATMENT

N.B. Astashina^{1*}, E.P. Rogozhnikova¹, A.F. Merzlyakov², V.N. Nikitin³

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm State Research University,

³Perm State Research Polytechnic University, Russian Federation

Цель. Одной из наиболее важных задач стоматологии на современном этапе является создание конструкций, обеспечивающих единство формы и функции зубочелюстной системы и приближающих ее к первоначальному естественному состоянию. Такой подход позволяет значительно расширить круг задач ортопедического лечения и реализовать медико-технические требования к материалам, конструкциям зубных протезов и шинирующих аппаратов.

© Асташина Н.Б., Рогожникова Е.П., Мерзляков А.Ф., Никитин В.Н., 2021

тел. +7 912 886 04 20

e-mail: nb.astashina@gmail.com

[Асташина Н.Б. (*контактное лицо) – заведующая кафедрой ортопедической стоматологии; Рогожникова Е.П. – ассистент кафедры ортопедической стоматологии; Андрей Ф.М. – заведующий лабораторией термомеханических методов испытаний; Никитин В.Н. – доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики].

© Astashina N.B., Rogozhnikova E.P., Merzlyakov A.F., Nikitin V.N., 2021

tel. +7 912 886 04 20

e-mail: nb.astashina@gmail.com

[Astashina N.B. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Orthopedic Dentistry; Rogozhnikova E.P. – Assistant, Department of Orthopedic Dentistry; Merzlyakov A.F. – Head of Laboratory of Thermomechanical Testing Methods; Nikitin V.N. – Associate Professor, Department of Calculus Mathematics, Mechanics and Biomechanics].

Материалы и методы. Отражены результаты экспериментального исследования по определению коэффициента Пуассона термопластического материала Dental D, используемого в качестве конструкционного для изготовления новой лечебно-профилактической назубной шины, а также биомеханический анализ изменения амплитуды смещения зубов, включенных в шину.

Результаты. Дана точная количественная оценка разработанного метода иммобилизации зубов при пародонтите легкой степени тяжести с учетом поведения костной ткани нижней челюсти, твердых тканей зубов и периодонта, а также при воздействии на зубной ряд жевательной нагрузки.

Выводы. Анализ полученных данных позволил сформировать практические рекомендации по использованию разработанной конструкции на этапах ортопедического лечения пациентов с начальной стадией патологии пародонта с целью снижения функциональной перегрузки зубного ряда и сохранения подвижности зубов на физиологическом уровне.

Ключевые слова. Междисциплинарные исследования, термопластические материалы, коэффициент Пуассона, шинирование зубов, амплитуда смещения, подвижность зубов, пародонтит.

Objective. One of the most important tasks of dentistry at the present stage is creation of structures, which ensure a unity of dental system form and function and bring it closer to its original natural state. This approach permits to expand significantly the range of orthopedic treatment tasks and implement medical and technical requirements for materials, structures of dentures and splinting devices.

Materials and methods. The article reflects the results of an experimental study to determine the Poisson's ratio of the Dental D thermoplastic material used as a structural material for the manufacture of a new therapeutic and preventive dental splint as well as a biomechanical analysis of changes in the displacement amplitude of the teeth included in the splint.

Results. As a result, an accurate quantitative assessment of the developed method of tooth immobilization in mild periodontitis is given taking into account the behavior of the bone tissue of the lower jaw, hard tissues of the teeth and periodontium as well as in case when the dentition is affected by the chewing load.

Conclusions. The analysis of the obtained data allowed us to form practical recommendations for use of the developed design at the stages of orthopedic treatment of patients with the initial stage of periodontal pathology in order to reduce functional overload of dentition and maintain mobility of teeth at physiological level.

Keywords. Interdisciplinary research, thermoplastic materials, Poisson's ratio, splinting of teeth, displacement amplitude, tooth mobility, periodontitis.

ВВЕДЕНИЕ

Перспективным направлением развития современной стоматологии является разработка и внедрение новых ортопедических конструкций, а также поиск и изучение свойств материалов для их изготовления [1–3]. Актуальным подходом в решении комплексных задач подобного рода является использование методов материаловедения и биомеханического моделирования, которые позволяют определить физико-механические характеристики конструкционных материалов и провес-

ти точную оценку характера распределения функциональных нагрузений при использовании лечебно-профилактических аппаратов и протезов [4–8].

Проектирование многоэлементных пространственных конструкций рационально с использованием четкого алгоритма последовательных действий – именно такой подход позволит повысить точность количественной оценки действующих напряжений в зависимости от типа и геометрии конструктивных элементов ортопедических аппаратов, исключить или минимизировать

вероятность ошибочного выбора их сочетания, которое выходило бы за рамки адекватного функционирования зубочелюстной системы с помощью выбранной расчетной модели [6–9].

Цель исследования – нормализация функционирования пародонтального комплекса в условиях начальной стадии воспалительно-деструктивного процесса при пародонтите при использовании авторской конструкции лечебно-профилактической назубной шины путем определения физико-механических характеристик основного конструкционного материала и биомеханического анализа распределения функциональных нагрузений в зубочелюстной системе человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе кафедры механики сплошных сред и вычислительных технологий Пермского государственного национально-исследовательского университета с использованием четырехвекторного испытательного стенда Zwick/Roell (Германия) проведено экспериментальное исследование по определению физико-механических характеристик термопластического материала, выбранного в качестве конструкционного для изготовления шинирующей конструкции (рис. 1, *а*). Образцы полимера, изготовленные методикой литьевого прессования, растягивались непрерывно с постоянной скоростью 50 мм/мин до момента появления пластических деформаций. Анализ диаграмм зависимости удлинения образца от величины нагрузки позволил определить область линейной деформации для нахождения коэффициента Пуассона.

На кафедре ортопедической стоматологии ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера при помощи САЕ-программ создан 3D-прототип шинирующей конструкции для иммобилизации зубов при пародонтите (рис. 1, *б*). При моделировании лечебно-профилактической шины учитывали геометрию основных конструктивных элементов и известные физико-механические характеристики термопластического материала.

Биомеханические исследования по определению характера распределения функциональных напряжений в тканях пародонта проведены на кафедре вычислительной математики, механики и биомеханики Пермского национально-исследовательского политехнического университета. В рамках решения математических задач разработаны и реализованы численные методы решения, а также построены алгоритмы основных вычислительных процедур, основанные на использовании метода конечных элементов и возможностей лицензионного программного комплекса ANSYS 19.2 (ANSYS, Inc., США). Компьютерные кластеры с установленными на них программными продуктами позволили провести точный анализ процессов, происходящих в зубочелюстной системе человека, и оптимизировать параметры лечебно-профилактической шинирующей конструкции.

Клиническое обследование и комплексное лечение пациентов молодого возраста (23 женщины и 11 мужчин в возрасте от 20 до 35 лет) с хроническим генерализованным пародонтитом легкой степени тяжести, включающее мероприятия по повышению уровня гигиенического состояния полости рта, местное медикаментозное антибактериальное и противовоспалительное лечение, а также избирательное шлифование и рациональное протезирование по показаниям,

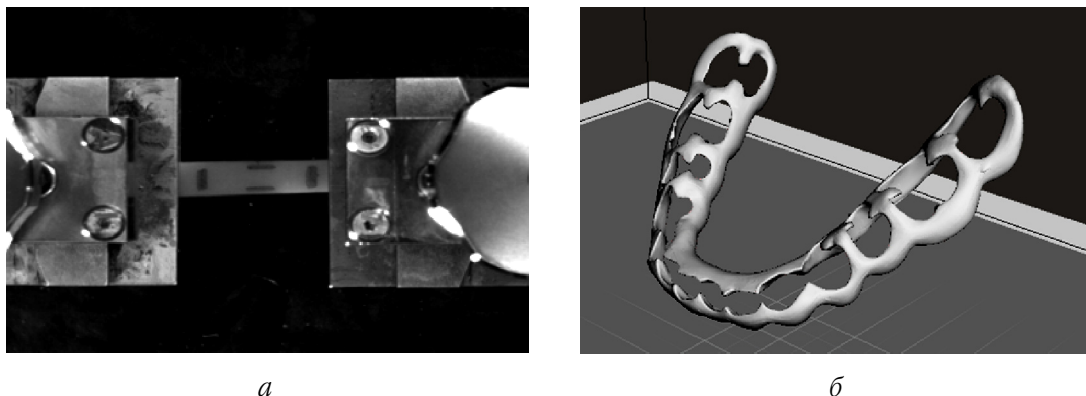


Рис. 1. Доклинические исследования: а – испытываемый образец с метками в захвате; б – 3D-прототип лечебно-профилактической шинирующей конструкции

проводили на базе кафедры ортопедической стоматологии ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера и ООО «МЦ “Диомид”». Пациентам для иммобилизации зубов и перераспределения функциональных нагрузок были изготовлены съемные лечебно-профилактические назубные шины [10]. Динамику патологических изменений и эффективности сплнтинтерпии оценивали при помощи комплексного стоматологического обследования, включающего анализ функциональных методов оценки гемодинамики тканей пародонта (реопарадонтографии прибором «Минимакс Допплер Фоно», Россия) и подвижности зубов (перитестометрия – Periotest M, Германия).

Статистический анализ данных осуществлялся между средними величинами. Нормальность распределения показателей определяли при помощи критерия Шапиро – Уилка. Оценка статистической значимости различий показателей в динамике осуществлялась при помощи рангового *T*-критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментального определения величины продольной и поперечной деформации 12 образцов были ранжированы

по показателю «максимальное напряжение». Результаты испытаний четырех образцов термопласта Dental D, имеющих средние значения, отражены в табл. 1. В ходе эксперимента установлено, что изучаемый материал демонстрирует упругопластическое «поведение», характеризующееся существенным изменением формы и размеров образцов. К моменту разрушения в них развивались значительные деформации.

В зоне линейной (упругой) деформации были отдельно построены диаграммы временной зависимости продольной (рис. 2, а) и поперечной деформаций (рис. 2, б).

Следует отметить, что значительные продольные и поперечные деформации наступали практически одновременно и сохранялись после снятия напряжения. В результате математического вычисления величина коэффициента Пуассона термопластического материала Dental D составила $0,44 \pm 0,01$, что позволяет судить о достаточной эластичности предлагаемого конструкционного материала.

Для обоснования использования авторской конструкции при проведении расчетов, основанных на применении метода биомеханического моделирования, рассматрива-

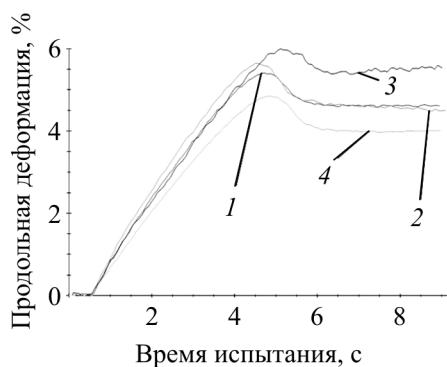
лось распределение функциональных нагрузений и величина перемещения зубов при начальной стадии пародонтита с учетом воздействия жевательной нагрузки, а также при иммобилизации зубов авторской шиной. Одной из задач биомеханического моделирования являлось определение напряжений, возникающих в зубах с периодонтом,

теле нижней челюсти и конструкции шины, полученные значения сравнивались с предельным значением прочности на разрыв конструкционного материала. По данным, представленным в табл. 2, видно, что использование шин из термопластического полимера снижает максимальные значения напряжений в конструкции и зубах.

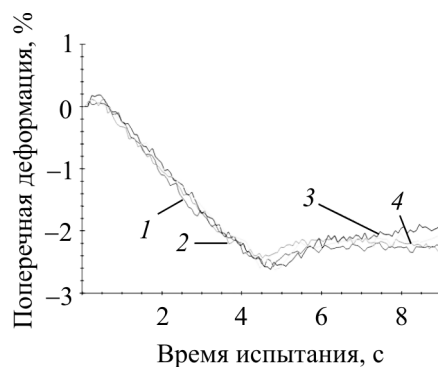
Таблица 1

Результаты механических испытаний образцов термопласта Dental D при скорости нагружения 50 мм/мин

Обозначение	$F_{\text{макс}}$ – максимальное напряжение	$\epsilon_{\text{макс}}$ – деформация при максимальном напряжении	a_0 – толщина образца	b_0 – ширина образца	S_0 – площадь поперечного сечения
	42,89	4,61	2,4	9,5	22,80
	43,90	4,47	2,3	9,5	21,85
	42,55	5,51	2,35	9,7	22,80
	42,65	4,00	2,45	9,7	23,77



а



б

Рис. 2. Диаграммы деформации образцов материала Dental D:
а – продольная; б – поперечная

Таблица 2

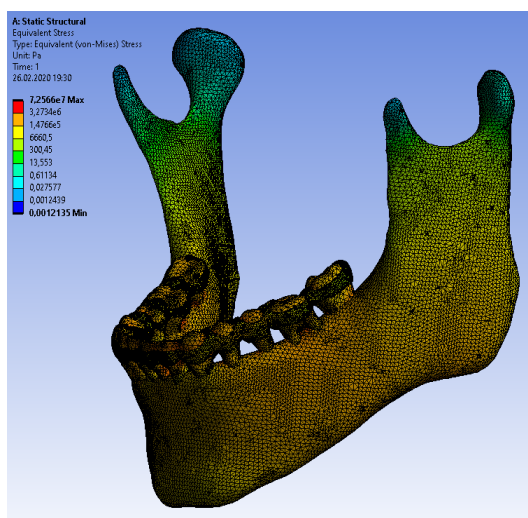
Сравнение максимальных значений напряжений, деформаций и перемещений в исследуемой области (зубы, шина (при наличии) и костная ткань)

Параметр	Максимальное значение		
	интенсивность напряжений, * 10^7 Па	интенсивность деформаций, * 10^{-3}	перемещения, * 10^{-5} м
Без шины	7,3	4,02	4,7–14,5
Dental D	7,26	4	4,4–8

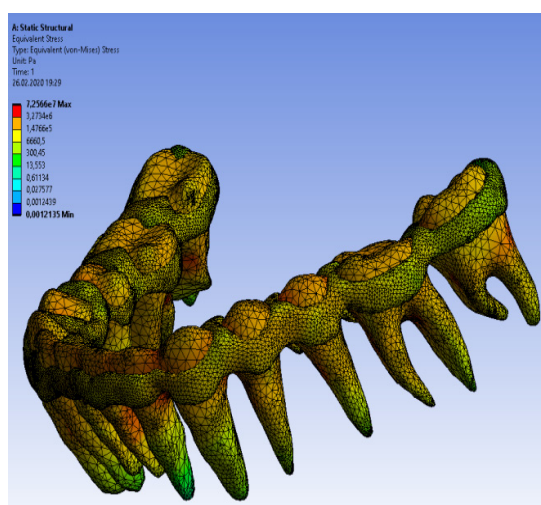
Примечание: перемещения в норме = 5–15 мкм [11].

В ходе исследования установлено, что зона максимальных напряжений в зубах располагается в области контакта с шиной в обоих случаях и равномерно распределяется по всему зубному ряду (рис. 3, а, б). Анализ полученных результатов позволяет констатировать, что использование шинирующих конструкций из термопластического материала при действии нагрузки показало себя как эффективный метод снижения подвижности зубов до физиологического уровня

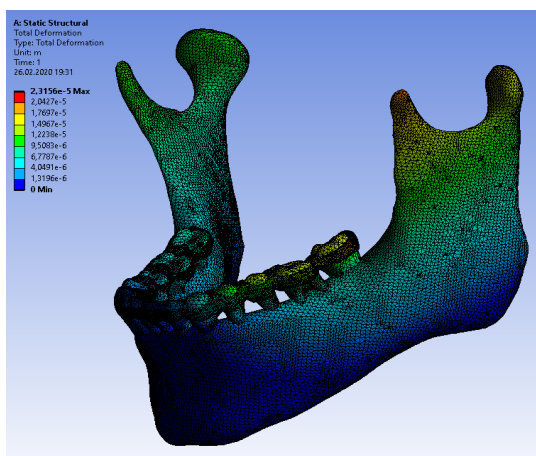
(рис. 3, в, г). Сравнение напряженного деформированного состояния в модели, состоящей из зубов, тела нижней челюсти с периодонтом и шинирующих конструкций из термопласта, показало, что величины интенсивностей напряжений в материале не превышают допустимых значений предела прочности. Это позволяет утверждать, что рассматриваемый материал можно применять в качестве конструкционного для изготовления шин при пародонтите.



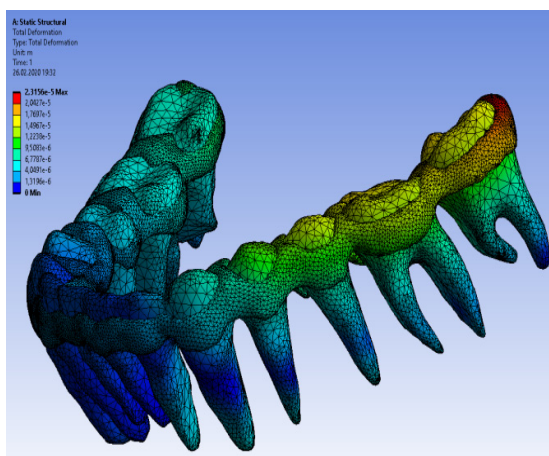
а



б



в



г

Рис. 3. Результаты биомеханического анализа в теле нижней челюсти, зубах и шинирующей конструкции: а, б – интенсивность напряжений по Мизесу; в, г – амплитуда перемещения зубов

Таблица 3

Средние значения результатов клинического обследования в динамике лечения

Показатель	До лечения	Через месяц	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
<i>Vam</i> , см/с	0,284 ± 0,005	0,327 ± 0,005*	0,342 ± 0,005*	0,397 ± 0,004*
<i>Qam</i> , мл/мин	0,012 ± 0,001	0,014 ± 0,001	0,016 ± 0,001*	0,018 ± 0,001*
<i>PI</i>	2,216 ± 0,008	2,209 ± 0,008	2,200 ± 0,007*	2,196 ± 0,008*
<i>RI</i>	0,840 ± 0,004	0,838 ± 0,004	0,835 ± 0,004	0,832 ± 0,003*
Периотестометрия	5,07 ± 0,22	3,92 ± 0,17*	3,19 ± 0,14*	2,42 ± 0,15*

Примечание: * – статистически значимые значения от исходного уровня, $p \leq 0,05$ по критерию Уилкоксона

Таким образом, использование шинирующей конструкции из полимерного материала Dental D позволяет перераспределить функциональную нагрузку по зубному ряду и снизить нагрузку на альвеолярную часть нижней челюсти, являющуюся опорной зоной зубов, вступивших в процесс жевания. Термопластический полимер, предложенный в качестве конструкционного материала, и тип разработанной лечебно-профилактической конструкции отвечают всем требованиям, предъявляемым к шинирующим аппаратам, и могут эффективно применяться на этапах лечения заболеваний пародонта с целью обеспечения «физиологического поведения» зубов при жевательных нагрузках (до 250 Н).

Результаты проведенной ультразвуковой доплерографии у пациентов с начальной стадией пародонтита до лечения демонстрировали умеренное изменение гемодинамики и свидетельствовали о сохранении компенсаторно-приспособительных механизмов регуляции тканевого кровотока на начальной стадии генерализованного пародонтита. Анализ результатов клинических исследований в динамике показал, что включение мероприятий по нормализации оптимальных окклюзионных взаимоотношений и перераспределению функциональных нагрузок в тканях пародонта в комплекс

традиционных лечебно-профилактических мероприятий обеспечивает уменьшение воспалительных явлений и, как результат, стойкое достоверное улучшение средних реологических показателей в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения (табл. 3).

Результаты периотестометрии пациентов до лечения в среднем составляли $5,01 \pm 0,93$ усл. ед., что соответствовало крайним показателям физиологической подвижности зубов и компенсированному состоянию опорного аппарата зуба. Проведенное консервативное лечение привело к снятию воспалительного процесса в тканях пародонта зубов. Результатом ортопедического этапа лечения хронического генерализованного пародонтита, включающего иммобилизацию зубов авторской конструкции шины, стало уменьшение очагов остеопороза костной ткани альвеолярной части нижней челюсти и сужение периодонтальных щелей, вызванное улучшением гемодинамики тканей пародонта, что в комплексе привело к уменьшению амплитуды смещения зубов в отдаленные сроки наблюдения.

Выводы

1. Изученные свойства термопластического материала и результаты биомеханического анализа параметров разработанной

шинирующей конструкции позволили предположить, что применение полимера в качестве конструкционного для изготовления лечебно-профилактических шин и их конструкционные особенности позволяют уменьшить уровень растягивающих напряжений в тканях пародонта, сохранить подвижность зубов в пределах физиологической нормы и стабилизировать гемодинамику.

