ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

1' 2022
том 39

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136–1449

ТОМ 39

1'2022

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-корр. РАН

Заместитель главного редактора –
О.В. Хлынова, профессор, член-корр. 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 и РАМН
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. Вокуль 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)
Ф. Д'Айелло, профессор (Неаполь, Италия)
С. А. Дворянский, профессор (Киров)
К. Жигалов, д-р медицины (Эссен, Германия)
С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)
Н. В. Зайцева, академик РАМН (Пермь)
М. Ф. Заривчацкий, профессор (Пермь)
Ф. Ионна, профессор (Неаполь, Италия)
Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)
С.М. Карпов, профессор (Ставрополь)
Ж.Д. Кобалава, профессор (Москва)
Н.А. Козиолова, профессор (Пермь)
В. К. Леонтьев, академик РАМН (Москва)
С.А. Лихачев, профессор (Минск, республика Беларусь)
Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)
Ю. Л. Мизерницкий, профессор (Москва)
В.Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)
А.А. Олина, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)
Н. А. Пулина, профессор (Пермь)
В.Е. Радзинский, член-корреспондент 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)
О.В. Хлынова, член-корреспондент РАН (Пермь)
Т.П. Шевлюкова, профессор (Тюмень)
Д. Шнайдер, профессор (Дортмунд, Германия)

Perm Medical Journal

ISSN 0136–1449

VOLUME 39

1'2022

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, RSCI, VAK, 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. Tuev, Professor
V.A. Chereshnev, Academician of RAS and RAMS
V.A. Cherkasov, Professor

EDITORIAL COUNCIL:
N.B. Astashina, Professor (Perm)
L.A. Balykova, Corresponding Member of RAS (Republic of Mordovia)
K.A. Berdyugin, MD, PhD (Yekaterinburg)
I.V. Bukhtiyarov, Corresponding Member of RAS (Moscow)
A. Bianchi, Professor (Naples, Italy)
T.V. Vavilova, Professor (Saint-Petersburg)
A. Weymann, Associate Professor (Essen, Germany)
C. 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 (Saint-Petersburg)
F.D' Ajello, Professor (Naples, Italy)
S.A. Dvoryansky, Professor (Kirov)
K. Zhigalov, MD, PhD (Essen, Germany)
S.E. Zholudev, Professor (Yekaterinburg)
N.V. Zaitseva, Academician of RAMS (Perm)
M.F. Zarivchatsky, Professor (Perm)
F. Ionna, Professor (Naples, Italy)
Yu. Karakulova, Professor (Perm)
S.M. Karpov, Professor (Stavropol)
Zh.D Kobalava, Professor (Moscow)
N.A. Koziolova, Professor (Perm)
V.K. Leontiev, Academician of RAMS (Moscow)
S.A. Likhachev, Professor, (Minsk, Republic of Belarus)
N.N. Malyutina, Professor (Perm)
Yu.L. Mizernitsky, Professor (Moscow)
V.Yu. Mishlanov, Corresponding Member of RAS (Perm)
A.A. Olina, MD, PhD (Saint-Petersburg)
N.A. Pulina, Professor (Perm)
V.E. Radzinsky, Corresponding Member of RAS (Moscow)
E.N. Smirnova, Professor (Perm)
D.Yu. Sosnin, Professor (Perm)
L.M. Fatkhutdinova, Professor (Kazan)
I.V. Feldblyum, Professor (Perm)
E.G. Furman, Corresponding Member of RAS (Perm)
O.V. Khlynova, Corresponding Member of RAS (Perm)
T.P. Shevlyukova, Professor (Tyumen)
D. Schneider, Professor (Dortmund, Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, Т.Г. Седова, Е.Н. Бородина, А.А. Андрусенко
ХАРАКТЕР И ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ **5**

А.А. Дектярев, Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА **11**

И.С. Аккуратова-Максимова, О.М. Манякина, О.В. Школина
КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ **21**