2. В ходе проведенных клинических исследований определено, что при использовании шинирующей конструкции из материала с упругопластичными свойствами при начальной стадии хронического генерализованного пародонтита происходит равномерное перераспределение функциональных нагрузок по всему зубному ряду, плавно переходящее на костную ткань альвеолярной части нижней челюсти, а также ограничение амплитуды смещения зубов, включенных в шину, до нормальных значений вне зависимости от направления нагрузки и расположения кламмеров шинирующей конструкции.

3. Упругопрочностные характеристики и пластичность термопластического материала в разработанной конструкции соответствуют упругому поведению пародонта, сохраняя при этом автономность зубов и единство зубного ряда, что подтверждено результатами клинических методов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арутюнов С.Д. Фрезерованные шины для иммобилизации подвижных зубов. М.: ООО «Новик» 2015; 32.
2. Асташина, Н.Б., Казаков, С.В., Рогожникова, Е.П., Горячев, П.С. Разработка неинвазивной шинирующей конструкции как лечебно-профилактического аппарата, используемого при лечении пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. Проблемы стоматологии 2018; 14 (1): 52–56.
3. Ортопедическая стоматология: национальное руководство. Под ред. И.Ю. Лебеденко, С.Д. Арутюнова, А.Н. Ряховского М.: ГЭОТАР-медиа 2016: 214–226.
4. Гажва С.И., Гулуев Р.С., Гажва Ю.В. Анализ механических свойств материалов для шинирования зубов при заболеваниях пародонта. Современные проблемы науки и образования 2013; 1: 4.
5. Ибрагимов Г.С. Биомеханические основы шинирования при заболеваниях пародонта. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2016; 6 (6): 1080.
6. Караваева Е.М., Рогожников Г.И., Няшин Ю.И., Никитин В.Н. Биомеханическое моделирование применения шинирующего волокна на основе базальта при лечении пациентов с заболеваниями пародонта. Российский журнал биомеханики 2015; 1; 106–115.
7. Трегубов И.Д. Сравнительная характеристика базисных материалов при изготовлении шинирующих конструкций. Научный альманах 2017; 3: 371–374.
8. Лохов В.А., Кучумов А.Г., Мерзляков А.Ф., Асташина Н.Б., Ожгихина Е.С., Тропин В.А. Экспериментальное исследование материалов новой конструкции спортивной зубной шины. Российский журнал биомеханики 2015; 4: 409–420.
9. Наумович С.С., Наумович С.А. Современные возможности и практическое применение математического моделирования в стоматологии. Современная стоматология 2011; 1: 38–42.
10. Асташина Н.Б., Казаков С.В., Рогожникова Е.П., Мартюшева М.В. Назубная

шина. Патент РФ на изобретение RU 183187 U1. 2018.

11. Тимофеев А.А., Ушко Н.А., Ярифа М.А., Фесенко Е.И. Показатели периотестометрии зубов у здоровых людей. Современная стоматология 2016; 3: 71–73

REFERENCES

1. Arutyunov S.D. Milled bus for the immobilization of mobile teeth. Moscow.: OOO "Novik" 2015; 32 (in Russian).

2. Astashina N.B., Kazakov S.V., Rogozhnikova E.P., Goryachev P.S. Development of non-invasive splinting designs as therapeutic and preventive apparatus used in the treatment of patients with chronic generalized periodontitis. *Actual problems of dentistry* 2018; 14 (1): 52–56 (in Russian).

3. Orthopaedic dentistry. National Guide. Ed. I.Yu. Lebedenko, S.D. Arutyunova, A.N. Ryakhovsky Moscow.: GEOTAR-media 2016: 214–226 (in Russian).

4. Gazhva S.I., Guluev R.S., Gazhva Yu.V. Analysis of mechanical properties of materials for splinting teeth in periodontal diseases. *Modern problems of science and education* 2013; 1: 4 (in Russian).

5. Ibragimov G.S. Biomechanical bases of splinting in periodontal diseases. *Bulletin of medical Internet conferences* 2016; 6 (6): 1080 (in Russian).

6. Karavaeva E.M., Rogozhnikov G.I., Nyashin Yu.I., Nikitin V.N. Biomechanical modeling of the use of basalt-based splinting fiber in

the treatment of patients with periodontal diseases. *Russian Journal of Biomechanics* 2015; 1: 106–115 (in Russian).

7. Tregubov I.D. Comparative characteristics of basic materials in the manufacture of splinting structures. *Scientific Almanac* 2017; 3: 371–374 (in Russian).

8. Lokbov V.A., Kuchumov A.G., Merzlyakov A.F., Astashina N.B., Ozhgikhina E.S., Tropin V.A. Experimental study of materials of a new construction of a sports dental splint. *Russian Journal of Biomechanics* 2015; 4: 409–420 (in Russian).

9. Naumovich S.S., Naumovich S.A. Modern possibilities and practical application of mathematical modeling in dentistry. *Modern dentistry* 2011; 1: 38–42 (in Russian).

10. Timofeev A.A., Ushko N.A., Yarif M.A., Fesenko E.I. Indicators of dental periostometry in healthy people. *Modern dentistry* 2016; 3: 71–73 (in Russian).

11. Astashina N.B., Kazakov S.V., Rogozhnikova E.P., Martyusheva M.V. Dental splint. Patent of the Russian Federation for the invention RU 183187 U1. 2018 (in Russian).

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-31-90147.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 25.05.2021

УДК 616.833-031.14-02:616.379-008.64]-036.1-074

DOI: 10.17816/pmj384121-128

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Ю.В. Каракулова¹*, Д.Ю. Соснин¹, Т.А. Филимонова¹, И.В. Некрасова²¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,²Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения

Российской академии наук, г. Пермь, Россия

CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF EARLY DIAGNOSIS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

Yu.V. Karakulova¹*, D.Yu. Sosnin¹, T.A. Filimonova¹, I.V. Nekrasova²¹E.A. Vagner Perm State Medical University,²Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch

of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и тропомизоинового рецептора киназы В типа (TrkB) в сыворотке пациентов, находящихся на ранней стадии диабетической полинейропатии. Несвоевременность выявления диабетической полинейропатии (ДПН) во многом обусловлена наличием субклинической стадии, при которой повреждение нервной системы развивается в отсутствие жалоб со стороны пациента.

Материалы и методы. Предпринято комплексное исследование 64 больных сахарным диабетом 2-го типа и 11 человек группы контроля с оценкой болевого статуса и степени периферической нейропатии по шкалам PainDetect, TSS, NSS, NDS. Нарушение нервного проведения по нервам нижних конечностей изучалось с помощью электронейромиографии (ЭНМГ). Изучение количественного содержания BDNF и TrkB в сыворотке проводилось методом иммуноферментного анализа.

© Каракулова Ю.В., Соснин Д.Ю., Филимонова Т.А., Некрасова И.В., 2021

тел. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Каракулова Ю.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики; Филимонова Т.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и медицинской генетики; Некрасова И.В. – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции ИЭГМ].

© Karakulova Yu.V., Sosnin D.Yu., Filimonova T.A., Nekrasova I.V., 2021

tel. +7 912 884 40 07

e-mail: julia.karakulova@mail.ru

[Karakulova Yu.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Medical Genetics; Sosnin D.Yu. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Filimonova T.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology and Medical Genetics; Nekrasova I.V. – Candidate of Biological Sciences, researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of RAS].

Результаты. Установлено увеличение сывороточной концентрации BDNF ($p = 0,001$) и TrkB ($p = 0,007$) при развитии клинически явной ДПН в сравнении с больными без таковой. У больных сахарным диабетом с субклинической ДПН показано статистически значимое увеличение экспрессии BDNF – составили 2,97 [2,44; 3,37] нг/мл? по сравнению со значениями как у здоровых людей ($p = 0,022$), так и в сравнении с больными сахарным диабетом без ДПН ($p = 0,017$). Средний уровень TrkB в данной группе составил 4,29 [3,48; 5,62] нг/мл, что также выше соответствующих значений пациентов без ДПН ($p = 0,032$) и группы контроля ($p = 0,025$). Сывороточный уровень BDNF коррелирует с длительностью сахарного диабета ($R = 0,524$; $p = 0,02$), интенсивностью нейропатической боли ($R = 0,402$; $p = 0,001$), степенью аксонального повреждения по данным ЭНМГ ($R = -0,242$; $p = 0,03$). Выявлены корреляционные зависимости между содержанием TrkB в сыворотке и тяжестью течения сахарного диабета ($R = 0,482$; $p = 0,01$), интенсивностью боли ($R = -0,383$; $p = 0,001$) и нарушением нервного проведения ($R = -0,359$; $p = 0,003$).

Выводы. Усиление экспрессии и увеличение сывороточной концентрации BDNF и TrkB происходят на начальном этапе повреждения периферических нервных волокон и коррелируют со степенью компенсации углеводного обмена, длительностью сахарного диабета и выраженностью нарушения нервного проведения. Полученные данные позволяют рассматривать повышение уровня указанных факторов в сыворотке как маркеры субклинической стадии диабетической полинейропатии.

Ключевые слова. Диабетическая полинейропатия, мозговой нейротрофический фактор, тропомиозиновый рецептор киназы В типа, нейротрофические факторы.

Objective. To study the content of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tropomyosin receptor of type B kinase (TrkB) in patients at an early stage of diabetic polyneuropathy. Late diagnosis of diabetic polyneuropathy (DPN) is largely due to the presence of a subclinical stage, at which damage to the nervous system develops in the absence of complaints from the patient.

Materials and methods. 64 patients with type 2 diabetes mellitus and 11 persons of the control group were examined with an assessment of the pain status and the degree of peripheral neuropathy using PainDetect, TSS, NSS, NDS scales. Disturbance of nerve conduction along the nerves of the lower extremities was studied using electroneuromyography (ENMG). The study of the quantitative content of BDNF and TrkB in the serum was carried out with enzyme immunoassay.

Results. The increased serum concentrations of BDNF ($p = 0.001$) and TrkB ($p = 0.007$) were found with the development of clinically evident DPN as compared to patients without DPN. In patients with diabetes mellitus with subclinical DPN, there was established a statistically significant increase in serum BDNF expression (2.97 [2.44; 3.37] ng/ml in comparison with the values both in the control group ($p = 0.022$) and in diabetic patients without DPN ($p = 0.017$). The mean TrkB level in this group was 4.29 [3.48; 5.62] ng/ml, that is also higher than the corresponding values for patients without DPN ($p = 0.032$) and the control group ($p = 0.025$). The serum BDNF level correlates with the duration of diabetes mellitus ($R = 0.524$; $p = 0.02$), the intensity of neuropathic pain ($R = 0.402$; $p = 0.001$), the degree of axonal damage according to ENMG data ($R = -0.242$; $p = 0.03$). Correlations between the serum TrkB content and the severity of diabetes mellitus course ($R = 0.482$; $p = 0.01$), pain intensity ($R = -0.383$; $p = 0.001$), and impaired nerve conduction ($R = -0.359$; $p = 0.003$) were found.

Conclusions. The elevated expression and increased serum concentrations of BDNF and TrkB occur at the initial stage of the damage of peripheral nerve fibers and correlate with the degree of compensation for carbohydrate metabolism, the duration of diabetes and the severity of neural conduction disorders. The data obtained allow us to consider the increased serum levels of BDNF and TrkB as the markers of subclinical stage of diabetic polyneuropathy.

Keywords. Diabetic polyneuropathy, brain neurotrophic factor, tropomyosin type B kinase receptor, neurotrophic factors.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика диабетической полинейропатии (ДПН) является актуальной проблемой, что обусловлено растущими темпами ее распространения и высокой медико-социальной значимостью [1, 2]. Несвоевременность выявления ДПН во многом обусловлена наличием субклинической стадии, при которой повреждение нервной системы развивается в отсутствие жалоб со стороны пациента [3–5]. Важную роль в диагностике субклинической стадии может играть лабораторное исследование нейротрофических факторов и их взаимодействие с рецепторами [6–9].

Цель исследования – изучение содержания мозгового нейротрофического фактора и тропомиозинового рецептора киназы типа В в сыворотке крови пациентов на ранней стадии диабетической полинейропатии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнено одномоментное обсервационное исследование типа «случай – контроль». Исследование проведено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов, изложенных в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения, и на его проведение получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Критериями включения в основную группу являлись наличие сахарного диабета 2-го типа и письменное согласие на участие в исследовании. К критериям невключения в исследование относились возраст менее 18 лет, неде-

способность, беременность, сопутствующая неврологическая патология, онкологические заболевания, острые инфекционные процессы, отказ пациента от участия в исследовании.

В исследовании участвовали 75 человек. Основную группу составили 64 пациента с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 62 [56,0; 68,0] лет. Среди обследованных преобладали женщины, составившие 79,7 % (51 от 64), мужчины составили 20,3 % (13 от 64). Длительность заболевания сахарным диабетом составила в среднем 10,0 [1,00; 17,00] г. Группа контроля состояла из 11 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

В ходе клинического обследования проводилась оценка жалоб, анализ истории заболевания и стандартное неврологическое клиническое обследование.

Степень периферической нейропатии оценивалась в соответствии с критериями тяжести ДПН, принятых экспертной группой в г. Торонто, и Американской диабетической ассоциации о диабетической нейропатии [5]. Оценка интенсивности боли проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и специальной шкалы скрининга PainDetect для выявления нейропатического компонента боли. Субъективный анализ степени полинейропатии проводился с использованием опросников общего симптоматического (TSS) и нейропатического симптоматического (NSS) счета.

Неврологическое обследование включало количественную оценку нарушений болевой, температурной, тактильной, вибрационной чувствительности, изменения сухожильных рефлексов нижних конечностей, которую выражали в общих баллах по шкале нейропатического дисфункционального счета (NDS). Объективную оценку тактильной чувстви-

ности проводили с помощью монофиламента Семмес – Вейнштейна. Порог болевой чувствительности был оценен с использованием иглы неврологического молоточка. Оценка температурной чувствительности проводилась с использованием металлических и прорезиненных наконечников неврологического молотка. Для оценки порога вибрационной чувствительности использовался градуированный камертон с частотой 128 Гц.

Степень дисфункции периферического нерва оценивалась с помощью электронейромиографического исследования (ЭНМГ), выполненного на приборе VikingQuest (Nicolet, США). Оценивались скорость распространения возбуждения (СРВ), амплитуда и латентность М-ответа малоберцовых нервов и амплитуда, латентность и сенсорного S-ответа и СРВ икроножных нервов с обеих сторон. В нашем исследовании использовались 2-й и 3-й электронейромиографические критерии, предложенные P. Dick et al. [3] в качестве объективных признаков нарушения нервной проводимости: уменьшение амплитуды моторного ответа менее 3,5 мВ, скорость проведения импульса менее 40 м/с, увеличение резидуальной латентности более 3,0 мс, выявленные в двух или более периферических нервах нижних конечностей.

Компенсация углеводного обмена определялась по уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), содержание которого оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D-10 (Roche, Швейцария).

Забор образцов крови осуществляли в утренние часы, натощак, путем венепункции кубитальной вены с использованием вакуумных систем для забора крови с активатором свертывания (Greiner VACUETTE®, Greiner Bio-one, Graz, Austria) после 12-часового голодания.

Сыворотку крови отделяли путем центрифугирования образцов при 2000g не позднее чем через 60 мин после забора крови.

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) и его специфического тропомиозинового рецептора тирозинкиназы типа B (tropomyosin receptor kinase B – TrkB) в сыворотке пациентов проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов тест-систем для исследования BDNF (SEA011Hu; Cloud-Clone Corp., Китай), а для рецептора тирозинкиназы типа B (SEC183Hu; Cloud-Clone Corp., Китай). Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (*M*), стандартное отклонение (*SD*), медиану (*Me*) и интерквартильный диапазон (25–75%-ный процентиль), а также минимальное (*min*) и максимальное (*max*) значение. Характер распределения полученных результатов оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Полученные результаты позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения, что послужило основанием для использования непараметрических методов при выполнении дальнейшего статистического анализа. Независимые выборки сравнивали с использованием Н-критерия Краскела – Уоллиса. Для оценки вероятности справедливости нулевой гипотезы для двух групп использовался порог $p < 0,05$, при сравнении трех групп и более – $p < 0,017$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании клинических и электро-нейромиографических исследований пациенты основной группы были разделены на

три подгруппы: 1-я – 11 пациентов без ДПН; 2-я – 14 больных с субклиническими проявлениями ДПН; 3-я – 39 человек с клинически манифестной диабетической полинейропатией (таблица).

Сравнительная характеристика пациентов основной группы

Показатель	Группа			H-критерий	p
	1-я (подгруппа без ДПН)	2-я (субклиническая ДПН)	3-я (клинически явная ДПН)		
Количество обследованных (мужчины/женщины)	11 (2/9)	14 (4/10)	39 (7/32)	–	–
Возраст пациентов, лет	58,25 [52,00; 64,00]	60,00 [54,00; 72,0]	58,95 [53,00; 70,00]	0,776	0,747
Длительность СД, лет	9,92 [1,00; 16,00]	8,00 [1,00; 12,00]	10,50 [5,00; 20,00]	3,254	0,249
Гликемия натощак, ммоль/л	7,65 [6,57; 14,00]	9,10 [6,38; 12,00]	11,73 [6,75; 15,00]	0,602	0,721
HbA1c, %	7,00 [5,50; 8,50]	7,50 [6,75; 10,0]	9,50 [8,55; 14,00]	1,475	0,007
ВАШ, баллы	3,67 [0,00; 5,70]	4,25 [0,00; 7,0]	4,55 [0,00; 8,00]	6,702	0,035
PainDetect, баллы	2,00 [0,00; 3,00]	2,50 [0,00; 4,00]	16,50 [10,00; 25,00]	31,175	0,000
TSS, баллы	0,58 [0,00; 1,33]	0,64 [0,00; 1,99]	5,48 [3,33; 6,99]	26,423	0,000
NSS, баллы	1,08 [0,00; 2,50]	1,34 [0,00; 8,00]	5,16 [3,00; 7,00]	29,288	0,000
NDS, баллы	10,42 [4,00; 17,00]	17,83 [14,00; 22,00]	17,91 [16,0; 22,00]	10,812	0,004
S-ответ, мВ	10,0 [8,5; 12,0]	4,23 [1,5; 6,82]	3,25 [0,00; 6,5]	19,83	0,000
Латентность, мс	1,65 [1,25; 2,4]	3,41 [2,0; 4,22]	3,95 [2,52; 4,85]	12,75	0,025
СРВ, м/с (икроножный н.)	56,5 [48,0; 63,2]	33,4 [24,0; 41,63]	33,6 [22,0; 45,5]	16,17	0,012
M-ответ, мВ	5,69 [4,82; 6,47]	2,22 [0,83; 3,41]	1,8 [0,2; 3,3]	22,28	0,000
Латентность, мс	1,8 [0,7; 2,5]	3,22 [2,89; 4,3]	3,46 [2,47; 4,5]	13,51	0,001
СРВ, м/с (малоберцовый нерв)	57,79 [48,0; 67,54]	32,55 [27,0; 42,5]	28,55 [20,58; 36,0]	13,57	0,001

Примечание: данные представлены в формате – Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 – 25%-ный квартиль; Q3 – 75%-ный квартиль.

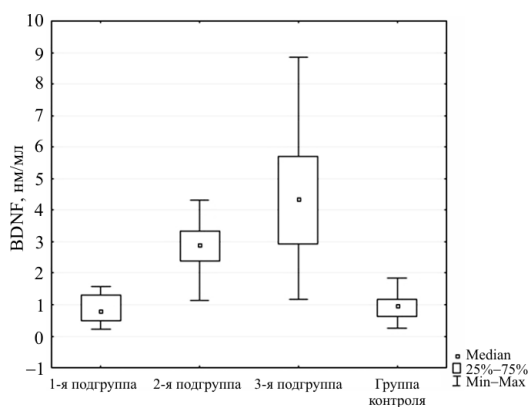
Данные сывороточной концентрации BDNF и его рецептора – TrkB – практически не различались у больных без ДПН и обследованных контрольной группы. Медиана содержания и интерквартильный диапазон BDNF в подгруппе без ДПН составили 0,84 [0,50; 1,26] нг/мл и статистически значимо не отличались от результатов контрольной группы, которые составили 0,98 [0,54; 1,15] нг/мл ($p = 0,643$). Медиана содержания и интерквартильный диапазон рецептора TrkB у больных без ДПН составили 2,15 [1,88; 2,93] нг/мл и также статистически значимо не отличались от результатов контрольной группы – 2,03 [1,54; 2,70] нг/мл ($p = 0,948$).

Результаты исследования BDNF и его рецептора TrkB в подгруппе больных с субклиническими проявлениями полинейропатии характеризовались промежуточными значе-

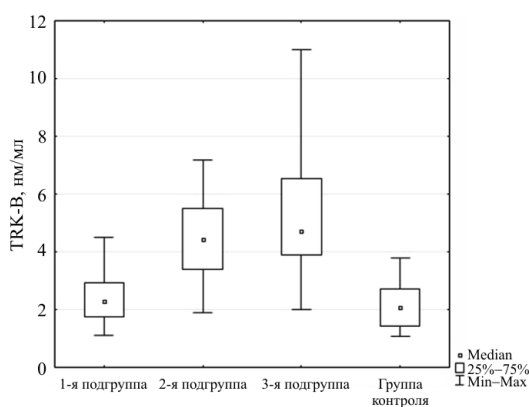
ниями. Количество BDNF в сыворотке пациентов с субклинической ДПН составило в среднем 2,97 [2,44; 3,37] нг/мл, что достоверно превысило показатели первой и контрольной групп ($p = 0,017$, $p = 0,022$ соответственно, рисунок, а).

Средний уровень TrkB составил 4,29 [3,48; 5,62] нг/мл, что также выше соответствующих значений пациентов 1-й группы ($p = 0,032$) и группы контроля ($p = 0,025$), как продемонстрировано на рисунке, б.

Наиболее высокие значения сывороточной концентрации мозгового нейротрофина и его рецептора TrkB обнаружены в 3-й группе. Содержание BDNF в сыворотке пациентов с клинически выраженной ДПН составило 4,28 [2,94; 5,86] нг/мл, что статистически значимо превышало соответствующий показатель как 2-й группы ($p = 0,037$),



а



б

Рис. Содержание в сыворотке исследованных подгрупп: а – BDNF, нг/мл: диаграмма размаха количественного содержания мозгового нейротрофина в сыворотке исследованных подгрупп. Диаграммы размаха включают в себя медиану (точечное изображение), верхний и нижний квартили (25–75 %), верхнюю и нижнюю границы полученных значений (min–max). По оси X указаны порядковые номера исследованных групп. По оси Y представлены количественные показатели сывороточного уровня BDNF; б – TrkB, нг/мл: диаграмма размаха количественного содержания рецептора мозгового нейротрофина в сыворотке исследованных подгрупп. Диаграммы размаха включают в себя медиану (точечное изображение), верхний и нижний квартили (25–75 %), верхнюю и нижнюю границы полученных значений (min–max). По оси X указаны порядковые номера исследованных групп. По оси Y представлены количественные показатели сывороточного уровня TrkB

так и группы лиц без ДПН ($p = 0,001$) и группы контроля ($p = 0,001$). Уровень сывороточного рецептора TrkB у пациентов с клиническими проявлениями ДПН составил 4,41 [3,95; 6,36] нг/мл, что достоверно выше по отношению к данным 1-й группы ($p = 0,015$) и группы здоровых лиц ($p = 0,007$), однако статистически значимых отличий от результатов пациентов с субклинической ДПН по данному показателю не было выявлено ($p = 0,751$).

Проведение корреляционного анализа установило прямую зависимость между длительностью сахарного диабета и уровнем сывороточного BDNF ($R = 0,524$; $p = 0,02$). Выявлена слабая положительная прямая связь между уровнем гликированного гемоглобина HbA1c и уровнем TrkB в сыворотке крови ($R = 0,482$; $p = 0,01$). Выраженность нейропатической боли по PainDetect прямо коррелирует с содержанием BDNF ($R = 0,402$; $p = 0,001$) и обратно зависима от уровня TrkB ($R = -0,383$; $p = 0,001$). По результатам анализа обнаружена обратно пропорциональная связь между степенью аксонального повреждения нерва, представленной на ЭНМГ снижением амплитуды М-ответа, и количественным содержанием BDNF ($R = -0,242$; $p = 0,03$). В то же время ЭНМГ-показатели демиелинизирующего процесса в большей степени коррелируют с содержанием TrkB в сыворотке: получена обратная зависимость TrkB со СРВ ($R = -0,359$; $p = 0,003$) и прямая корреляция с латентностью малоберцового нерва ($R = 0,311$; $p = 0,001$). Достоверных корреляций между содержанием BDNF и его рецептора в сыворотке не было получено ($R = 0,274$; $p = 0,08$).

Согласно проведенному исследованию, уровни мозгового нейротрофического фактора и его рецептора в сыворотке пациентов с сахарным диабетом без ДПН соответствуют показателям группы контроля. В то же время установлено значительное повышение сывороточных уровней BDNF и его рецептора TrkB

у пациентов с диабетической полинейропатией, в том числе субклинической стадии, по сравнению со здоровыми лицами.

Количество мозгового нейротрофина, определяемого в сыворотке, увеличивается на субклинической стадии ДПН и коррелирует с длительностью сахарного диабета. Ранняя экспрессия BDNF свидетельствует об активации репаративных процессов в ответ на повреждение нервного волокна. Данный механизм компенсации периферической нервной системы в условиях гипергликемии является проявлением нейропластичности и может обуславливать отсутствие клинической симптоматики даже при частичном разрушении нервов в течение определенного периода, что представляет собой субклиническую стадию ДПН.

Повышение сывороточного уровня TrkB происходит задолго до стадии формирования клинических проявлений и зависит от степени декомпенсации углеводного обмена, что во многом определяет «качественную» характеристику нейропластичности при ДПН и может использоваться в качестве скрининга нейропатии на ранней стадии диабета. Рецептор также принимает участие в развитии нейропатической боли, хотя конкретные механизмы действия системы BDNF-TrkB требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Усиление экспрессии циркулирующих в сыворотке мозгового нейротрофического фактора и его высокоаффинного рецептора происходит на начальном этапе повреждения периферических нервных волокон и коррелирует со степенью компенсации углеводного обмена, длительностью сахарного диабета и выраженностью нарушения нервного проведения.

2. Полученные данные позволяют рассматривать повышение уровня указанных факторов в сыворотке как маркеры субклинической стадии диабетической полинейропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138 (4): 271–281.

2. *Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.* New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* 2017; 93 (6): 1296–1313.

3. *Dyck P.J., Overland C.J., Low P. A. et al.* Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; 42(2): 157–164.

4. *Stino A.M., Smith A.G.* Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Diabetes Investig* 2017; 8 (5): 646–655.

5. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–229.

6. *Chacon-Fernandez P., Sauberli K., Colzani M. et al.* Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *J Biol Chem* 2016; 291(19): 9872–9881.

7. *Leininger G.M., Vincent A.M., Feldman E.L.* The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9 (1): 26–53.

8. *Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R.* Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch* 2017; 469 (5-6): 593–610.

9. *Mutoh T., Tachi M., Yano S. et al.* Impairment of Trk-Neurotrophin Receptor by the Serum of a Patient With Subacute Sensory Neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62 (10): 1612–1615.

prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 138 (4): 271–281.

2. *Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennett D.* New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* 2017; 93 (6): 1296–1313.

3. *Dyck P.J., Overland C.J., Low P.A. et al.* Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; 42 (2): 157–164.

4. *Stino A.M., Smith A.G.* Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Diabetes Investig* 2017; 8(5): 646–655.

5. *Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–229.

6. *Chacon-Fernandez P., Sauberli K., Colzani M. et al.* Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *J Biol Chem* 2016; 291 (19): 9872–9881.

7. *Leininger G.M., Vincent A.M., Feldman E.L.* The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9 (1): 26–53.

8. *Sasi M., Vignoli B., Canossa M., Blum R.* Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch* 2017; 469 (5-6): 593–610.

9. *Mutoh T., Tachi M., Yano S. et al.* Impairment of Trk-Neurotrophin Receptor by the Serum of a Patient With Subacute Sensory Neuropathy. *Arch Neurol* 2005; 62 (10): 1612–1615.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта № 11376HU Фонда содействия инновациям от 2017.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 10.07.2021

REFERENCES

1. *Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes

УДК 616.36-006.311-007.272-073.75-089.168

DOI: 10.17816/pmj384129-141

АНАЛИЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМ ПЕЧЕНИ

**И.Н. Мугатаров^{1,2*}, М.Ф. Заривчацкий^{1,2}, В.А. Самарцев^{1,3}, Л.А. Банковская¹,
Е.Д. Каменских^{1,2}, О.Г. Каракулов³, М.В. Колыванова¹, Н.С. Теплых¹, В.В. Шевчук¹**

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,

²Центр хирургии печени Клинической медико-санитарной части № 1, г. Пермь,

³Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Россия

ANALYSIS OF SURGICAL TREATMENT OF LIVER HEMANGIOMAS

**I.N. Mugatarov^{1,2*}, M.F. Zarivchatsky^{1,2}, V.A. Samartsev^{1,3}, L.A. Bankovskaya¹,
E.D. Kamenskikh^{1,2}, O.G. Karakulov³, M.V. Kolyvanova¹, N.S. Teplykh¹, V.V. Shevchuk¹**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Liver Surgery Center of Clinical Hospital № 1, Perm,

³City Clinical Hospital № 4, Perm, Russian Federation

© Мугатаров И.Н., Заривчацкий М.Ф., Самарцев В.А., Банковская Л.А., Каменских Е.Д., Колыванова М.В., Теплых Н.С., Каракулов О.Г., Шевчук В.В., 2021

тел. +7 902 835 37 27

e-mail: mugatarov@mail.ru

[Мугатаров И.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующий отделением плановой хирургии и центра хирургии печени, доцент кафедры факультетской хирургии № 2; Заривчацкий М.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2; Самарцев В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1; Банковская Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом информатизации здравоохранения; Каменских Е.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 2; Колыванова М.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 2; Теплых Н.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии № 2; Каракулов О.Г. – заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения; Шевчук В.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики].

© Mugatarov I.N., Zarivchatskiy M.F., Samartsev V.A., Bankovskaya L.A., Kamenskikh E.D., Kolyvanova M.V., Teplykh N.S., Karakulov O.G., Shevchuk V.V., 2021.

tel. +7 902 835 37 27

e-mail: mugatarov@mail.ru

[Mugatarov I.N. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Head of Planned Surgery Unit and Liver Surgery Center, Associate Professor of Department of Faculty Surgery № 2; Zarivchatsky M.F. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Faculty Surgery № 2; Samartsev V.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of General Surgery № 1; Bankovskaya L.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Public Health and Health Care with Course of Healthcare Informatization; Kamenskikh E.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery № 2; Kolyvanova M.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery № 2; Teplykh N.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Surgery № 2; Karakulov O.G. – Head of Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment; Shevchuk V.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics].

Цель. Разработка критериев оптимальной тактики оперативного лечения гемангиом печени различных размеров и локализаций.

Материалы и методы. За период 1999–2019 гг. проведен ретроспективный анализ 247 пациентов с гемангиомами печени, наблюдавшихся амбулаторно и в стационаре. Из них были прооперированы 59 пациентов (23,89 %): 12 мужчин и 47 женщин. Резекция печени с гемангиомой выполнена 30 пациентам, энуклеация гемангиомы – 21, рентгенэндоваскулярная окклюзия – 8. Диагноз установлен на основании УЗИ органов брюшной полости, КТ и МРТ с контрастированием, ангиографических методов исследования.

Результаты. Послеоперационные осложнения развились в 4 (6,78 %) случаях: реактивный плеврит выявлен у 2 пациентов после правосторонней гемигепатэктомии, гематомы в зоне резекции сегментов правой доли печени с опухолью диагностированы у 2 больных. Все осложнения ликвидированы консервативными мероприятиями. Летальных исходов не было.

Выводы. Оперативное лечение пациентов гемангиомами включает резекцию печени с опухолью, энуклеацию гемангиомы, различные виды локальной деструкции. С целью уменьшения кровенаполнения опухоли и снижения риска интраоперационной кровопотери показано выполнение рентгенэндоваскулярных окклюзий ветвей печеночной артерии. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с гемангиомами печени с применением различных методов оперативных вмешательств позволил разработать оптимальную хирургическую тактику, систему интра- и периоперационной безопасности у этой категории пациентов.

Ключевые слова. Гемангиома печени, резекция печени, энуклеация гемангиомы, рентгенэндоваскулярная окклюзия.

Objective. Development of criteria for optimal tactics of surgical treatment of liver hemangiomas of various sizes and localizations.

Materials and methods. A retrospective analysis of 247 patients with hepatic hemangiomas observed on an outpatient basis and in a hospital was carried out; 59 of them (23.89 %) were operated including 12 men and 47 women over the period of 1999–2019. Liver resection with hemangioma was performed in 30 patients, hemangioma enucleation – in 21, X-ray endovascular occlusion – in 8 patients. The diagnosis was established on the basis of ultrasound of the abdominal organs, CT and MRI with contrast as well as angiographic research methods.

Results. The postoperative complications developed in 4 (6.78 %) cases: reactive pleurisy was detected in 2 patients after the right-sided hemihepatectomy, hematomas in the resection zone of segments of the right lobe of the liver with a tumor were diagnosed in 2 patients. All complications were eliminated by conservative measures. There were no lethal outcomes.

Conclusions. Surgical treatment of patients with hemangiomas includes resection of the liver with a tumor, enucleation of the hemangioma, and various types of local destruction. In order to reduce the blood circulation of the tumor and decrease the risk of intraoperative blood loss, the ECA of the branches of the hepatic artery was indicated. A comparative analysis of the results of treatment of patients with liver hemangiomas using various methods of surgical interventions made it possible to develop optimal surgical tactics, a system of intra- and perioperative safety in this category of patients.

Keywords. Liver hemangioma, liver resection, hemangioma enucleation, X-ray endovascular occlusion.

ВВЕДЕНИЕ

Гемангиома печени – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль печени, составляет 2,2–3,0 % всех доброкаче-

ственных новообразований и 20–84 % доброкачественных образований печени [1–3]. По частоте заболеваемости соотношение женщин и мужчин составляет 1,2–6:1. Преимущественно встречается у пациентов в возрасте

30–50 лет. Опухоль может поражать часть сегмента, анатомическую долю или быть более обширной, занимая в ряде случаев почти всю брюшную полость. Главным источником питания гемангиом печени, несмотря на развитие их из венозных сосудов, является печеночная артерия и ее ветви.

Клиническая картина не всегда соответствует размеру и объему образования. Некоторые исследователи считают рост опухоли более важным фактором при определении показаний к хирургическому лечению. Мнения в научной литературе расходятся. Большинство исследователей считают, что при стабильных размерах образования и отсутствии симптомов необходимо наблюдение за больными, так как большинство опухолей не увеличивается, а риск осложнений не превышает риска операции [1].

К оперативному или эндоваскулярному лечению гемангиом существуют абсолютные и относительные показания, которые остаются дискуссионными и сейчас. Полярные взгляды на лечение самой распространенной доброкачественной опухоли печени демонстрируют ведущие клиники нашей страны и мира [2–8].

Предметом для обсуждения является выбор объема оперативного вмешательства. Сравнительных исследований на эту тему немного. Кроме этого, неопределенность по способности к росту гемангиом со временем и развитию осложнений, отсутствие четкой позиции относительно тактики ведения больных с гигантскими бессимптомными опухолями побудили нас к анализу собственного клинического опыта.

Цель исследования – разработка критериев оптимальной тактики оперативного лечения гемангиом печени различных размеров и локализаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период 1999–2019 гг. проведен ретроспективный анализ 247 пациентов с гемангиомами печени, наблюдавшихся амбулаторно и в стационаре. Из них были прооперированы 59 пациентов (23,89 %): 12 мужчин и 47 женщин. Средний возраст составил $50,66 \pm 4,8$ г. у мужчин и $53,75 \pm 5,7$ г. у женщин (табл. 1).

Таблица 1

Гендерная и возрастная характеристика пациентов

Возраст пациентов	Количество пациентов	
	мужчины, $n = 12$	женщины, $n = 47$
16–40 лет, абс. (%)	4 (6,78)	5 (8,47)
41–60 лет, абс. (%)	6 (10,17)	35 (59,32)
61–91 год, абс. (%)	2 (3,39)	7 (11,86)
Средний возраст, лет	$50,66 \pm 4,8$	$53,75 \pm 5,7$

Операции проводились в Пермском краевом лечебно-диагностическом центре «Центр хирургии печени и эндокринной хирургии», расположенном в отделении плановой хирургии ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть № 1», хирургическом отделении и отделении ретгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4».

У оперированных пациентов диагноз был установлен на основании данных двух или трех методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ, ангиография), подтвержден гистологическим исследованием.

Критериями включения в исследование являлись большие и гигантские гемангиомы, сопровождающиеся болевым синдромом, уменьшением функционально активной массы печеночной паренхимы, развитием её

дистрофических изменений за счёт синдрома обкрадывания, нарушением системы гемостаза, сдавлением гемангиомой расположенных рядом полых органов с развитием нарушения пассажа, а также опасностью разрыва опухоли. К абсолютным показаниям к оперативному лечению относили (критерии включения в исследование): разрыв опухоли с внутрибрюшным кровотечением, гемобилию, инфицирование и тромбоз опухоли с септическими осложнениями, механическую желтуху. При показаниях к оперативному лечению по поводу других заболеваний органов брюшной полости сочли целесообразным симультанную энуклеацию легкодоступных гемангиом.

Критериями исключения были одиночные гемангиомы печени до 5 см, обычно не проявлявшие себя клинически, подлежали диспансерному наблюдению (УЗИ проводили один раз в 6 – 12 месяцев, КТ или МРТ один раз в 12 месяцев), нерезектабельность вследствие распространённости и пораженности патологическим процессом обеих долей печени, низкие функциональные резервы печени, наличие цирроза, портальной гипертензии и тяжелых сопутствующих заболеваний.

При гемангиомах средних размеров (6–9 см в диаметре) показаниями к операции служили: неясность диагноза, быстрый рост опухоли, сочетание с другими заболеваниями брюшной полости, требующими хирургического лечения.

В 84,75 % ($n = 50$) случаев были диагностированы кавернозные гемангиомы, которые относятся к малососудистым образованиям, и лишь в редких случаях внутри гемангиомы регистрировали артериальный спектр кровотока при наличии афферентной васкуляризации вокруг. Кавернозные гемангиомы

имели в своей неоднородной структуре мелкие и крупные полости, визуализируемые как эхонегативные или гипоэхогенные участки, форма которых чаще была неправильная, а доплеровские методики были малоинформативными (рис. 1).



Рис. 1. Ультразвуковое изображение кавернозной гемангиомы правой доли печени

Капиллярные гемангиомы проявлялись в виде множества мелких полостных структур, сливающихся в однородное солидное образование с мелкосетчатым структурным рисунком (15,25 %; $n = 9$). Форма их округлая или эллипсоидная, контуры четко дифференцировались (кроме случаев выраженных диффузных изменений печени), они обычно располагались вблизи ветвей печеночных и воротной вен, эхоструктура была равномерно однородная, гетерогенная, эхогенность повышена (рис. 2).

Выполнена 51 открытая операция при гемангиомах различной локализации и восемь рентгеноэндоваскулярных окклюзий (РЭО).

Виды выполненных оперативных вмешательств при гемангиомах печени представлены в табл. 2.



Рис. 2. Ультразвуковое изображение кистозной гемангиомы правой доли печени. Эллипсоидной формы образование повышенной эхогенности с четкими контурами с мелкосетчатым структурным рисунком

Таблица 2

Распределение пациентов с гемангиомами печени в зависимости от вида оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	Количество пациентов (n = 59), абс. (%)
Резекция печени с гемангиомой	30 (50,85)
Энуклеация гемангиомы	21 (35,59)
Рентгеноэндоваскулярная окклюзия	8 (13,56)

В Центре хирургии печени разработана и применена тактика хирургического лечения пациентов с гемангиомами печени. При интрапаренхиматозном расположении гемангиом выполняли УЗИ для выбора оптимального доступа. Для профилактики гнойно-септических осложнений за 30 мин до операции вводились антибактериальные препараты внутривенно: защищенные пенициллины (амоксиклав 1,2 г внутривенно) или цефалоспорины 2-го поколения в дозе 2 г внутривенно.

Перед оперативным вмешательством проводили коррекцию лабораторных показателей и лечение сопутствующих заболеваний.

Существенное нарушение функции печени, сопровождающееся гипербилирубинемией, цитолизом, коагулопатией (МНО более 1,2; длительность кровотечения по Дюке более 3 мин, гипофибриногенемия менее 2 г/л) являлось противопоказанием к операции. Также операцию не выполняли при анемии (показатели эритроцитов менее $3 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобина менее 90 г/л, тромбоцитопении менее $100 \cdot 10^9/л$, панцитопении. Предоперационная подготовка включала гепатотропную терапию гептралом, гепа-мерц, викасолом, препаратами урсодезоксихолевой кислоты, коррекцию анемии (при пограничных показателях эритроцитов и гемоглобина и менее применяли инфузию донорских одноклеточных эритроцитосодержащих средств, тромбоконцентрата, феринжекта до 600–1000 мг на 250 мл изотонического раствора хлорида натрия при низких показателях гемоглобина однократно). Для коррекции тромбоцитопении назначали короткий трехдневный курс преднизолона по схеме по 60 мг внутримышечно один раз в день три дня перед операцией и 60 мг внутривенно во время операции. К самому оперативному вмешательству заготавливали донорские одноклеточные эритроцитосодержащие среды, свежесмороженную плазму (СЗП), определяли групповую и резус-совместимость донорских эритроцитов с кровью реципиента. После коррекции функции печени, коагулопатии и анемии выполняли оперативное вмешательство.