К.С. Коротаева, Е.Г. Фурман, О.Н. Сумливая
ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ У ДЕТЕЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 **27**

Н.И. Храмцова, С.А. Плаксин, Ю.Ю. Заякин, А.С. Глушенков, М.В. Фадеева, А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев
СИНДРОМ ДИСМОРФОФОБИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ **35**

Е.В. Лошкова, Ю.Б. Пономаренко, Е.И. Кондратьева, В.В. Лебедев, Е.И. Клещенко
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ **47**

ORIGINAL STUDIES

V.D. Elkin, M. Yu. Kobernik, T.G. Sedova, E.N. Borodina, A.A. Andrusenko
PATTERN AND FEATURES OF MENTAL CHANGES IN DERMATOLOGICAL AND GASTROENTEROLOGICAL PATIENTS **5**

A.A. Dektyarev, E.V. Kudryavtseva, V.V. Kovalev
PATHOGENETIC ASSOCIATIONS OF INDICATORS OF PRENATAL SCREENING OF THE FIRSR TRIMESTER OF PREGNANCY WITH FETAL GROWTH RETARDATION **11**

I.S. Akkuratova-Maksimova, O.M. Manyakina, O.V. Shkolina
CELLULAR COMPOSITION OF GASTRIC GLANDS IN CHRONIC GASTRITIS AMONG CHILDREN **21**

K.S. Korotaeva, E.G. Furman, O.N. Sumlivaya
INTEGRAL LEUKOCGRAM INDICES IN CHILDREN WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 **27**

N.I. Khramtsova, S.A. Plaksin, Yu.Yu. Zayakin, A.S. Glushenkov, M.V. Fadeeva, A.Yu. Sotskov, D.N. Ponomarev
BODY DYSMORPHIC DISORDER: SOME DIAGNOSTIC APPROACHES **35**

E.V. Loshkova, Yu.B. Ponomarenko, E.I. Kondratieva, V.V. Lebedev, E.I. Kleschenko
GENETIC REGULATION OF CYTOKINE INFLAMMATION IN ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES **47**

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Н.И. Храмцова, С.А. Плаксин, Н.И. Гуляева, А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИК ПОЛУЧЕНИЯ ЭМУЛЬГИРОВАННОГО ЖИРА («НАНОЖИРА») **66**

Ю.С. Синельников, В.Б. Арутюнян, А.А. Породиков, А.Н. Биянов, Н.С. Поспелова, А.Г. Кучумов, В.С. Туктамышев
ПЕРСПЕКТИВЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ МЕЖСИСТЕМНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ **74**

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

N.I. Khramtsova, S.A. Plaksin, N.I. Gulyaeva, A.Yu. Sotskov, D.N. Ponomarev
MODIFICATION OF EMULSIFIED FAT (NANOFAT) OBTAINING PROCEDURES **66**

Yu.S. Sinelnikov, V.B. Arutyunyan, A.A. Porodikov, A.N. Biyanov, N.S. Pospelova, A.G. Kuchumov, V.S. Tuktamyshev
PROSPECTS OF MATHEMATICAL MODELLING FOR OPTIMIZATION OF INTERSYSTEM BYPASS GRAFTING IN CONGENITAL HEART DISEASES AMONG CHILDREN **74**

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В.И. Сергевнин, О.В. Тукачёва **85**
ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ОТ УРОВНЯ ИММУНОДЕФИЦИТА И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ

Т.В. Никешина, Р.С. Аракельян, Г.Л. Шендо, А.В. Коваленко, А.А. Киселева, О.А. Аракелянц **94**
КОНТАМИНАЦИЯ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ГЕЛЬМИНТНО-ПРОТОЗОЙНЫМИ ИНВАЗИЯМИ