Во время резекции печени, а также энуклеации гемангиомы использовались современные электрохирургические аппараты (ERBE, Forse Triad), гармонический скальпель,

водоструйный диссектор. Для достижения окончательного гемостаза применяли аргон-плазменную коагуляцию раневой поверхности печени или наносили на раневую поверхность печени одно из гемостатических средств: «ТахоКомб», верисет, гемостатическую матрицу «Серджифло» или «Флосил». Для профилактики интраоперационной кровопотери использовался маневр Прингла продолжительностью не более 10 мин. Оперативное вмешательство заканчивали дренированием зоны устраненного патологического процесса трубчатыми дренажами. В послеоперационном периоде проводили мониторинг лабораторных показателей, оценку характера отделяемого по дренажам, ультразвуковой контроль в последующие 1-е, 3-и, 5-е сутки и перед выпиской пациента, при необходимости выполняли КТ-контроль, инфузионную, при необходимости антибактериальную терапию, профилактику тромбозов и тромбоэмболических осложнений назначением прямых антикоагулянтов и эластичной компрессии нижних конечностей. Для предотвращения развития бронхолегочных осложнений проводили дыхательную гимнастику и ЛФК, ингаляции с бронхолитиками, вибромассаж грудной клетки.

Удаление гемангиом осуществлялось двумя способами: резекция паренхимы печени с опухолью ($n = 30$) и энуклеация опухоли ($n = 21$). Анатомическую резекцию печени выполняли при поражении одной анатомической доли или сегмента, а также при интрапаренхиматозной локализации и при подозрении на малигнизацию. Виды выполненных резекций печени представлены в табл. 3.

Правосторонние гемигепатэктомии по поводу гигантских гемангиом правой доли печени размерами 13–27 см выполнены 5 (16,67 %) пациентам, двум из этих больных была произведена ретроградная окклюзия

правой печеночной артерии. Однако размеры гемангиом уменьшились незначительно. Через месяц после ретроградной окклюзии (РЭО) размеры гемангиом достигли первоначальных ввиду того, что опухоль получала кровоснабжение из ветвей левой печеночной артерии.

Таблица 3

Виды резекций печени при гемангиомах

Вид оперативного вмешательства	Количество пациентов ($n = 30$), абс. (%)
Правосторонняя гемигепатэктомия	5 (16,67)
Резекция сегментов печени V–VI, VI–VII	10 (33,33)
Левосторонняя латеральная секторэктомия	15 (50,00)

Сегментэктомии V–VI, VI–VII с гемангиомами выполнены 10 (33,33 %) пациентам. Размеры доброкачественных опухолей варьировались от 11 до 15 см. Отмечалось субкапсулярное расположение гемангиом, наличие болевого синдрома, увеличение размеров печени. Одному из этих пациентов была произведена РЭО правой печеночной артерии.

Левосторонняя латеральная секторэктомия выполнена 15 (50,00 %) пациентам с большими гемангиомами II–III сегментов печени размерами от 11 до 20 см в диаметре. Гемангиомы сдавливали желудок и поперечную ободочную кишку, вызывая нарушение пассажа в этих органах. У 4 (13,33 %) больных по поводу желчнокаменной болезни, калькулезного холецистита выполнена симультанная холецистэктомия.

Обязательным при удалении больших гемангиом для предупреждения массивного кровотечения из питающих сосудов и прилегаю-

щих печеночных вен является наложение турникета на гепатодуоденальную связку (прием Прингла), что применено нами при правосторонних гемигепатэктомиях и сегментэктомиях правой доли ($n = 15$). Для уменьшения интраоперационной кровопотери до операции в 3 (10,00 %) случаях произведена успешная селективная РЭО ветвей печеночной артерии, питающих опухоль (рис. 3).

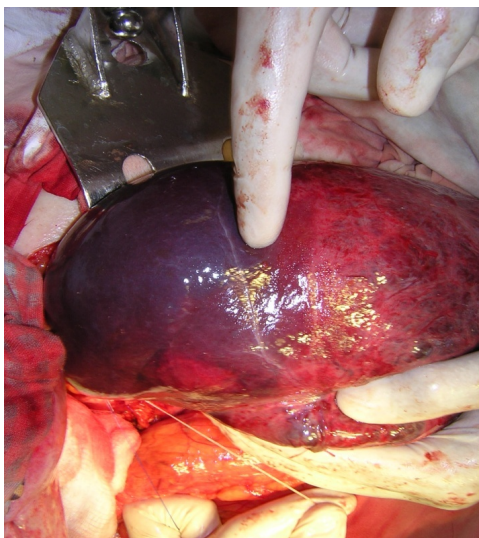


Рис. 3. Гемангиома правой доли печени. Состояние после РЭО ветвей правой печеночной артерии. Интраоперационное фото

Энуклеация гемангиом печени выполнена у 21 (35,59 %) больного. В основном гемангиомы были локализованы субкапсулярно в VIII, IVa сегментах, на границе IV и V сегментов, либо имели краевое расположение в II, III, IVb, V, VI сегментах. Размеры гемангиом достигали 10–13 см.

РЭО ветвей печеночной артерии выполнена 7 (11,86 %) больным с гемангиомами, расположенными интрапаренхиматозно в правой доле печени, и одному (1,7 %) пациенту с центральным расположением опухоли. Размеры опухолей достигали 10 см (рис. 4–5).

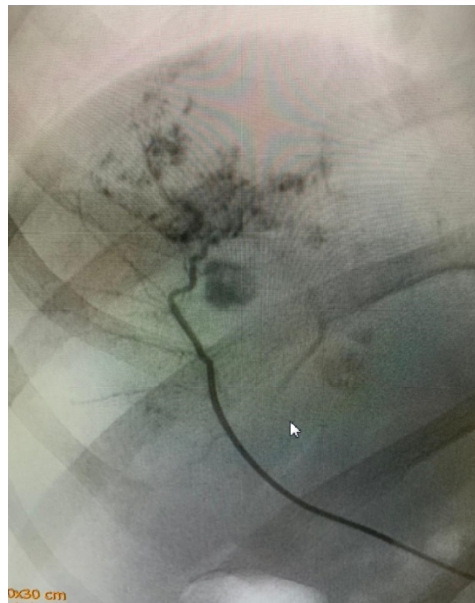


Рис. 4. Ангиографическая картина гемангиомы правой доли печени



Рис. 5. РЭО ветви правой печеночной артерии, кровоснабжающей гемангиому

Патогенетическим обоснованием для РЭО печеночной артерии послужило установление факта «патологического перераспределения артериального кровотока» при

гемангиомах и других гиперваскулярных опухолях, кровоснабжение которых осуществляется в основном артериальной кровью. При этом возникает синдром «обкрадывания» непораженной печеночной паренхимы. В качестве эмболизирующего вещества применяли поливинилалкоголь, металлические спирали, микросферы, эмболы гидрогеля на основе полигидроксилэтилметакрилата диаметром 0,5–1,5 мм или другие препараты.

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Statistica 10 и Biostat. Бинарные данные (типа «имеется – отсутствует») представлены в виде частот встречаемости, выраженных в процентах. Оценка достоверности результатов проводилась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) и непараметрического критерия Манна – Уитни. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проведено с использованием Z -критерия. Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты после операций на печени по поводу гемангиом с периодичностью

3–6–12 месяцев наблюдались в нашем центре печени. Им выполнялось ультразвуковое исследование печени, в некоторых случаях – КТ органов брюшной полости при подозрении на рецидив гемангиом. В режиме цветового доплеровского картирования оценивали наличие кровотока в зоне резекции печени и в гемангиомах после РЭО, что являлось важным для определения дальнейшей тактики лечения.

Послеоперационные осложнения диагностированы в 4 (6,78 %) случаях (табл. 4).

По количеству послеоперационных осложнений, продолжительности стационарного этапа оценивали эффективность того или иного метода лечения.

В количественном отношении послеоперационные осложнения наиболее часто встречались у пациентов, перенесших гемигепатэктомию справа и резекцию сегментов правой доли печени. Реактивный экссудативный плеврит наблюдался у 2 больных после правосторонней гемигепатэктомии. После одно-, трехкратной плевральной пункции и назначения мочегонных препаратов плеврит разрешился. Гематомы в зоне оперативного вмешательства проявились после резекции сегментов правой

Таблица 4

Послеоперационные осложнения у пациентов с гемангиомами печени

Осложнение	Вид оперативного вмешательства				
	гемигепатэктомию справа ($n = 5$), абс. (%)	резекция сегментов правой доли ($n = 10$), абс. (%)	левосторонняя латеральная секторэктомия ($n = 15$), абс. (%)	энуклеация гемангиомы ($n = 21$), абс. (%)	РЭО ветвей печеночной артерии ($n = 8$), абс. (%)
Реактивный плеврит	2 (3,39)	0	0	0	0
Гематома в области оперативного вмешательства	0	2 (3,39)	0	0	0
Всего	2 (3,39)	2 (3,39)	0	0	0

доли печени в 2 случаях. При динамическом наблюдении (УЗИ печени) было отмечено рассасывание гематом без каких-либо дополнительных вмешательств. Летальных исходов не было.

В результате РЭО патологически измененный участок сосудистого русла печени выключался из кровообращения, рост опухоли приостанавливался или прекращался. Размеры гемангиом уменьшились до 6–7 см в диаметре. При контрольных УЗИ и КТ через 3–6–12 месяцев размеры гемангиом не увеличились. Среди осложнений данного метода, которые наблюдались во всех 8 случаях, отмечены болевой синдром, лихорадка, частичный некроз ткани гемангиомы.

Пункционное чрескожное склерозирование гемангиом не выполняли. При одиночных асимптоматических опухолях до 5 см в диаметре активно наблюдали, выполняя УЗИ брюшной полости с интервалом в три месяца. При тенденции к росту опухоли, при одиночных клинически значимых опухолях, расположенных вблизи кавальных или гиссоновых ворот печени, с высоким риском осложнений при их удалении пациентов направляли на селективную РЭО ветвей печеночной артерии.

Рецидивы гемангиом после оперативных вмешательств в течение 3–6–12 месяцев и на протяжении 60 месяцев диспансерного наблюдения нами не отмечены.

Одиночные гемангиомы печени до 5 см обычно не проявляющие себя клинически, подлежат диспансерному наблюдению (УЗИ один раз в 6–12 месяцев, КТ или МРТ один раз в 12 месяцев). При гемангиомах средних размеров (6–9 см) показаниями к операции служат: неясность диагноза, быстрый рост опухоли, сочетание с другими заболеваниями брюшной полости, требующими хирургического лечения [1, 4, 7].

Показаниями к оперативному лечению являются большие и гигантские гемангиомы, сопровождающиеся болевым синдромом, нарушением гемостаза, сдавлением других органов, а также опасностью разрыва гемангиомы [4, 6, 7].

К абсолютным показаниям относят: разрыв опухоли с внутрибрюшным кровотечением, гемобилию, инфицирование и тромбоз опухоли с септическими осложнениями, механическую желтуху. При показаниях к оперативному лечению по поводу других заболеваний органов брюшной полости целесообразна симультанная энуклеация легкодоступных гемангиом [1, 4, 6–8].

При нарушении целостности гемангиом небольших размеров, проявляющихся в виде гемобилии, показано ангиографическое исследование и РЭО ветвей печеночной артерии, питающих опухоль, что позволяет в большинстве случаев достичь эффективного гемостаза. При крупных гемангиомах после остановки кровотечения с помощью РЭО и стабилизации общего состояния необходимо производить резекцию печени [2, 4]. По нашим данным, при оперативном лечении гемангиом в 50,85 % случаев применена резекция печени с опухолью, в 35,59 % – энуклеация гемангиомы, а в 13,56 % – РЭО.

Противопоказаниями к резекции печени служат нерезектабельность вследствие распространенности и пораженности патологическим процессом обеих долей печени, низкие функциональные резервы печени, наличие цирроза, портальной гипертензии, тяжелые сопутствующие заболевания [1, 6].

Пункционное чрескожное склерозирование гемангиом и различные методы локальной деструкции могут применяться при одиночных асимптоматических опухолях до 5 см в диаметре с тенденцией к росту за пе-

риод наблюдения при одиночных клинически значимых опухолях, расположенных вблизи кавальных или глиссоновых ворот печени с высоким риском осложнений при их удалении, при капиллярных или кавернозных гемангиомах с преимущественно венозным компонентом кровоснабжения (прогнозируется невысокий лечебный эффект от РЭО печеночной артерии), при множественно-очаговой форме гемангиоматоза печени изолированно или в дополнение к резекции печени и РЭО ветвей печеночной артерии, для ликвидации глубокорасположенных мелких гемангиом в дополнение к резекции печени или при недостаточной эффективности РЭО ветвей печеночной артерии [2, 4].

При склерозировании гемангиом путем чрескожной чреспеченочной прицельной пункции под ультразвуковым контролем в качестве склерозанта применяют 96%-ный этиловый спирт, 3%-ный раствор тромбовара, 3%-ный раствор этоксисклерола и т.д. В результате повреждения эндотелия образуются тромбы в сосудах всех калибров, которые в последующем склерозируются. Среди осложнений данного метода можно отметить возможность развития внутрибрюшного кровотечения или формирования внутрипеченочной гематомы с последующим абсцедированием и гемобилией [2, 4].

Возможно выполнение лапароскопической резекции печени с рассечением паренхимы гидроструей, клипированием крупных сосудов и коагуляцией раневой поверхности аргоновым лучом [9].

Для воздействия на гемангиомы используют методы криорезекции и криодеструкции. Криохирургические методы лечения гемангиом разработаны в Томском гепатологическом центре профессором Б.И. Альперовичем [10, 11]. Криорезекция с помощью криоультразву-

кового или криовиброскальпеля уменьшает интраоперационную кровопотерю, улучшает визуализацию трубчатых структур печени во время резекции, обеспечивает абластичность. За счет низкой температуры (до минус 160...190 °С), ультразвука или вибрации происходит остановка паренхиматозного кровотечения из плоскости разреза. При небольших размерах опухолей криодеструкция или прошивание опухоли с криодеструкцией ведут к рубцеванию гемангиомы и ее исчезновению. Не исключается также возможность криодеструкции после окклюзии питающего сосуда как самостоятельной операции. При высоком риске резекций или в случае неэффективности эмболизации прибегают к перевязке печеночной артерии (или ее ветвей) или криодеструкции гемангиомы. Однако перевязка печеночной артерии сопряжена с возможностью развития некроза печени, а криодеструкция может быть эффективна лишь при небольших размерах опухоли [10, 11].

В лечении гемангиом в последнее время начали применять методы локальной деструкции: микроволновую (СВЧ) абляцию и радиочастотную термоабляцию (РЧТА) под контролем УЗИ [2, 12–14]. Но есть определенные трудности в выполнении этих оперативных вмешательств. Так как гемангиома хорошо кровоснабжается, идут потери тепловой энергии при нагреве опухоли электродами СВЧ или РЧТА. Поэтому предложены комбинированные методы лечения. С целью уменьшения кровенаполнения и снижения вероятности теплоотведения возможно предварительное выполнение РЭО ветвей печеночной артерии, приводящее к склерозированию гемангиомы и формированию вокруг нее фиброзной капсулы [2].

При диссеминированных и центрально расположенных гемангиомах, тотальном по-

ражении печени, при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний резекция печени противопоказана. Необходимая в такой ситуации трансплантация печени является весьма дорогостоящей и требующей специального обеспечения операций. Методом выбора в данном случае будут являться малоинвазивные вмешательства – криодеструкция и рентгеноэндоваскулярная артериальная окклюзия, однако данные способы лечения имеют высокий риск развития осложнений [4, 5, 10, 11]. Использование окклюзии ветвей печеночной артерии как окончательный метод лечения является оправданной при нерезектабельных кавернозных гемангиомах печени при локализации в кавальных и глиссоновых воротах, в области нижней полой вены, диффузном гемангиоматозе, где резекция печени противопоказана. Избежать возможных осложнений и обеспечить стойкий клинический эффект позволяет методика селективной эмболизации ветвей печеночной артерии, непосредственно ответственных за кровоснабжение лишь самой опухоли [4, 5].

Послеоперационная летальность после резекций печени по поводу гемангиом варьируется от 0 до 4 %, риск развития послеоперационных осложнений – 2–7 % [1], что согласуется с нашими исследованиями: реактивный плеврит возник в 3,39 % случаев, гематома в зоне резекции в 3,39 % наблюдений.

Выводы

1. Гемангиомы печени менее 5 см в диаметре без клинических проявлений не требуют оперативного вмешательства.
2. Хирургическое лечение пациентов с гемангиомами больших размеров включает резекцию печени с опухолью (гемигепатэктомия, сегментэктомия), энуклеацию гемангиомы, различные виды локальной деструкции.

3. С целью уменьшения кровенаполнения опухоли и снижения риска интраоперационной кровопотери показано выполнение РЭО ветвей печеночной артерии, приводящее к склерозированию гемангиомы и уменьшению ее размеров. РЭО применима как самостоятельный метод лечения гемангиом.

4. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов с гемангиомами печени с применением различных методов оперативных вмешательств позволил разработать оптимальную хирургическую тактику, систему интра- и периоперационной безопасности у этой категории больных.

Библиографический список

1. Чардафов Н.К., Ганиев Ф.А., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г. Гемангиомы печени: взгляд хирурга. *Анналы хирургической гепатологии* 2012; 17(1): 86–93.
2. Базаев А.В., Кокобелян А.Р., Акуленко Д.С., Кудрявцева А.Н., Малов А.А. Критерии выбора оптимального метода лечения гемангиом печени. *Современные технологии в медицине* 2020; 12 (1): 98–104.
3. John T. Miura, Albert Amini, Ryan Schmock, Shawn Nichols, Daniel Sukato, Emily R. Winslow, Gaya Spolverato, Aslam Ejaz, Malcolm H. Squires, David A. Kooby, Shishir K. Maithel, Aijun Li, Meng-Chao Wu, Juan M. Sarmiento, Mark Bloomston, Kathleen K. Christians, Fabian M. Johnston, Susan Tsai, Clark Gamblin T. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *J HPB* 2014; 16: 10: 924–928.
4. Польшалов В.Н., Гранов Д.А. Лечение гемангиом печени: зависимость хирургиче-

ской тактики от формы заболевания. Вопросы онкологии 2003; 49 (5): 630–635.

5. Дурлеитер В.М., Бухтояров А.Ю., Никитин С.П., Мадаминов И.Я., Виттек М.М. Гемангиомы печени – «ниша» эндоваскулярной хирургии. Научный вестник здравоохранения Кубани 2015; 37 (1): 1–8.

6. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Д., Мугатаров И.Н. Опухоли печени: учебное пособие. – Пермь: ГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 2019; 159.

7. Ахмадзода С.М., Сафаров Б.Дж., Табаров З.В., Рахимов С.С., Иброхимов Н.К., Наврузов О.Ф. Хирургическое лечение гемангиом печени. Здравоохранение Таджикистана 2017; 4: 10–19.

8. Кыжыров Ж.Н., Баймаханов Б.Б., Сахинов М.М., Чорманов А.Т., Биржанбеков Н.Н., Сериккулы Е. Хирургическое лечение очаговых заболеваний печени. Вестник Казахского Национального медицинского университета 2016; 1: 385–390.

9. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Чуприна А.П., Кашкин Д.П. Лапароскопические резекции печени (первый опыт). Российский онкологический журнал 2014; 19 (4): 29–30.

10. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Сало В.Н., Парамонова Л.М., Максимов М.А., Саитов М.Б., Еськов И.М. Криохирurgia очаговых поражений печени. Бюллетень сибирской медицины 2011; 10 (1): 143–149.

11. Мерзликин Н.В., Цхай В.Ф., Бражникова Н.А., Комкова Т.Б., Сало В.Н., Максимов М.А., Навасардян В.Г., Нороева Т.А. Криохирurgia опухолей печени. Сибирский онкологический журнал 2018; 17 (2): 41–48.

12. Загайнов В.Е., Костров А.В., Стриковский А.В., Янин Д.В., Васенин С.А., Заречнова Н.В., Шкалова Л.В., Плутников А.Ф., Бугрова М.Л., Снопина Л.Б. Новый метод термиче-

ского разрушения опухолей печени локальным воздействием энергии СВЧ. Современные технологии в медицине 2010; 3: 6–13.

13. Черноусов А.Ф., Мусаев Г.Х., Жемерикин Г.А., Юриченко Ю.Ю., Некрасова Т.П. Микроволновая абляция в хирургическом лечении больных гемангиомами печени. Вестник хирургической гастроэнтерологии 2016; 1–2: 15–22.

14. Жемерикин Г.А. Микроволновая абляция в хирургическом лечении больных гемангиомами печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук М. 2018; 23.

REFERENCES

1. Chardarov N.K., Ganiev F.A., Bagmet N.N., Skipenko O.G. Liver hemangiomas: the surgical point of view. *Annaly birurgiceskoj gepatologii* 2012; 17(1): 86–93 (in Russian).

2. Bazayev A.V., Kokobelyan A.R., Akulenko D.S., Kudryavtceva A.N., Malov A.A. Criteria for selecting the optimal method of treating hepatic hemangiomas. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12 (1): 98–104 (in Russian).

3. John T. Miura, Albert Amini, Ryan Schmocker, Shawn Nichols, Daniel Sukato, Emily R. Winslow, Gaya Spolverato, Aslam Ejaz, Malcolm H. Squires, David A. Kooby, Shishir K. Maithel, Aijun Li, Meng-Chao Wu, Juan M. Sarmiento, Mark Bloomston, Kathleen K. Christians, Fabian M. Johnston, Susan Tsai, Clark Gamblin T. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *JHPB* 2014; 16: 10: 924–928.

4. Polysalov V.N., Granov D.A. Treatment of liver hemangiomas: the dependence of surgical tactics on the form of the disease. *Voprosy onkologii* 2003; 49 (5): 630–635 (in Russian).

5. Durlasbter V.M., Bukhtoyarov A.Yu., Nikitin S.P., Madaminov I.Ya., Vittek M.M. Hepatic hemangiomas as a niche of endovascular surgery. *Nauchnyy vestnik zdravookhraneniya Kubani* 2015; 37(1): 1–8 (in Russian).
 6. Zariuchatskiy M.F., Kamenskikh E.D., Mugatarov I.N. Liver tumors (textbook) Perm': GBOU VO PGMU im. ak. E.A. Vagnera Minzdrava Rossii 2019; 159 (in Russian).
 7. Akhmadzoda S.M., Safarov B.Dzh., Tabarov Z.V., Rakhimov S.S., Ibrokhimov N.K., Navruzov O.F. Surgical treatment of liver hemangiomas. *Zdravookhranenie Tadzhikistana* 2017; 4: 10–19 (in Russian).
 8. Kyzhyrov Zh.N., Baimakhanov B.B., Sabipov M.M., Chormanov A.T., Birzhanbekov N.N., Serikuly E. Surgical treatment of focal liver disease. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* 2016; 1: 385–390 (in Russian).
 9. Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Chuprina A.P., Kasbkin D.P. Laparoscopic liver resection (first experience). *Russian Journal of Oncology* 2014; 19 (4): 29–30 (in Russian).
 10. Alperovich B.I., Merzlikin N.V., Salo V.N., Paramonova L.M., Maksimov M.A., Saipov M.B., Yeskov I.M. Cryosurgery of focal liver diseases. *Bulleten' sibirskoy mediciny* 2011; 10 (1): 143–149 (in Russian).
 11. Merzlikin N.V., Tskhai V.F., Brazhnikova N.A., Komkova T.B., Salo V.N., Maximov M.A., Navasardan V.G., Noroeva T.A. Cryosurgery of liver tumors. *Siberian Journal of Oncology* 2018; 17 (2): 41–48 (in Russian).
 12. Zagainov V.E., Kostrov A.V., Strikovsky A.V., Yanin D.V., Vasenin S.A., Zarechnova N.V., Shkalova L.V., Plotnikov A.F., Bugrova M.L., Snopova L.B. New method of the liver tumor thermal destruction with a local effect of the SHF energy. *Sovremennye tekhnologii v medicine* 2010; 3: 6–13 (in Russian).
 13. Chernousov A.F., Musaev G.H., Zhemerikin G.A., Yurichenko Yu.Yu., Nekrasova T.P. Microwave ablation as a method of surgical treatment of the liver hemangiomas. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii* 2016; 1–2: 15–22 (in Russian).
 14. Zhemerikin G.A. Microwave ablation in the surgical treatment of patients with liver hemangiomas. Abstract for the degree of candidate of medical sciences. Moscow 2018; 23 (in Russian).
- Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.
- Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
- Материал поступил в редакцию 17.07.2021

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.99-053.2(470.53-25)
DOI: 10.17816/pmj384142-149

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ПАРАЗИТАРНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ПЕРМИ

Е.А. Кочергина, Ю.Н. Проскурнова, М.О. Гущин*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

AGE-RELATED ASPECTS OF PARASITIC MORBIDITY AMONG CHILDREN IN PERM

E.A. Kochergina, Yu.N. Proskurnova, M.O. Gushchin*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать динамику заболеваемости гельминтозами среди детского населения, проживающего на территории города Перми.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы ежемесячные отчеты Центра гигиены и эпидемиологии Пермского края за 2015–2020 гг., включающие динамику заболеваемости гельминтозами среди четырех возрастных групп детей: от месяца до 2 лет, 3–6, 7–14 и 15–17 лет.

Результаты. В структуре заболеваемости города Перми преобладают такие инвазии, как энтеробиоз, аскаридоз и токсокароз. За последние пять лет отмечается рост заболеваемости энтеробиозом на 16 %, но при этом рост заболеваемости аскаридозом и токсокарозом снижается – 18 и 25 % соответственно. В сравнении с заболеваемостью детского населения паразитарными инвазиями в Российской Федерации, темпы снижения остаются недостаточными, и заболеваемость энтеробиозом превышает общероссийскую в 2,8 раза, аскаридозом в 2,7 раза, токсокарозом в 4,3 раза. Кроме этого, по результатам исследования установлено, что пик заболеваемости каждой нозологией приходится на дошкольный возраст – от 3 до 6 лет. Именно в этом

© Кочергина Е.А., Проскурнова Ю.Н., Гущин М.О., 2021

тел. +7 (912) 588 37 587

e-mail: keaperm@mail.ru.

[Кочергина Е.А. (*контактное лицо) – доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, кандидат медицинских наук; Проскурнова Ю.Н. – студентка VI курса педиатрического факультета; Гущин М.О. – студент VI курса педиатрического факультета].

© Kochergina E.A., Proskurnova Yu.N., Gushchin M.O., 2021

tel. +7 (912) 588 37 587

e-mail: keaperm@mail.ru.

[Kochergina E.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics; Proskurnova Yu.N. – sixth-year student of Pediatric Faculty; Gushchin M.O. – sixth-year student of Pediatric Faculty].

возрастном периоде дети впервые поступают в организованные коллективы, знакомятся с миром посредством принципа «попробовать на вкус» и имеют низкие санитарные навыки.

Выводы. Рутинный паразитарный скрининг является эффективным, так как в 2020 г. более половины заболевшего детского населения города Перми было выявлено при проведении профилактических обследований (65,7 %), и лишь в 34,3 % случаев диагноз паразитарной инвазии установлен на основании клинических данных.

Ключевые слова. Паразитарные инфекции, дети, гельминтозы

Objective. To analyze the dynamics of the incidence of helminthiasis among children, who live in the city of Perm.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed the monthly reports of the Center for Hygiene and Epidemiology of the Perm Region for 2015–2020. These reports include the dynamics of the incidence of helminthiasis among four age groups of children: from 1 month to 2 years, 3–6 years, 7–14 and 15–17 years.

Results. Enterobiosis, ascariasis and toxocarosis predominate in the structure of the morbidity in the city of Perm. We found that over the past five years, there has been an increase in the incidence of enterobiosis by 16 %, but the increase in the incidence of ascariasis and toxocarosis reduced – 18 and 25 %, respectively. The rate of decline remains insufficient and the incidence of enterobiosis exceeds the All-Russian one by 2.8 times, ascariasis by 2.7 times and toxocarosis by 4.3 times in comparison with the incidence of parasitic infestations in the Russian Federation. We found that the peak incidence of each nosology falls on the preschool age from 3 to 6 years. Just at this age period, children enter organized groups for the first time, get acquainted with the world through "taste it" and have low sanitary skills.

Conclusions. A routine parasitic screening is effective, since in 2020, more than a half of sick children in Perm were identified during preventive examinations (65.7 %) and only in 34.3 % of cases the diagnosis of parasitic infestation was established on the basis of clinical data.

Keywords. Parasitic infections, children, helminthiasis.

ВВЕДЕНИЕ

Гельминтозы – большая группа паразитарных заболеваний, вызываемых гельминтами в результате их жизнедеятельности в организме человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 4,5 млрд населения земного шара поражена гельминтозами. Считается, что истинный уровень поражения паразитарными болезнями значительно выше официальных цифр. В Российской Федерации (РФ) заболеваемость гельминтозами остается на стабильно высоком уровне, а по некоторым нозологиям даже имеет тенденцию к росту [1]. Это связано с ухудшением экологической обстановки, миграционными процессами, увеличением контакта человека с землей, животными и другими факторами, а также низкой

настороженностью медицинских работников в отношении этих заболеваний. Гельминтозы наносят серьезный вред здоровью человека, особенно детскому организму: кроме механического воздействия на слизистую ЖКТ, вызывают токсико-аллергические реакции, снижают эффективность вакцинации, отрицательно влияют на физическое и нервно-психическое развитие ребенка. Тканевые гельминтозы, такие как токсокароз, являются триггерами тяжелой аллергической патологии, способствуют хронизации воспалительных процессов и нарушают функцию органов, где происходит миграция личинок [2, 3].

Цель исследования – проанализировать динамику и возрастные особенности заболеваемости гельминтозами детского населения, проживающего на территории г. Перми.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости гельминтозами детей г. Перми за период 2015–2020 гг., в четырех возрастных группах: от месяца до 2 лет, 3–6, 7–14 и 15–17 лет. Для анализа использовали данные, предоставленные Центром гигиены и эпидемиологии Пермского края.

Материалы исследования были подвергнуты статистическому анализу. Накопление данных и визуализация результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона, относительные показатели сравнивали, используя показатель отношения шансов. Прогнозирование заболеваемости осуществляли в электронных таблицах при помощи алгоритма экспоненциального сглаживания (ETS). Точность прогноза оценивали при помощи доверительного интервала (ДИ) – диапазона

вокруг каждого предсказанного значения, в который в соответствии с прогнозом (при нормальном распределении) предположительно должны попасть 95 % точек, относящихся к будущему.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего среди детей, проживающих в г. Перми, в 2020 г. зарегистрировано пять нозологических форм гельминтозов (рис. 1). Наиболее часто выявляемыми инвазиями в течение пяти лет являются энтеробиоз, аскаридоз и токсокароз.

В динамике за пять лет можно отметить, что для энтеробиоза у детей г. Перми характерен рост заболеваемости на 16 %, для аскаридоза и токсокароза – снижение на 18 и 25 % соответственно. Однако, в сравнении с заболеваемостью детского населения паразитарными инвазиями в Российской Федерации (РФ), темпы снижения остаются недостаточными, и заболеваемость энтеробиозом превышает общероссийскую в 2,8 раза, аскаридозом в 2,7 раза, токсокарозом в 4,3 раза (рис. 2).

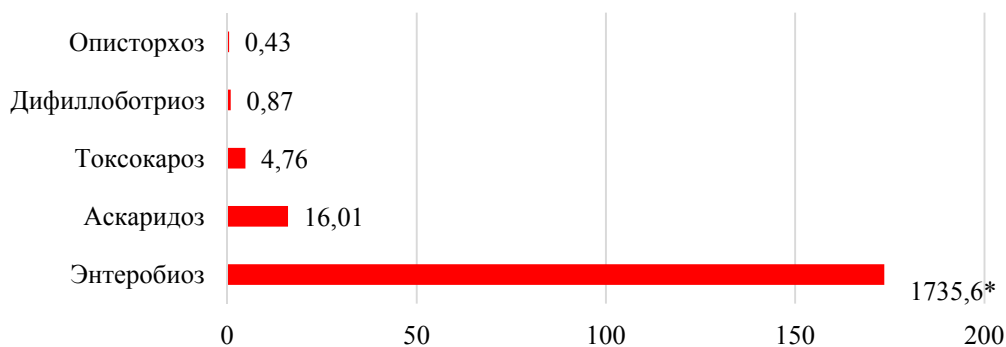


Рис. 1. Заболеваемость гельминтозами детей в г. Перми в 2020 г., на 100 тыс. населения * – показатель заболеваемости энтеробиозом детей г. Перми в 2020 г. составляет 1735,6 на 100 тыс. населения. На диаграмме показатель поделен на 10 для наглядности рисунка

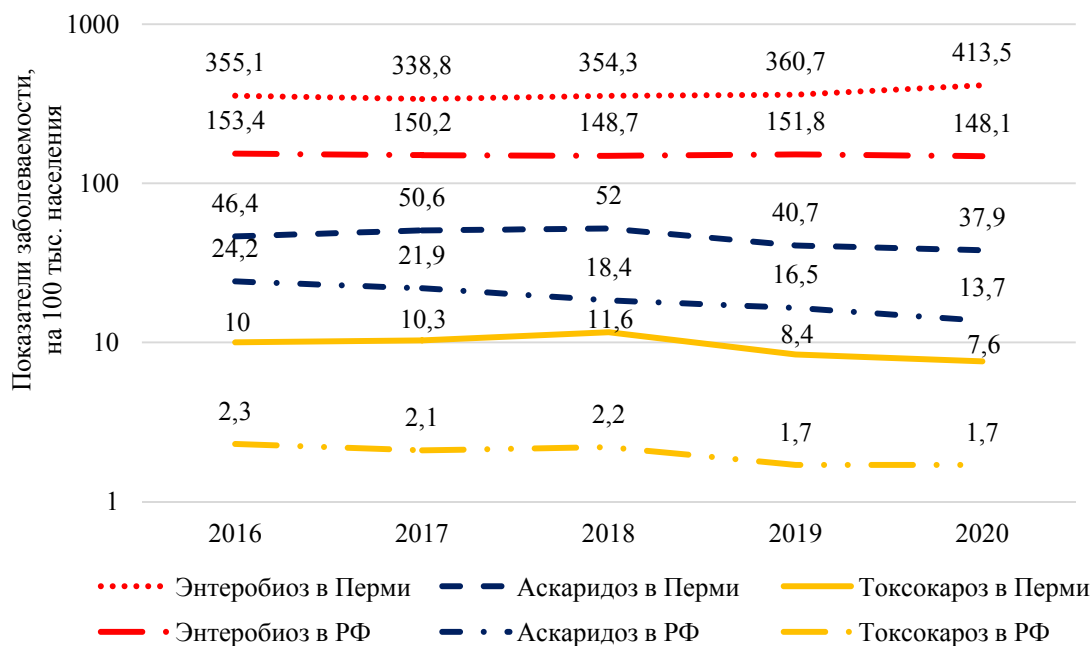


Рис. 2. Заболеваемость гельминтозами в Перми в сравнении с РФ, на 100 тыс. населения

Учитывая неблагоприятные тенденции заболеваемости детского населения г. Перми паразитарными инвазиями, посчитали актуальным построение прогностических моделей, в результате которого получилось следующее: для энтеробиоза прогнозируется рост заболеваемости в ближайшие два года до 427 на 100 тыс. (ДИ 48), для аскаридоза – снижение заболеваемости до 32,0 на 100 тыс. (ДИ 11,6), для токсокароза – снижение до 6,1 на 100 тыс. (ДИ 2,8) (рис. 3).

Наиболее уязвимым возрастом для паразитарных инвазий является дошкольный период. В этом возрастном периоде дети впервые поступают в организованные коллективы, знакомятся с миром посредством принципа «попробовать на вкус» и имеют низкие санитарные навыки. Возрастная структура заболеваемости энтеробиозом детей г. Перми остается постоянной, и в 2020 г. была следующей: дети до 2 лет –

6,8 %; от 3 до 6 лет – 57,3 %; от 7 до 14 лет – 34,6 %; 15–17 лет – 1,3 %.

Особенностью энтеробиоза является его высокая контагиозность, что обуславливает высокую заболеваемость детей в период социализации, хотя единичные случаи могут регистрироваться уже в раннем возрасте. Это, как правило, дети из семейных очагов, где не соблюдаются гигиенические принципы. Для этого гельминтоза описана группа риска, к которой относятся дети из многодетных и социально неблагополучных семей, длительно и часто болеющие дети, получавшие искусственное вскармливание и дети с отставанием в умственном развитии [4].

Высокая заболеваемость энтеробиозом в группе детей от 3 до 6 лет, кроме того, обусловлена и отсутствием факторов приобретенного иммунитета против конкретного возбудителя [2]. В возрастной группе от 7 до 14 лет пораженность энтеробиозом зако-

номерно снижается почти в три раза. В России эпидемиологическая обстановка по заболеваемости энтеробиозом несколь-

ко отличается: наиболее подверженная энтеробиозу возрастная группа – дети от 7 до 14 лет [5].

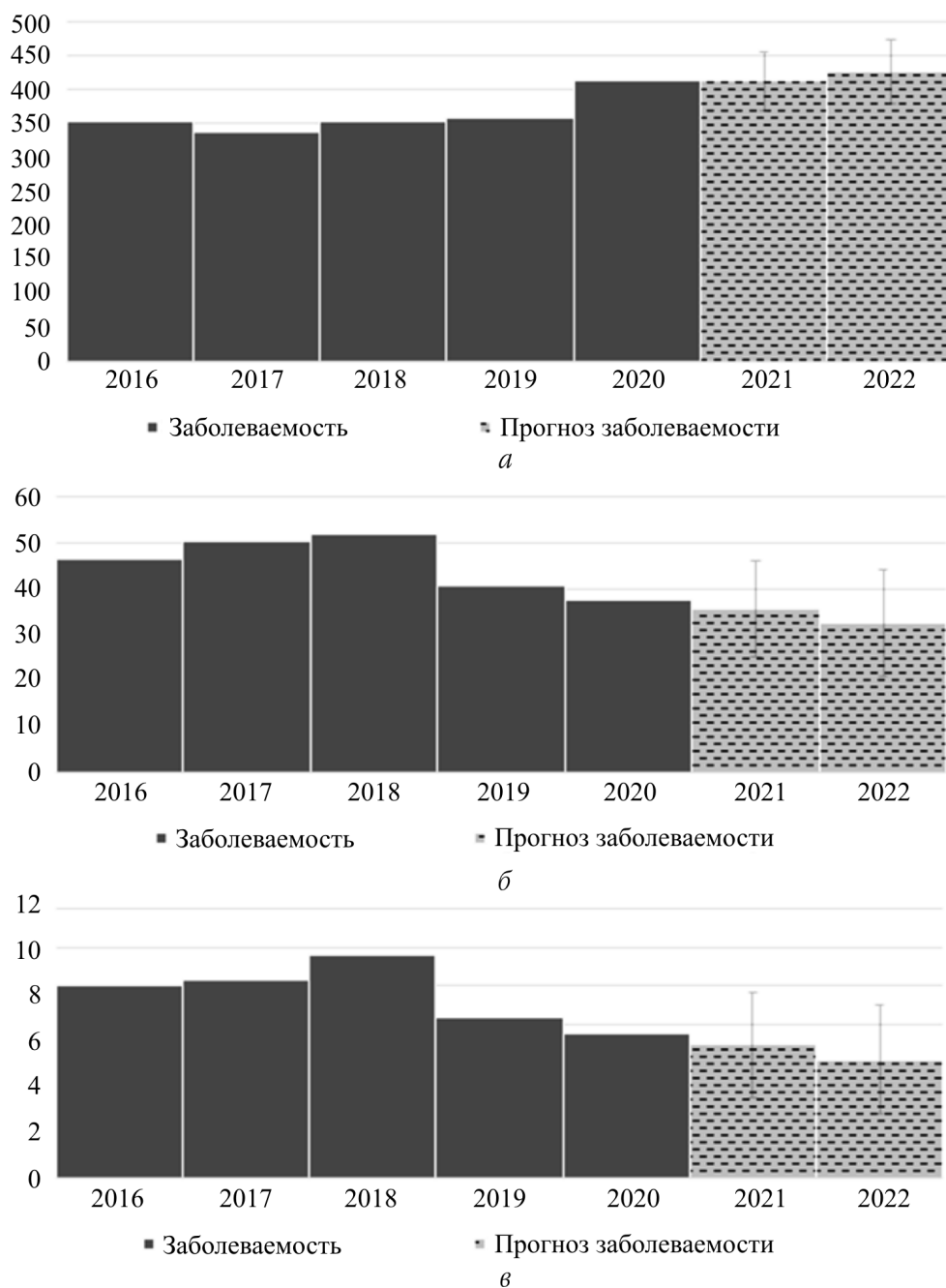


Рис. 3. Прогноз заболеваемости гельминтозами среди детей г. Перми:
а – энтеробиоз; б – аскаридоз; в – токсокароз

Возрастная структура заболеваемости аскаридозом и токсокарозом детей г. Перми постоянна и соответствует общероссийской [6]. В 2020 г. половину больных аскаридозом (56,8 %) составили дети в возрасте 3–6 лет, до 2 лет – 32,4 %, от 7 до 14 лет – 10,8 %.