С.Ю. Яроцкий, Я.П. Сандаков, А.В. Кочубей, В.В. Кочубей **104**
ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЖИЗНЬЮ И ВЛИЯНИЯ РАБОТЫ НА ЛИЧНУЮ ЖИЗНЬ ЗАВЕДУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИМИ ОТДЕЛЕНИЯМИ

М.А. Румянцева, Н.В. Исаева **112**
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

С.Н. Стяжкина, Е.В. Чернядева, В.В. Карманова, К.И. Сажина, В.И. Коробейников **119**
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

А.Ю. Максимова, И.Е. Валамина, Л.Г. Полушина, С.В. Цвиренко, В.В. Базарный **124**
МОДИФИКАЦИЯ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ

ЮБИЛЕИ

З.В. Шубина **133**
ПРОФЕССОРУ НИКОЛАЮ СЕРГЕЕВИЧУ СТРЕЛКОВУ – 70 ЛЕТ

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

V.I. Sergevnin, O.V. Tukacheva **85**
MANIFESTATIONS OF EPIDEMIC PROCESS OF TUBERCULOSIS AMONG HIV-INFECTED PATIENTS AND DEPENDENCE OF INFECTION FREQUENCY ON IMMUNODEFICIENCY LEVEL AND HIV VIRAL LOAD

T.V. Nikeshina, R.S. Arakelyan, G.L. Shendo, A.V. Kovalenko, A.A. Kiseleva, O.A. Arakelyants **94**
CONTAMINATION OF WATER BODIES OF ASTRAKHAN REGION WITH HELMINTH-PROTOZOAN INFESTATIONS

S.Yu.Yarotsky, Ya.P. Sandakov, A.V. Kochubey, V.V. Kochubey **104**
ASSESSMENT OF LIFE SATISFACTION AND IMPACT OF WORK ON PERSONAL LIFE AMONG HEADS OF CLINICAL DEPARTMENTS

M.A Rumyantseva, N.V. Isaeva **112**
EVALUATION OF QUALITY AND EFFECTIVENESS OF RENDERING MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH GONOCOCCAL INFECTION IN MEDICAL INSTITUTIONS

CLINICAL CASE

S.N. Styazhkina, E.V. Chernyadeva, V.V. Karmanova, K.I. Sazhina, V.I. Korobeinikov **119**
FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THYROTOXICOSIS IN PATIENTS WITH SEVERE COMORBID PATHOLOGY: CLINICAL CASE

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

A.Yu. Maksimova, I.E. Valamina, L.G. Polushina, S.V. Tsvirenko, V.V. Bazarnyi **124**
MODIFICATION OF LIVER REPARATIVE REGENERATION IN LABORATORY ANIMALS AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

ANNIVERSARIES

Z.V. Shubina **133**
PROFESSOR NIKOLAI SERGEEVICH STRELKOV: THE 70TH ANNIVERSARY OF BIRTH

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.5-009
DOI: 10.17816/pmj3915–10

ХАРАКТЕР И ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО И ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник*, Т.Г. Седова, Е.Н. Бородина, А.А. Андрусенко
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

PATTERN AND FEATURES OF MENTAL CHANGES IN DERMATOLOGICAL AND GASTROENTEROLOGICAL PATIENTS

V.D. Elkin, M. Yu. Kobernik*, T.G. Sedova, E.N. Borodina, A.A. Andrusenko
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Провести сравнительный анализ психических нарушений у пациентов дерматологического и гастроэнтерологического профиля. Психические расстройства, сопутствующие многим соматическим заболеваниям, способны утяжелять течение основной патологии, нарушая качество жизни и значительно снижая эффективность терапии.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 84 человека, которые сформировали две группы: в I группу вошли 42 больных дерматозами без сопутствующих заболеваний внутренних органов; II группу составили 42 «гастроэнтерологических» пациента без кожной патологии в анамнезе. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и социальному статусу; все являлись жителями Перми. Обследование помимо общеклинических и стандартных лабораторных методик включало психологическое исследование с применением специальных шкал для определения личностных особенностей, когни-

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Седова Т.Г., Бородина Е.Н., Андрусенко А.А., 2022
тел. +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; Бородина Е.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1; Андрусенко А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии].