Для токсокароза отмечается та же тенденция: большинство больных (72,7 %) имели возраст 3–6 лет, 18,2 % – от 7 до 14 лет и меньше всего токсокароз регистрировался в возрасте до 2 лет – 9,1 %.

Данные о заболеваемости токсокарозом на территории РФ не имеют достоверности, так как в некоторых регионах не отработана диагностика токсокароза, в связи с чем данная нозология в ряде территорий и областей не регистрируется [6].

Аскаридоз и токсокароз относятся к группе геогельминтов, и хотя обсемененность почвы яйцами токсокар значительно выше, чем яйцами аскарид, заболеваемость аскаридозом среди детей значительно больше. Причина такой разницы в особенностях жизненного цикла и методах диагностики этих инвазий. При аскаридозе есть отхождение гельминта, что облегчает постановку диагноза, а основным методом диагностики является рутинное исследование кала на яйца гельминта, доступное в любом лечебном учреждении [7, 8].

Токсокароз – это тканевой гельминтоз, при заражении не образуется взрослая особь, нет яйцепродукции, человек для гельминта «экологический тупик». Все патологическое воздействие наносят личинки, которые проникают в любой орган и ткань. В связи с многообразием клинических проявлений и степени выраженности симптомов и признаков при токсокарозе педиатр часто затрудняется поставить диагноз и даже не думает о паразитарном заболевании, вследствие чего имеют место ошибки и поздняя диагностика заболе-

вания. Для выявления токсокароза существенное значение имеет эпидемиологический анамнез, наличие эозинофилии, лейкоцитоз и повышенное СОЭ. Стандартным методом подтверждения диагноза является иммуноферментный анализ (ИФА) с токсокарным антигеном, чувствительность метода 78 %, специфичность – 92 % [9].

Выводы

1. За последние пять лет отмечается рост заболеваемости энтеробиозом, тогда как рост заболеваемости аскаридозом и токсокарозом снижается.

2. На 2021–2022 гг. прогнозируется увеличение числа заболевших энтеробиозом и снижение случаев заражения аскаридозом и токсокарозом

3. Результаты анализа показывают, что рутинный паразитарный скрининг является эффективным, так как в 2020 г. более половины заболевших детей г. Перми были выявлены при проведении профилактических обследований (65,7 %), и лишь в 34,3 % случаев диагноз паразитарной инвазии был установлен на основании клинических данных.

В помощь практикующему врачу: необходимо помнить, что глистные инвазии имеют множество клинических «масок», что затрудняет дифференциально-диагностический поиск.

В отношении паразитарных заболеваний особое внимание следует обратить на пациентов в возрасте от 3 до 6 лет и организовывать санитарно-профилактические мероприятия. К последним относятся мытье рук с мылом и теплой водой после посещения туалета, смены подгузников и перед приемом пищи – самый успешный способ предотвратить заражение гельминтами. Чтобы остановить распространение гельминтов

и возможное повторное заражение, инфицированные люди должны принимать душ каждое утро, чтобы удалить с кожи большое количество яиц. Принятие душа – лучший метод по сравнению с ванной, так как душ позволяет избежать загрязнения воды в ванне яйцами остриц. Инфицированные люди не должны купаться вместе с другими [9, 10].

Кроме того, частая смена нательного и постельного белья с утра является отличным способом предотвращения возможной передачи яиц в окружающую среду и снижает риск повторного заражения. Вещи нельзя встряхивать, а осторожно поместить в стиральную машину и стирать в горячей воде с последующей сушкой в горячей сушилке, чтобы уничтожить все яйца, которые могут там оказаться [9].

Для диагностики гельминтозов важно соблюдать правила забора биоматериала. Для энтеробиоза – это соскоб на яйца остриц с перианальных складок в утренние часы без предварительных гигиенических процедур. Для аскаридоза основным методом является микроскопия кала, для которого необходимо собрать кал из трех точек: начальной, средней и конечной. Эти особенности подготовки к исследованиям должны объясняться родителям. Для своевременной диагностики токсокароза при выявлении эозинофилии в периферической крови, а также у детей с геофагией показано дальнейшее обследование методом ИФА с токсокарозным антигеном [11].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Давыдова И.В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия. *Consilium Medicum* 2017; 19(8): 32–40.
2. Лысенко А.Я., Владимирова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология: руководство. Женева: ВОЗ 2002; 752.
3. Jill E. Weatherhead, Peter J. Hotez, Rojelio Mejia. The Global State of Helminth Control and Elimination in Children. *Pediatric Clinics of North America* 2017; 64(4): 867–877.
4. Kei Owada, Mark Nielsen, Colleen L. Lau, Archie C. A. Clements, Laith Yakob, Ricardo J. Soares Magalhães. Measuring the Effect of Soil-Transmitted Helminth Infections on Cognitive Function in Children: Systematic Review and Critical Appraisal of Evidence. *Advances in Parasitology* 2017; 68: 1–37.
5. Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Сундукова А.С., Лобушкова И.П. Актуальные аспекты диагностики и лечения глистных инвазий. *Педиатрия* 2020; 4: 66.
6. О заболеваемости геогельминтозами в Российской Федерации в 2015 году: письмо Роспотребнадзора. М. 2016; 01/13265-16-27.
7. Teman I., Endalew Z. et al. Epidemiology of soil-transmitted helminths and *Schistosoma mansoni*: a base-line survey among school children, Ejaji, Ethiopia. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2018; 12 (12).
8. Андреева А.О., Головченко Н.В., Журавлев А.С. Токсокароз у детей: эпидемиологические, клинические и лабораторные аспекты. *Русский медицинский журнал* 2020; 4 (9).
9. Parasites, available at: <https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/prevent.html>.
10. Kristjana H Asbjörnsdottir, Arianna R. Means, Marleen Werkman, Judd L. Watson. Prospects for elimination of soil-transmitted helminths. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2017; 30(5): 482–488.
11. Naomi E. Clarke, Archie C.A. Clements, Subail A. Doi, Dongxu Wang, Suzy J.

Campbell, Darren Gray, Susana V Nery. Differential effect of mass deworming and targeted deworming for soil-transmitted helminth control in children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2017; 21: 287–297.

REFERENCES

1. Davydova I.V. Helminthiasis registered on the territory of the Russian Federation: epidemiological situation, features of the biology of parasites, pathogenesis, clinic, diagnosis, etiologic therapy. *Consilium Medicum* 2017; 19(8): 32–40 (in Russian).

2. Lysenko A.Ya., Vladimova M.G., Kondrashin A.B., Majori J. Clinical parasitology. the manual. Geneva: WHO 2002; 752 (in Russian).

3. Jill E. Weatherhead, Peter J. Hotez, Rojelio Mejia. The Global State of Helminth Control and Elimination in Children. *Pediatric Clinics of North America* 2017; 64(4): 867–877.

4. Kei Owada, Mark Nielsen, Colleen L. Lau, Archie C.A. Clements, Laith Yakob, Ricardo J. Soares Magalhães. Measuring the Effect of Soil-Transmitted Helminth Infections on Cognitive Function in Children: Systematic Review and Critical Appraisal of Evidence. *Advances in Parasitology* 2017; 68: 1–37.

5. Blokhin B.M., Prokhorova A.D., Suyundukova A.S., Lobushkova I.P. Actual aspects of diagnosis and treatment of helminthic infestations. *Pediatrics* 2020; 4: 66 (in Russian).

6. On the incidence of geohelminthiasis in the Russian Federation in 2015: a letter from

Rospotrebnadzor. Moscow 2016; 01/13265-16-27 (in Russian).

7. Teman I., Endalew Z. et al. Epidemiology of soil-transmitted helminths and *Schistosoma mansoni*: a base-line survey among school children, Ejaji, Ethiopia. *The Journal of Infection in Developing Countries* 2018; 12(12).

8. Andreeva A.O., Golovchenko N.V., Zburavlev A.S. Toxocarosis in children: epidemiological, clinical and laboratory aspects. *Russian Medical Journal* 2020; 4 (9) (in Russian).

9. Parasites, available at: <https://www.cdc.gov/parasites/pinworm/prevent.html>.

10. Kristjana H. Asbjörnsdóttir, Arianna R. Means, Marleen Werkman, Judd L. Walson. Prospects for elimination of soil-transmitted helminths. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2017; 30 (5): 482–488.

11. Naomi E. Clarke, Archie C.A. Clements, Subail A. Doi, Dongxu Wang, Suzy J. Campbell, Darren Gray, Susana V. Nery. Differential effect of mass deworming and targeted deworming for soil-transmitted helminth control in children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2017; 21: 287–297.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 07.04.2021

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 617-089.844

DOI: 10.17816/pmj384150-158

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЁННОСТИ И ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ДВУСТОРОННИМ ГИДРОНЕФРОЗОМ IV СТЕПЕНИ

**С.Н. Николаев^{1,2}, С.В. Сергеева^{1*}, Л.Б. Меновщикова^{1,2},
М.В. Левитская², В.С. Шумихин^{1,2}, Н.О. Ерохина², А.Г. Буркин³**

*¹Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Москва,*

²Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова, г. Москва,

³Детская городская клиническая больница имени З.А. Баиляевой, г. Москва, Россия

© Николаев С.Н., Сергеева С.В., Меновщикова Л.Б., Левитская М.В., Шумихин В.С., Ерохина Н.О., Буркин А.Г., 2021
тел. +7 985 042 44 61
e-mail: ss181219@mail.ru

[Николаев С.Н. – доктор медицинских наук, детский хирург высшей квалификационной категории, заведующий Центром урологии и репродуктивного здоровья, профессор кафедры детской хирургии педиатрического факультета; Сергеева С.В. (*контактное лицо) – детский хирург, аспирант кафедры детской хирургии педиатрического факультета; Меновщикова Л.Б. – доктор медицинских наук, детский хирург высшей квалификационной категории, детский уролог-андролог, профессор кафедры детской хирургии; Левитская М.В. – кандидат медицинских наук, детский хирург высшей квалификационной категории отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей; Шумихин В.С. – кандидат медицинских наук, детский хирург высшей квалификационной категории, заведующий отделением хирургии новорожденных и недоношенных детей, доцент кафедры детской хирургии педиатрического факультета; Ерохина Н.О. – детский хирург отделения хирургии новорожденных и недоношенных детей; Буркин А.Г. – кандидат медицинских наук, детский уролог-андролог, заведующий отделением детской урологии-андрологии и плановой хирургии].

© Nikolaev S.N., Sergeeva S.V., Menovshchikova L.B., Levitskaya M.V., Shumikhin V.S., Erokhina N.O., Burkin A.G., 2021
tel. +7 985 042 44 61
e-mail: ss181219@mail.ru.

[Nikolaev S.N. – MD, PhD, pediatric surgeon of Highest Qualification Category, Head of Center of Urology and Reproductive Health, Professor of Department of Pediatric Surgery; Sergeeva S.V. (*contact person) – pediatric surgeon, postgraduate student, Department of Pediatric Surgery; Menovshchikova L.B. – MD, PhD, pediatric surgeon of Highest Qualification Category, pediatric urologist-andrologist, Professor of Department of Pediatric Surgery; Levitskaya M.V. – Candidate of Medical Sciences, pediatric surgeon of Highest Qualification Category, Neonatal and Preterm Infants Unit; Shumikhin V.S. – Candidate of Medical Sciences, pediatric surgeon of Highest Qualification Category, Head of Neonatal and Preterm Infants Unit, Associate Professor of Department of Pediatric Surgery; Erokhina N.O. – pediatric surgeon, Neonatal and Preterm Infants Unit; Burkin A.G. – Candidate of Medical Sciences, pediatric urologist-andrologist, Head of Pediatric Urology-Andrology and Planned Surgery Unit].

EXPERIENCE OF MANAGING NEONATES AND BREASTFED INFANTS WITH GRADE IV BILATERAL HYDRONEPHROSIS

**S.N. Nikolaev^{1,2}, S.V. Sergeeva^{1*}, L.B. Menovshchikova^{1,2}, M.V. Levitskaya²,
V.S. Shumikhin^{1,2}, N.O. Erokhina², A.G. Burkin³**

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow,

²Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov, Moscow,

³Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russian Federation

Проанализированы четыре клинических случая двустороннего гидронефроза IV степени. В качестве основных методов диагностики использовались ультразвуковое и радиоизотопное исследование органов мочевыделительной системы. Всем детям первым этапом хирургического лечения проведено предварительное отведение мочи, спустя месяц оценивались его результаты. Итогом предварительного отведения мочи являлось выполнение реконструктивной операции по Хайнес – Андерсену – Кучера. Оценка эффективности пиелопластики проводилась по трем критериям: восстановление уродинамики, функции почки и наличие инфекционных осложнений. По данным контрольного УЗИ, проведенного спустя месяц после нефростомии, лоханка сокращалась во всех случаях, толщина паренхимы увеличилась в среднем в 2–4 раза, отмечалось улучшение интраорганного кровотока. Восстановление интрапаренхимального кровотока до кортикального слоя включительно отмечено у 5 из 8 почечных единиц. До пиелопластики отмечались выраженные изменения в почечной паренхиме и снижение ее функции в среднем на $34 \pm 14\%$, через год после реконструктивной операции изменения стали умеренными, отмечается улучшение почечной функции, снижение функции на $25 \pm 10\%$. Стартовым методом оказания срочной хирургической помощи детям периода новорожденности и грудного возраста с гидронефрозом IV степени является предварительное отведение мочи, которое позволяет определить функциональный резерв почечной паренхимы, отсрочить реконструктивное оперативное вмешательство, тем самым дать время восстановлению почечной функции и избежать органонесущей операции.

Ключевые слова. Гидронефроз, пиелопластика, антенатальная диагностика, нефростомия.

To analyze the clinical cases of four patients with grade IV bilateral hydronephrosis. Ultrasound examination of the urinary system was used as the main examination method. During the first stage of surgical treatment, all children underwent preliminary urinary diversion; a month later, the results were assessed. The result of the preliminary urinary diversion was the implementation of the Heines-Andersen-Kucher reconstructive operation. According to the control ultrasound performed a month after the nephrostomy, pelvis on the nephrostomy was reduced in all cases, parenchyma thickness increased by an average of 4.5 times, improvement in intragranular blood flow was noted. Evaluation of the effectiveness of pyeloplasty was carried out according to three criteria: restoration of urodynamics, restoration of kidney function and the presence of infectious complications. The parenchyma of the operated kidney grew by an average of 3 times, the pelvis decreased by an average of 3.5 times. Restoration of intrarenal blood flow to the cortical layer, inclusive, was noted in 5 of 8 renal units. Before pyeloplasty, there were marked changes in the renal parenchyma and a decrease in its function by an average of $34 \pm 14\%$; a year after reconstructive surgery, the changes became moderate, there was an improvement in renal function, a decrease in function by $25 \pm 10\%$. In our opinion, the starting method for providing urgent surgical care to neonates and breastfed infants with grade IV GN is preliminary urinary diversion, which allows us to determine the functional reserve of the renal parenchyma, delay reconstructive surgery, thereby giving time for the restoration of renal function and avoiding organ-carrying surgery.

Keywords. Hydronephrosis, pyeloplasty, antenatal diagnostics, nephrostomy.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из актуальных вопросов современной детской урологии является антенатальная диагностика и постнатальное ведение детей раннего возраста с гидронефрозом IV степени [1]. Среди всех заболеваний, диагностирующихся у новорожденных, пороки развития мочевыделительной системы составляют 5–14 % (6–8 случаев на 1000 младенцев). В общей структуре перинатально выявленных пороков развития частота патологии мочевыводящей системы составляет 28–35 % [2, 3]. Антенатальная диагностика позволяет достоверно выявлять гидронефроз в третьем триместре беременности, и переднезадний диаметр почечной лоханки (ПЗДПЛ) более 16 мм (с чувствительностью 99,8 % и специфичностью 89,5 %) коррелирует с необходимостью пиелопластики у ребенка [3]. Особое внимание привлекают дети с двусторонним поражением, которые, по нашим подсчетам, составляют 2,68 % среди всех детей с гидронефрозом IV степени. Хирургическое лечение данной группы пациентов в неонатальном периоде является сложной задачей для большинства детских урологов [4]. Это очень серьезная проблема для врача, осуществляющего антенатальное консультирование, и для родителей, которым важен прогноз жизни и социальной адаптации ребенка. Сложно найти грань между благоприятным и неутешительным прогнозом. К 22-й неделе гестации хирург должен сформировать мнение о течении порока, однако достаточно часто порок проявляет себя на третьем скрининге – 30–34 недели гестации. Также существуют трудности интерпретации степени поражения паренхимы при двустороннем гидронефрозе, так как все антенатальные шкалы [5] ориентируются на размер паренхимы здоровой контрлатеральной почки.

Эти дети нуждаются в особом внимании педиатра, который будет ориентироваться на антенатальное заключение специалиста по ведению ребенка после рождения. Адекватная и своевременная диагностика, выбор показаний и методов коррекции обуславливают актуальность данного исследования.

Цель исследования – проанализировать четыре клинических случая двустороннего гидронефроза IV степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отделении хирургии новорожденных и недоношенных детей ДГКБ им. Н.Ф. Филатова в период с 2012 по 2019 г. находились на обследовании и лечении четыре пациента (восемь почек) с двусторонним гидронефрозом (ГН) IV степени в возрасте от первых суток жизни до 4,5 мес., срок катмнеза семь лет. Для постановки диагноза использовалась классификация фетальных урологов (1993), в которой выделяются четыре степени данного порока [6]. Соотношение мальчиков к девочкам составило 3:1.

У всех детей предварительный диагноз был установлен антенатально во втором и подтвержден в третьем триместре беременности. По данным нашего анализа прогностическими являлись данные УЗИ в третьем триместре, которые и формировали прогноз постнатального ведения ребенка. Переднезадний диаметр (ПЗД) почечной лоханки составлял в среднем 29 мм (от 15,6 до 51 мм), толщина паренхимы – 3–5 мм (рис. 1), при этом у троих из четверых беременных отмечалось нормоводие. Это определило маршрутизацию беременных и позволило провести родоразрешение в специализированном стационаре с последующим

переводом ребенка в отделение хирургии новорожденных для оказания срочной хирургической помощи.

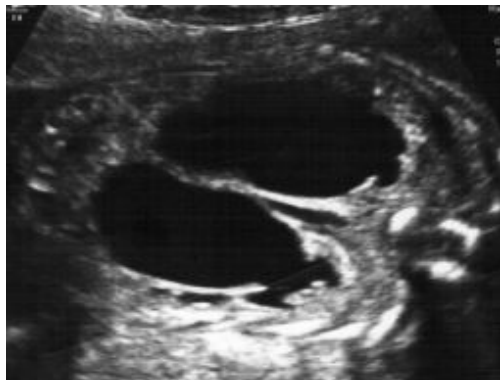


Рис. 1. УЗИ почек плода на 34-й неделе гестации в В-режиме

После стабилизации соматического состояния в качестве основного метода обследования использовалось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мочевыделительной системы (МВС) в В-режиме и энергетическом режиме с доплерографией почечных сосудов: оценивались ПЗД лоханки, толщина паренхимы по полюсам почки и в среднем сегменте, кортикомедуллярная дифференцировка (КМД), а также нарушение интратеренального кровотока с определением индексов резистентности.

Всем детям первым этапом хирургического лечения проведено предварительное отведение мочи путем наложения пункционной нефростомы (НС).

Адекватность постановки нефростомы оценивалась на УЗИ по следующим критериям: положение НС, сокращение лоханки, расправление паренхимы.

Спустя месяц проводилась оценка результатов предварительного отведения мочи по следующим критериям: УЗИ – улучшение интратеренального кровотока, расправление

паренхимы, качество и количество выделенной мочи, наличие инфекционных осложнений; данные статической нефросцинтиграфии – оценка секреторной функции почек. Также в качестве дополнительных методов исследований выполнялись: микционная цистоуретрография с целью исключения сопутствующего пузырно-мочеточникового рефлюкса и оценка ширины задней уретры у мальчиков; антеградная пиелография, для оценки уровня и протяженности обструкции; биохимический анализ мочи для определения уровня микроальбуминурии.

Итогом предварительного отведения мочи являлось выполнение реконструктивной операции по Хайнес – Андерсену – Кучеру лапароскопическим и открытым доступом.

Отдаленные результаты изучены у всех больных на основании анкетирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все дети рождались в специализированном роддоме, и в возрасте первых суток жизни были переведены в хирургический стационар для оказания срочной урологической помощи.

Общий анализ крови был в пределах возрастной нормы, в клиническом анализе мочи отмечалось снижение ее плотности. Признаков острого почечного повреждения не было отмечено, уровень мочевины в крови был в пределах от 0,5 до 5,2 ммоль/л, креатинина – 18,4 – 37 ммоль/л. При этом скорость клубочковой фильтрации составляла 51–82 мл/мин (по формуле Шварца). Диурез был в пределах от 1,3 до 3,6 мл/кг/ч.

На момент поступления по данным УЗИ ПЗД лоханки составлял $31,8 \pm 16,8$ мм (от

15 до 60 мм), толщина паренхимы $3,2 \pm 1,1$ мм (от 2 до 4,4 мм), отмечался значительно ослабленный кровоток. На момент постановки нефростомы ПЗД лоханки составлял $44,2 \pm 23,2$ мм (от 21 до 90 мм), паренхима – $1,8 \pm 1,0$ мм (от 1 до 3 мм).

Первым этапом хирургического лечения с целью адекватного дренирования собирательной системы почки и оценки ее резервных возможностей всем детям было выполнено наложение пункционной нефростомы. Выполнялось оно под общим наркозом в положении ребенка на животе на валике и под контролем УЗИ-навигации, которая позволяет контролировать продвижение стилет-катетера в полости лоханки.

Двум детям в связи с подозрением на клапан задней уретры (КЗУ) по данным цистогграфии выполнена цистоуретроскопия, в ходе которой подтвержден КЗУ, затем произведена его трансуретральная резекция. Предварительное отведение мочи производилось в среднем в течение $77,5 \pm 41,5$ сут. (от 36 до 127 дней). В этот период осуществлялись ренопротективная, мембраностабилизирующая, энерготропная терапия (левокарнитин, убидекаренон, витамины группы В, инозин). Адекватность дренирования лоханки достигнута в семи случаях. У одного ребенка при нефростомии произошло осложнение – нефростомическая трубка прошла через плевральную полость, возник затек мочи в плевральную полость, произведена пункция, нефростома была удалена, спустя 5 сут выполнена пиелопластика.

Перед реконструктивно-пластической операцией, которая выполнялась не ранее чем через месяц от наложения пункционной нефростомы, дети были дообследованы в объеме контрольного УЗИ почек с доплерографией и доплерометрией, антеградной

пиелогграфии, статической нефросцинтиграфии, биохимического анализа мочи.

Критериями оценки эффективности предварительного отведения мочи являлись: восстановление ткани почки (по данным УЗИ), восстановление функции почки (по данным радиоизотопного исследования: статического и наличие инфекционных осложнений, в послеоперационном периоде отмечалось в половине случаев).

По данным контрольного УЗИ лоханка на нефростоме сокращена во всех случаях, показатель толщины паренхимы увеличился в среднем в 4,5 раза и составил $8,3 \pm 2,3$ мм (от 6 до 11 мм).

По данным радиоизотопного исследования отмечалось наличие выраженных очаговых изменений в паренхиме почки и снижение ее функции в среднем на 34 ± 14 % (от 20 до 48 %).

Двум детям выполнен биохимический анализ мочи селективно из каждой почки с целью определения уровня микроальбуминурии, который составлял 220 ± 85 мг/сут (от 135 до 341 мг/сут).

Всем детям выполнена пиелопластика по Хайнес – Андерсену – Кучеру, двум детям открытым доступом, двум – лапароскопическим (рис. 2). С целью адекватного пассажа мочи в послеоперационном периоде использовалось наружное (пиелостома) или внутреннее (JJ-стент) дренирование. Длительность наружного дренирования составила 22 ± 4 дня (от 18 до 26 дней), внутреннего – 36 ± 1 день (от 35 до 37 дней).

У одного ребенка отмечалось рецидивирующее течение фебрильной инфекции мочевыводящих путей в отдаленном послеоперационном периоде на фоне ношения JJ-стента. После удаления стента симптомы купированы.



Рис. 2. Интраоперационная картина.
Лапароскопический доступ.
Стенозированный пиелоуретральный
сегмент. JJ-стент не проходит зону стеноза

В одном случае в отдаленном послеоперационном периоде на фоне обострения ИМВП развился гнойный блок почек с двух сторон, выполнена установка высоких мочеточниковых стентов. Спустя два месяца стенты были удалены. По результату динамического наблюдения сохранялось расширение собирательной системы левой почки,

планировалось проведение повторной реконструктивной операции, однако на фоне физиолечения и курсов энерготропной и мембраностабилизирующей терапии отмечалась положительная динамика. От оперативного лечения было принято решение воздержаться.

Отдаленные результаты лечения оценивались спустя 1–7 лет после проведения реконструктивно-пластической операции. В послеоперационном периоде все дети наблюдались в нефроурологическом центре профильными специалистами.

Оценка эффективности пиелопластики проводилась по трем критериям: восстановление уродинамики, восстановление функции почки и наличие инфекционных осложнений. Паренхима оперированной почки выросла в среднем в три раза и составила $6,8 \pm 1,3$ мм, лоханка сократилась в среднем в 3,5 раза и составила $12,8 \pm 7,8$ мм (рис. 3). Восстановление интратрениального кровотока до кортикального слоя включительно отмечено у 5 из 8 почечных единиц.

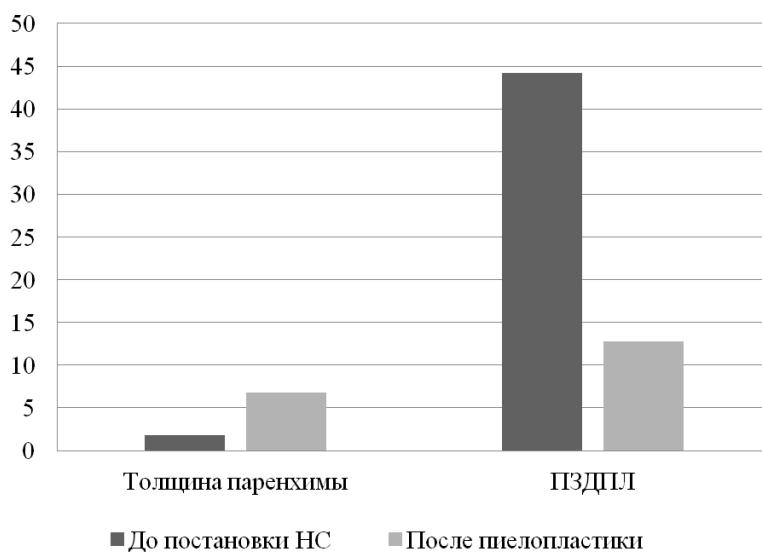


Рис. 3. Динамика прироста толщины паренхимы и сокращения
ПЗД почечной лоханки до нефростомии и в катамнезе

Согласно градации оценки тяжести очаговых изменений в паренхиме почки, максимально приближенной к классификации рефлюкс-нефропатии, через год после реконструктивной операции изменения стали умеренными (до 3 очагов склероза), и снижение функции почек отмечено на $25 \pm 10 \%$ (от 15 до 35 %).

При контрольном биохимическом анализе мочи уровень микроальбуминурии составлял $19,5 \pm 2,5$ мг/сут (от 17 до 22 мг/сут).

Обращает на себя внимание, что полного восстановления почечной функции и интраорганный кровоток не произошло.

Интраоперационно была взята биопсия почечной ткани у двух почечных единиц, и при морфологическом исследовании выявлены элементы мелкоочагового склероза, кортикальная микрокистозная дисплазия, а сужение просвета артериол и утолщение их стенки указывают на наличие ангиодисплазии, что объясняет неполное восстановление почечной функции и кровотока.

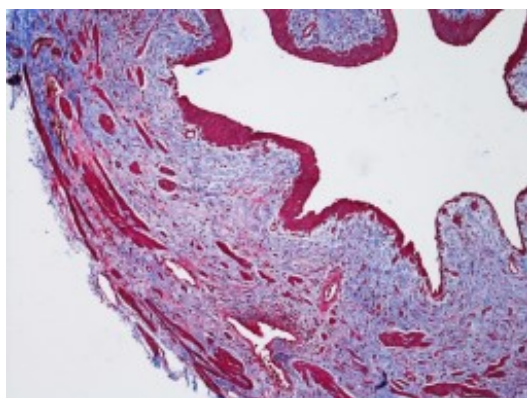


Рис. 4. Пиелоуретральный сегмент. Окраска по Массону с анилиновым синим. Увеличение $\times 10$. Гипоплазия и хаотичность миоцитов

У двух детей сокращение почечной лоханки в отдаленном послеоперационном периоде происходило в течение трех лет. Осуществлено морфологическое исследование стенки лоханки и прилоханочного отдела мочеточника у четырех почечных единиц. При окраске по Массон с анилиновым синим (рис. 4) выявлены участки абсолютной гипоплазии циркулярных и продольных мышечных слоев, соотношение коллагена к мышцам (Collagen to Muscle ratio) составило 1,35, что является неблагоприятным фактором в прогнозе послеоперационного сокращения лоханки [7] и объясняет длительность восстановления уродинамики у двух почечных единиц.

Выводы

1. В настоящий момент не существует единого протокола ведения больных с гидронефрозом IV степени в раннем возрасте, особенно при двустороннем поражении. Это обусловлено отсутствием очевидной связи между функцией почки и степенью гидронефротической трансформации, а также ограниченным спектром доступных методов исследования для детей данной возрастной группы. Нет четких рекомендаций относительно метода и сроков выполнения оперативного лечения при данной патологии.

2. В данной короткой публикации мы попытались в очередной раз высказать суждение о том, что, несмотря на тяжелый прогноз заболевания (иногда фатальный), у детского хирурга существует возможность оказания адекватной помощи ребенку с двусторонним гидронефрозом IV степени и, казалось бы, критическим падением функции почек. Этапное щадящее восста-

новление уродинамики в комплексе с ранней ренопротективной терапией могут быть неплохой перспективой для дальнейшего нормального развития ребенка.

3. На наш взгляд, стартовым методом оказания срочной хирургической помощи детям раннего возраста с гидронефрозом IV степени является предварительное отведение мочи, которое позволяет определить функциональный резерв почечной паренхимы, отсрочить реконструктивное оперативное вмешательство, тем самым дать время восстановлению почечной функции и избежать органонусяющей операции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бекназаров Ж.Б., Агзамходжаев С.Т., Абдуллаев З.Б., Сангинов Ш.А. Результаты хирургической коррекции врожденного гидронефроза у детей раннего возраста. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2018; 8 (1): 31–35.

2. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. Неонатология: новости, мнения, обучение 2018; 6 (2): 78–86.

3. Сизонов В.В. Диагностика обструкции пиелoureтрального сегмента у детей. Вестник урологии 2016; 4: 56–120.

4. Yuliaa A., Winyarda P. Management of antenatally detected kidney malformations. Early Human Development 2018; 126: 38–46.

5. Onen A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis

and optimal treatment guidelines in neonates with primary UPJ-type hydronephrosis. J Pediatr Urol 2007; 3 (3): 200–205.

6. Braga L, McGrath M., Farrokhyar F., Jegatheeswaran K., Lorenzo A. Associations of Initial Society for Fetal Urology Grades and Urinary Tract Dilatation Risk Groups with Clinical Outcomes in Patients with Isolated Prenatal. The journal of urology 2017; 197: 831–837.

7. Babu R., Vittalraj P., Sundaram S., Manjusha M.P., Ramanan V., Sai V. Comparison of different pathological markers in predicting pyeloplasty outcomes in children. Journal of Pediatric Surgery 2019; 55 (8): 1–5.

REFERENCES

1. Beknazarov Dj.B., Agzamkhodjaev S.D., Abdullaev Z.B., Sanginov S.A. Results of congenital hydronephrosis surgical correction in infants. Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care 2018; 8 (1): 31–35 (in Russian).

2. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Yu.L., Pekareva N.A. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: an analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. Neonatology: News, Opinions, Training 2018; 6 (2): 78–86 (in Russian).

3. Sizonov V.V. Diagnostics segment pyeloureteral obstruction in children. Urology herald 2016; 4: 56–120 (in Russian).

4. Yuliaa A., Winyarda P. Management of antenatally detected kidney malformations. Early Human Development 2018; 126: 38–46.

5. Onen A. An alternative grading system to refine the criteria for severity of hydronephrosis and optimal treatment guidelines in neonates with

primary UPJ-type hydronephrosis. *J Pediatr Urol* 2007; 3 (3): 200–205.

6. Braga L, McGrath M, Farrokhyar F, Jegatheeswaran K, Lorenzo A. Associations of Initial Society for Fetal Urology Grades and Urinary Tract Dilatation Risk Groups with Clinical Outcomes in Patients with Isolated Prenatal. *The journal of urology* 2017; 197: 831–837.

7. Babu R, Vittalraj P, Sundaram S, Manjusha M.P., Ramanan V, Sai V. Comparison of different pathological markers in predicting

pyeloplasty outcomes in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2019; 55 (8): 1–5.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 01.04.2021

УДК 616.98:578.828.HIV]-06:616.831-002-036.1]-036.88

DOI: 10.17816/pmj384159-166

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.В. Каракулова, Н.Е. Сексяев, Д.Ю. Соснин*

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

FEATURES OF DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN HIV-INFECTED PATIENTS AT TERMINAL STAGE OF DISEASE: CLINICAL CASE

Yu.V. Karakulova, N.E. Seksyayev, D.Yu. Sosnin*

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Представлено описание случая поражения центральной нервной системы грибами рода *Cryptococcus* у ВИЧ-инфицированного пациента. Охарактеризованы особенности клинических проявлений и лабораторной диагностики. Особое внимание уделено расхождению между резко измененным внешним видом ликвора, полученного при люмбальной пункции, и клинической картиной заболевания, а также данными лабораторного анализа цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова. СПИД, ВИЧ, менингоэнцефалит, криптококкоз, *Cryptococcus spp.*

The authors of the article describe a case of the damage to the central nervous system by fungi of the genus *Cryptococcus* in a HIV-infected patient. The features of clinical manifestations and laboratory diagnostics are characterized. Special attention is paid to the discrepancy between the sharply changed appearance of the cerebrospinal fluid obtained during lumbar puncture and the clinical picture of the disease as well as the data of laboratory analysis of cerebrospinal fluid.

Keywords. AIDS, HIV, meningoencephalitis, cryptococcosis, *Cryptococcus spp.*

© Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Соснин Д.Ю., 2021

тел. +7 (342) 230 22 37; +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Каракулова Ю.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и медицинской генетики; Сексяев Н.Е. – аспирант кафедры неврологии и медицинской генетики; Соснин Д.Ю. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики].

© Karakulova Yu.V., Seksyayev N.E., Sosnin D.Yu., 2021

tel. +7 (342) 230 22 37; +7 902 800 33 23

e-mail: sosnin_dm@mail.ru

[Karakulova Yu.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology and Medical Genetics; Seksyayev N.E. – postgraduate student, Department of Neurology and Medical Genetics; Sosnin D.Yu. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics].

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые определенные успехи в деле профилактики и лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), на сегодняшний день наблюдается рост числа пациентов с терминальной стадией заболевания – синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [1, 2]. Учитывая, что ВИЧ обладает способностью поражать не только лимфоидную ткань, но также и нервную ткань, у пациентов со СПИД часто наблюдается различная неврологическая симптоматика с том числе с клиническими проявления поражения центральной нервной системы (ЦНС) [3–6]. Терминальные стадии заболевания, на которых формируется СПИД, характеризуются изменением реакции микроорганизма на возбудителей, реактивацией ряда патогенов, которые не представляют серьезной опасности для пациентов с нормальным состоянием иммунитета. Представляет определённый интерес клинико-лабораторный анализ проявлений воспалительных поражений ЦНС у таких пациентов, в частности воспалительных заболеваний, обусловленных оппортунистической микрофлорой, и знакомство широкого круга специалистов с их клинико-лабораторными проявлениями

Одним из частых этиологических факторов, вызывающих поражение центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИД, являются грибки рода *Cryptococcus* [7–9]. Род *Cryptococcus* насчитывает около 50 видов, но для человека наибольшую актуальность представляют два вида возбудителей: *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii* [10, 11]. Заболевания, вызванные данными возбудителями, характеризуются поражением центральной нервной

системы (ЦНС), лёгких, кожи и слизистых оболочек [12]. Заболевания чаще регистрируются у мужчин. В природе возбудитель – *Cryptococcus neoformans* – выделяется из птичьего помета и гнезд, в основном у голубей. Случаи, вызванные *Cryptococcus gattii*, связаны с контактами с древесиной, деревьями, особенно эвкалиптом, и, в отличие от *C. neoformans*, не связаны с птицами.

Случаи криптококкоза у человека регистрируются преимущественно у пациентов с резко ослабленным иммунитетом (например у онкобольных, получавших химиотерапию, или у пациентов, принимавших иммунодепрессанты, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов) [6, 8, 12]. Дополнительными отягощающими факторами, способствующим развитию заболевания, являются сопутствующие заболевания легких, возраст старше 50 лет, а также табакокурение [12, 13].

Возбудитель заболевания попадает в организм человека аэрогенным путем, при вдыхании пыли, содержащей грибки, и, соответственно, поражает, как правило, легкие. Однако у подавляющего числа инфицированных наблюдаются малосимптомные, самолимитирующиеся первичные поражения легких. При нормальном иммунитете изолированные поражения легких обычно самостоятельно купируются, без дальнейшей диссеминации возбудителя и даже без проведения специфической противогрибковой терапии [8, 14].

Однако у некоторых людей, особенно с выраженным иммунодефицитом, после попадания в дыхательные пути *Cryptococcus spp.* способен распространяться преимущественно гематогенным путем, поражая головной мозг и мягкие мозговые оболочки. Данный процесс проявляется микроскопи-

ческими полифокальными внутричерепными поражениями. Возможно формирование менингеальных гранул и больших очаговых поражений головного мозга, преимущественно в области базальных ганглиев и полушарий мозжечка [15, 16]. В отличие от поражения дыхательных путей, криптококкоз ЦНС является крайне опасным заболеванием, требующим проведения активной терапии [7, 14, 17].

Хотя классическим методом диагностики криптококкоза является бактериологический метод, но на практике первым исследованием, выполняющимся в клиничко-диагностических лабораториях (КДЛ), которое может помочь в правильной диагностике данного поражения, является исследование ликвора, при котором можно при бактериоскопии обнаружить возбудитель [9, 11, 18, 19]. В последние годы в связи с ростом числа пациентов, находящихся в 4-й стадии ВИЧ-инфекции, так называемой «стадии вторичных заболеваний», а также в 5-й – «терминальной стадии», отмечается увеличение случаев криптококкового менингита [15, 17]. В таких случаях стандартным исследованием является выполнение анализа ликвора.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент В., 45 лет. Диагноз ВИЧ-инфекции впервые был установлен в возрасте 39 лет. Из анамнеза известно, что пациент является наркопотребителем и болен хроническим гепатитом С. Антиретровирусную терапию принимал нерегулярно.

При госпитализации: состояние средней тяжести, обусловленное истощением пациента, субфебрильная лихорадка ($+37,6^{\circ}\text{C}$).

При оценке неврологического статуса отмечается наличие менингеального синдрома в виде ригидности мышц тыла шеи (до 2 см, положительный симптом Кернига – 160°). Пациент ажитирован, вербальный контакт ограничен, активно жалуется на головную боль распирающего характера. Из очаговой симптоматики отмечается легкий птоз ($D > S$), нистагм.

Со слов родственников, головная боль больного беспокоит в течение последнего месяца и до момента госпитализации. В начале боли были малозаметными, непостоянными. В последнее время интенсивность болевого синдрома увеличилась, боли стали практически постоянными, распирающего характера, без определенной локализации.

С диагностической целью выполнена люмбальная пункция, при которой зафиксировано повышенное давление в ликворных путях (ликвор отделялся частыми каплями) и изменение его внешнего вида (ликвор при внешней оценке был мутным). Такая картина является характерной для гнойного поражения ЦНС.

Результаты анализа ликвора: внешний вид и цвет ликвора до центрифугирования мутноватый белесоватый (оценка интенсивности мутности по системе крестов составила +++), после центрифугирования надосадочная жидкость бесцветная и прозрачная.

При химическом анализе ликвора обнаружена умеренная гиперпротеинария: общий белок – 1,14 г/л (при норме не более 0,52 г/л), и гипогликархия: глюкоза ликвора 1,86 ммоль/л (при норме от 2,22 до 4,44 ммоль/л).

Таким образом, и результаты химического анализа цереброспинальной жидкости

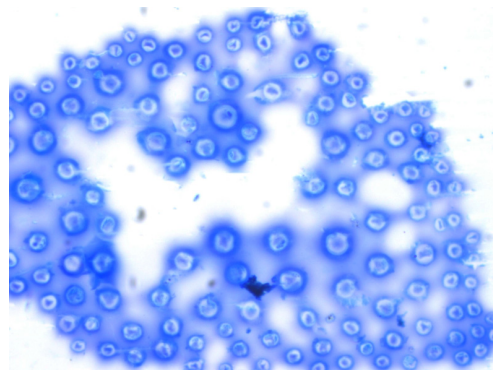
выявили изменения, характерные для гнойно-воспалительного поражения ЦНС. Следует отметить, что при гнойных менингитах ликвор характеризуется также повышенной мутностью, но при этом изменения химического состава выражены в большей степени [20].

В таких случаях при микроскопическом исследовании ЦСЖ закономерно ожидаются высокие цифровые значения нейтрофильного плеоцитоза, в десятки и сотни раз превышающие показатели нормы.

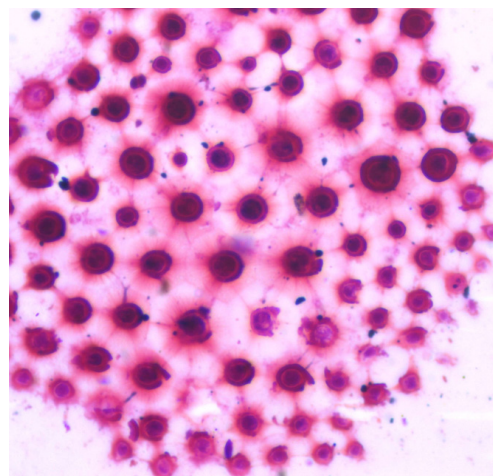
Однако в описываемом случае плеоцитоз был увеличен незначительно, превысив верхнюю границу нормы в 13,33 раза, и составил 240/3 мкл при подсчете в камере Фукса – Розенталя. При дифференциации лейкоцитов 152 (63 %) из них были представлены мононуклеарами, а 88 (37 %) – полинуклеарами. Таким образом, несмотря на резко измененный внешний вид ликвора, результаты его химико-микроскопического анализа свидетельствовали о достаточно слабой выраженности воспалительной реакции со стороны организма пациента [21].

При исследовании ликвора в камере Фукса – Розенталя наряду с лейкоцитами в большом количестве обнаружены образования округлой формы, диаметр большей части которых колебался около 4 мкм (почти в 1,5 раза меньше, чем эритроцит). Детали строения данных элементов не визуализировались в нативном препарате, сами элементы имели склонность к агрегации.

В окрашенных препаратах обнаружены колонии грибов, морфологически идентичных *Cryptococcus spp.* Диагноз был подтвержден реакцией обнаружения антигена возбудителя в ликворе, которая рекомендуется как экспресс-тест для верификации диагноза (рисунок).



а



б

Рис. Препарат осадка ликвора больного В:
а – окраска метиленовым синим;
б – по Романовскому – Гимзе; ув. $\times 1000$,
фото получено с помощью системы
Vision Cyto «West-Medica», Австрия

Следует подчеркнуть, что обнаружение грибов в ликворе является высокоэффективным диагностическим тестом [18–20]. При этом указывается, что обнаружение почкующихся клеток грибка, окруженных капсулой, позволяет с высокой степенью достоверности правильно диагностировать криптококковое поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Однако в литературе говорится, что формирование капсулы зависит от штамма возбудителя, и в ря-

де клинических наблюдений указывается на истончение (уменьшение) площади капсулы и даже ее практически полное отсутствие при исследовании препаратов спинномозговой жидкости больных [21, 22]. Следует учитывать, что использование туши (индийских чернил – Indian Ink), используемых для обнаружения при микроскопии капсулы возбудителя, не получило широкого распространения в практике КДЛ в Российской Федерации. Поэтому в отчетах КДЛ по результатам исследования ликвора могут отсутствовать четкие указания на наличие капсул у грибов. Также врачи-неврологи могут столкнуться с проблемой недостаточного знания сотрудниками КДЛ морфологических особенностей *Cryptococcus spp.* в ликворе. В этом случае сотрудники КДЛ в своих отчетах по результатам исследования могут ограничиться описанием внешнего вида обнаруженных объектов, иногда неправильно интерпретируя их как лейкоциты. В этом случае врачи-невропатологи для правильной диагностики заболевания должны учитывать особенности анамнеза заболевания и его клинических проявлений.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует возможность расхождения между внешним видом ликвора, который при осмотре характеризуется значительной мутностью и клиническими симптомами заболевания, а также результатами лабораторного анализа цереброспинальной жидкости, которые характеризуются умеренными признаками воспалительных изменений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кузлин А.А., Цветков А.И., Епанешникова Д.С., Коробков И.В. ВИЧ/СПИД как угроза демографической безопасности региона. Уровень жизни регионов России 2019; 4 (214): 106–116.
2. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Розенталь В.В., Огуцова С.В., Степанова Е.В., Мельникова Т.Н., Курганова Т.Ю., Азовцева О.В., Симакина О.Е., Тотолян А.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2019; 11 (2): 7–26.
3. Díaz Y.M.S., Orlando-Narváez S.A., Ballester-Arnal R. Risk behaviors for HIV infection. A review of emerging trends. Cien Saude Colet 2019; 24 (4): 1417–1426.
4. Nath A., Clements J.E. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause. AIDS 2011; 25 (5): 577–580.
5. McArthur J.C., Brew B.J. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? AIDS 2010; 24 (9): 1367–1370.
6. Евзельман М.А., Снимищикова И.А., Королева Л.Я., Камчатнов П.Р. Неврологические осложнения ВИЧ-инфекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015; 115 (3): 89–93.
7. Артемьева М.С., Юровская И.И., Гаврик А.Н., Лукашенко А.А., Данилин И.Е. Церебральный криптококкоз с картиной тревожно-депрессивного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 118 (4): 90–93.
8. Волкова О.Е., Венгеров Ю.Я., Сафонова А.П., Свистунова Т.С., Тишкевич О.А. Клинико-патогенетические особенности криптококкового менингоэнцефалита у больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни 2014; 19 (4): 25–29.
9. Зайцева В.Н., Рогачева Т.А., Аниско Л.А., Соловей Н.В. Грибковые (криптококковые) поражения центральной нервной системы

у ВИЧ-позитивных пациентов: методы ранней диагностики и определения чувствительности к противогрибковым препаратам. Лабораторная диагностика. Восточная Европа 2019; 8 (4): 490–497.

10. Климко Н.Н. Микозы центральной нервной системы. СПб. 2011.

11. Константинова А.М., Цинзерлинг В.А., Михайлов В.И. Криптококкоз: значение морфологического изучения возбудителя. Уральский медицинский журнал 2011, 1 (79): 38–41.

12. Чарушина И.П. Оппортунистические инвазивные микозы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пермский медицинский журнал 2015, 32 (1): 71–77.

13. Беляков Н.А., Медведев С.В., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Дементьева Н.Е., Шеломов С.А. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции. Вестник Российской академии медицинских наук 2012; 67 (9): 4–12.

14. Bowen L.N., Smith B., Reich D., Quezada M., Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Neurol 2016; 12 (11): 662–674.

15. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Катанидзе М.Р., Шмидт Т.Е., Левченко А.Г., Шаикова Е.В., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А. Криптококковый менингоэнцефалит. Неврологический журнал 2003; 8 (4): 42.

16. Labiri S., Manjunath N., Bhat M., Hagen F., Babubali V.H., Palaniappan M., Maji S., Chandrashekar N. Clinical insights and epidemiology of central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans/gattii* species complexes: A prospective study from South India. Med Mycol 2020; 58 (5): 600–608.

17. Лесовой В.С., Липницкий А.В. Микозы центральной нервной системы (обзор).

Проблемы медицинской микологии 2008; 10 (1): 3–6.

18. Бугров А.В., Долгов В.В., Казаков С.П и др. Клиническая лабораторная диагностика: учебник в 2 т. – М.: ООО «Лабдиаг» 2017; 464.

19. Каракулова Ю.В., Сексяев Н.Е., Кубарев О.Г., Соснин Д.Ю. Проблемы лабораторной диагностики криптококкового менингоэнцефалита. Справочник заведующего КДЛ 2020; 9: 63–71.

20. Цветанова Е.М. Ликворология. Киев: Здоров'я 1986; 374.

21. Frases S., Pontes B., Nimrichter L., Viana N.B., Rodrigues M.L., Casadevall A. Capsule of *Cryptococcus neoformans* grows by enlargement of polysaccharide molecules. Natl Acad Sci U S A 2009; 106 (4): 1228–1233.

22. Robertson E.J., Najjuka G., Rolfes M.A., Akampurira A., Jain N., Anantharanjit J., Von Hohenberg M., Tassieri M., Carlsson A., Meya D.B., Harrison T.S., Fries B.C., Boulware D.R., Bicanic T. *Cryptococcus neoformans* ex vivo capsule size is associated with intracranial pressure and host immune response in HIV-associated cryptococcal meningitis. J Infect Dis 2014; 209 (1): 74–82.

REFERENCES

1. Kuklin A.A., Tsvetkov A.I., Epaneshnikova D.S., Korobkov I.V. HIV/AIDS as a Threat to the Demographic Security of the Region. *Uroven' zhizni regionov Rossii* 2019; 4 (214): 106–116 (in Russian)

2. Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Rozental' V.V., Ogurtsova S.V., Stepanova E.V., Mel'nikova T.N., Kurganova T.Yu., Azovtseva O.V., Simakina O.E., Totolyan A.A. Epidemiology of HIV infection. Place of monitoring, scientific and sentinel observations, modeling and fore-

casting of the situation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2019; 11 (2): 7–26 (in Russian).

3. Diaz Y.M.S., Orlando-Narváez S.A., Ballester-Arnal R. Risk behaviors for HIV infection. A review of emerging trends. *Cien Saude Colet* 2019; 24 (4): 1417–1426.

4. Nath A., Clements J.E. Eradication of HIV from the brain: reasons for pause. *AIDS* 2011; 25 (5): 577–580.

5. McArthur J.C., Brew B.J. HIV-associated neurocognitive disorders: is there a hidden epidemic? *AIDS* 2010; 24 (9): 1367–1370.

6. Evzel'man M.A., Snimshchikova I.A., Koroleva L.Ya., Kamchatnov P.R. Neurological complications of HIV infection. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2015; 115 (3): 89–93 (in Russian).

7. Artem'eva M.S., Jurovskaja I.I., Gavrik A.N., Lukasenko A.A., Danilin I.E. Cerebral cryptococcosis with a picture of anxiety-depressive disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2018; 118 (4): 90–93 (in Russian).

8. Volkova O.E., Vengerov Ju.Ja., Safonova A.P., Svistunova T.S., Tishkevich O.A. Clinical and pathogenetic features of cryptococcal meningoencephalitis in patients with HIV infection. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* 2014; 19 (4): 25–29 (in Russian).

9. Zajceva V.N., Rogacheva T.A., Anisko L.A., Solovej N.V. Fungal (cryptococcal) lesions of the central nervous system in HIV-positive patients: methods of early diagnosis and determination of sensitivity to antifungal drugs. *Laboratornaja diagnostika. Vostochnaja Evropa* 2019; 8 (4): 490–497 (in Russian).

10. Klimko N.N. Mycoses of the central nervous system. Saint Petersburg 2011 (in Russian).

11. Konstantinova A.M., Cinzerling V.A., Mibajlov V.I. Cryptococcosis: the significance of the morphological study of the pathogen. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2011; 1 (79): 38–41 (in Russian).

12. Charushina I.P. Opportunistic invasive mycoses in HIV-infected patients. *Permskij medicinskij zhurnal* 2015; 32 (1): 71–77 (in Russian).

13. Belyakov N.A., Medvedev S.V., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Dement'eva N.E., Shelomov S.A. Mechanisms of brain damage in HIV infection. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk* 2012; 67 (9): 4–12 (in Russian).

14. Bowen L.N., Smith B., Reich D., Quezada M., Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2016; 12 (11): 662–674.

15. Jabno N.N., Damulin I.V., Kapianidze M.R., Shmidt T.E., Levchenko A.G., Shashkova E.V., Parbomenko Ju.G., Tishkevich O.A. Cryptococcal meningoencephalitis. *Neurologicheskij zhurnal* 2003; 8 (4): 42.

16. Labiri S., Manjunath N., Bhat M., Hagen F., Babubali V.H., Palaniappan M., Maji S., Chandrashekar N. Clinical insights and epidemiology of central nervous system infection due to *Cryptococcus neoformans/gattii* species complexes: A prospective study from South India. *Med Mycol* 2020; 58 (5): 600–608.

17. Lesovoj V.S., Lipnickij A.V. Mycoses of the central nervous system (review). *Medicinskij mikologii* 2008; 10 (1): 3–6 (in Russian).

18. Bugrov A.V., Dolgov V.V., Kazakov S.P. et al. Clinical laboratory diagnostics. Textbook in two volumes. Moscow: Labdiag 2017; 464 (in Russian).

19. Karakulova Yu.V., Seksjaev N.E., Kubarev O.G., Sosnin D.Yu. Problems of laboratory diagnostics of cryptococcal meningoencephalitis. *Spravochnik zavedujushhego KDL* 2020; 9: 63–71 (in Russian).
20. Cvetanova E.M. Liquorology. Kiev: Zdov'ja 1986; 374 (in Russian).
21. Frases S., Pontes B., Nimrichter L., Viana N.B., Rodrigues M.L., Casadevall A. Capsule of *Cryptococcus neoformans* grows by enlargement of polysaccharide molecules. *Natl Acad Sci U S A* 2009; 106 (4): 1228–1233.
22. Robertson E.J., Najjuka G., Rolfes M.A., Akampurira A., Jain N., Anantharanjit J., Von Hobenberg M., Tassieri M., Carlsson A., Meza D.B., Harrison T.S., Fries B.C., Boulware D.R., Bicanic T. *Cryptococcus neoformans* ex vivo capsule size is associated with intracranial pressure and host immune response in HIV-associated cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2014; 209 (1): 74–82.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 15.08.2021

ЮБИЛЕИ

УДК 616.5-083.4

DOI: 10.17816/pmj384167-170

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ПРОФЕССОРА БОРИСА МАРКОВИЧА ДАЦКОВСКОГО

**В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник*, Т.Г. Седова, И.Д. Кузнецов,
Е.В. Плотникова, А.А. Жукова**

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

PROFESSOR BORIS MARKOVICH DATSKOVSKY: HUNDREDTH ANNIVERSARY OF BIRTH

V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik*, T.G. Sedova, I.D. Kuznetsov, E.V. Plotnikova, A.A. Zhukova
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Статья посвящена заведующему кафедрой дерматовенерологии с 1988 по 1995 г., доктору медицинских наук, профессору Борису Марковичу Дацковскому, у которого в этом году отмечается 100-летний юбилей со дня рождения. Приведены основные этапы его биографии, описаны направления научной деятельности, организационная, общественная и лечебная работа. Борис Маркович Дацковский был незаурядной личностью, блестящим преподавателем и лектором, талантливым ученым, высококвалифицированным врачом-дерматовенерологом и организатором здравоохранения.

Ключевые слова. Профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, главный научный консультант, председатель Пермского отделения Всероссийского научного общества дерматовенерологов.

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Седова Т.Г., Кузнецов И.Д., Плотникова Е.В., Жукова А.А., 2021

тел. + 7(342) 226 18 94, +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии; Коберник М.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Седова Т.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Кузнецов И.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Плотникова Е.В. – ассистент кафедры дерматовенерологии; Жукова А.А. – ассистент кафедры дерматовенерологии].

© Elkin V.D, Kobernik M.Yu., Sedova T.G., Kuznetsov I.D., Plotnikova E.V., Zhukova A.A., 2021

tel. + 7(342) 226 18 94, +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Dermatovenereology; Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenereology; Sedova T.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenereology; Kuznetsov I.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenereology; Plotnikova E.V. – Assistant, Department of Dermatovenereology; Zhukova A.A. – Assistant, Department of Dermatovenereology].

The article is dedicated to the Head of the Department of Dermatovenereology from 1988 to 1995, MD, PhD, Professor Boris Markovich Datskovsky. This year we celebrate the hundredth anniversary of his birth. The main stages of his biography are presented, directions of his scientific, organizational, social and medical activity are described. Boris Markovich Datskovsky was an outstanding person, excellent teacher and lecturer, talented scientist, highly qualified dermatovenerologist and manager of public healthcare.

Keywords. Professor, Head of Department of Dermatovenereology, chief scientific consultant, Chairman of All-Russian Scientific Society of Dermatovenerologists.

Борис Маркович Дацковский родился 3 мая 1921 г. в городе Черкассы. В 1939 г. он с отличием окончил полную среднюю школу и в том же году поступил в I Киевский медицинский институт, где проучился два года. В 1941 г. в связи с началом Великой Отечественной войны Борис Маркович был эвакуирован в город Молотов (Пермь), где продолжил образование в Стоматологическом институте, который с отличием окончил в 1944 г. Тогда же был он принят в ординатуру на кафедру хирургической стоматологии, однако через семь месяцев решением ученого совета был переведен на кафедру нормальной анатомии на должность исполняющего обязанности ассистента, где трудился до сентября 1945 г.

С сентября 1945 г. Б.М. Дацковский начал работать врачом-ординатором кожного отделения Пермской областной клинической больницы, затем в 1951 г. во вновь организованном областном кожно-венерологическом диспансере получил назначение заместителем главного врача по лечебной и организационно-методической работе, а с 1955 по 1960 г. был главным врачом данного диспансера. Тогда же, в 1955 г., Борис Маркович защитил кандидатскую диссертацию «Материалы к вопросу о превентивном лечении при сифилисе».

С 1957 г. его деятельность связана с Пермским медицинским институтом, куда он был принят ассистентом кафедры кож-

ных и венерических болезней. В ноябре 1966 г. Борис Маркович был избран на должность доцента, а в январе 1968 г. утвержден ВАК в этом ученом звании. В марте 1968 г. Б.М. Дацковский защитил диссертацию «Влияние физических упражнений на вегетативные функции кожи и его механизм» на степень доктора медицинских наук, после чего в 1970 г. получил звание профессора (рис. 1). С 1988 по 1995 г. Борис Маркович Дацковский заведовал кафедрой кожных и венерических болезней Пермского медицинского института (рис. 2).



*Рис. 1. Профессор
Борис Маркович Дацковский*

Борис Маркович Дацковский вел активную научную работу: он является автором более 200 научных работ, в том числе семи монографий и ряда методических рекомендаций.



*Рис. 2. Коллектив кафедры дерматовенерологии
Пермского медицинского института (конец 1980-х гг.)*

Его основными научными направлениями являлись: сифилидология, физиология кожи, аллергодерматозы, профессиональная дерматология, туберкулез кожи, микроспория, применение димексида в дерматологической практике, вопросы лечебной физкультуры, курортного лечения и фитотерапии дерматозов, косметология.

Профессор Б.М. Дацковский принимал участие в исследованиях по республиканской целевой программе «Сифилис». Его научные труды имели большое теоретическое и практическое значение, поскольку обосновали применение лечебной физкультуры как эффективного патогенетического метода терапии дерматозов. Фундаментальное учебное пособие Б.М. Дацковского «Растения и косметика» востребовано среди врачей-дерматовенерологов и косметологов и в наши дни. Борис Маркович активно вовлекал в научную деятельность молодых врачей: под его руководством было выполнено большое

число работ, опубликованных в печати, и защищено пять кандидатских диссертаций.

В течение многих лет профессор Б.М. Дацковский возглавлял студенческое научное общество Пермского медицинского института. Он создал школу молодого преподавателя ПМИ и руководил ею. Борис Маркович являлся членом Совета лечебного факультета Пермского медицинского института и в свое время принимал участие в подготовке к Всероссийскому совещанию ректоров и проректоров медицинских вузов, проходившему в Перми.

Профессор Б.М. Дацковский уделял много внимания практическому здравоохранению. Благодаря ему в практику лечебной и диагностической работы был внедрен ряд новых методик. Б.М. Дацковский участвовал в декаднике по туберкулезу кожи в Москве. С 1970 г. он успешно возглавлял работу по борьбе с венерическими заболеваниями в Пермской области. Борис Марко-

вич являлся членом научной проблемной комиссии «Научные основы профилактики, диагностики и лечения важнейших инфекционных заболеваний, в том числе вирусных и природно-очаговых». Он был главным научным консультантом Пермского облздравотдела и членом координационного отдела при облздравотделе и межведомственной комиссии облисполкома. Являясь лектором областного общества «Знание», профессор Б.М. Дацковский проводил активную просветительскую работу среди населения с выездом в города Пермской области: Березники, Соликамск, Кизел, Чайковский, Губаху, Кунгур, Лысьву.

Борис Маркович Дацковский был сначала заместителем, а потом и председателем Пермского отделения Всероссийского научного общества дерматовенерологов. Он избирался членом правления Всероссийского научного общества дерматовенерологов, не-

однократно являлся делегатом российских и всесоюзных съездов дерматовенерологов, в 1970-х гг. был участником ВДНХ.

За время трудовой деятельности Борис Маркович Дацковский проявил себя высококвалифицированным врачом-дерматовенерологом, блестящим преподавателем и лектором, талантливым ученым, опытным и эффективным организатором здравоохранения. Он удостоивался звания «Ударник коммунистического труда» и был отмечен благодарностями ректора института и министра здравоохранения РСФСР.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 30.05.2021

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2021. Т. XXXVIII. № 4

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 31.08.2021. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 18,0. Тираж 499 экз. Заказ № 182/2021.
Свободная цена.

Отпечатано в типографии издательства
Пермского национального исследовательского
политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33.