© Elkin V.D., Kobernik M. Yu., Sedova T.G., Borodina E.N., Andrusenko A.A, 2022
tel. +7 902 830 20 92
e-mail: margo110875@yandex.ru
[Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Dermatovenerology; Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology; Sedova T.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology; Borodina E.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy № 1; Andrusenko A.A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology].

тивных функций, эмоциональных нарушений. Для учета и анализа результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики.
Результаты. Психические изменения были обнаружены у большинства «дерматологических» и «гастроэнтерологических» больных, преимущественно наблюдались эмоциональные расстройства. Согласно показаниям госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкалы Гамильтона, шкалы самооценки Цунга у «дерматологических» пациентов больше выявлялась тревога, а у гастроэнтерологических больных – депрессия.
Выводы. У большинства «дерматологических» и «гастроэнтерологических» пациентов отмечаются психические нарушения, которые характеризуются расстройствами эмоциональной сферы. В структуре эмоциональных расстройств у лиц с дерматологическими и гастроэнтерологическими болезнями выявлена достоверная разница: у «дерматологических» больных преимущественно определялась тревога, а у «гастроэнтерологических» превалировала депрессивная симптоматика. Полученные данные помогут комплексно подойти к терапии коморбидных психических нарушений, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи.
Ключевые слова. Психические изменения, эмоциональные расстройства, тревога, депрессивная симптоматика.

Objective. To conduct a comparative analysis of mental disorders in dermatological and gastroenterological patients.
Materials and methods. The study involved 84 persons who formed two groups: group I included 42 patients with dermatoses without concomitant diseases of internal organs; group II consisted of 42 gastroenterological patients without a history of skin pathology. The groups were comparable by age, gender and social status; all were residents of Perm. The examination, in addition to general clinical and standard laboratory techniques, included a psychological study using special scales to determine personal characteristics, cognitive functions, and emotional disorders. Methods of parametric and nonparametric statistics were used to account for and analyze the results.
Results. Mental changes were found in the majority of dermatological and gastroenterological patients, mainly emotional disorders were observed. According to the indications of the hospital anxiety and depression scale HADS, Hamilton scale, Tsung self-assessment scale, anxiety was more often detected in dermatological patients, and depression – in gastroenterological patients.
Conclusions. The majority of dermatological and gastroenterological patients have mental disorders, which are characterized by disorders of the emotional sphere. A significant difference was revealed in the structure of emotional disorders in dermatological and gastroenterological patients: anxiety was mainly determined in dermatological patients, and depressive symptoms prevailed in gastroenterological patients. The data obtained will help to use a comprehensive approach to the treatment of comorbid mental disorders, which will improve the quality of medical care.
Keywords. Mental changes, emotional disorders, anxiety, depressive symptoms.

Введение

В соответствии с современными представлениями, к психосоматическим расстройствам относят патологические состояния, возникающие при взаимодействии соматических и психических патогенных факторов и проявляющиеся соматизацией психических нарушений, психическими расстройствами, отражающими реакцию на соматическое заболевание, а также развитием соматической патологии под влиянием психогенных факторов [1]. Известно, что психические изменения, сопровождающие соматическую патологию, отягощают течение основного заболевания [2]. Существует патофизиологически обусловленная, неразрывная и динамичная связь между патологическим кожным процессом и психическим состоянием больного [3]. Так, при атопическом дерматите выраженные психические расстройства выявляются в среднем в 20–35 % случаев [4], дебют и рецидивы псориаза зачастую обусловлены различными психогенными воздействиями [5]. Поэтому крайне важным следует считать изучение пси-

хических аспектов соматических болезней и поиск эффективных способов лечения больных с учетом их психического состояния [6].

Цель исследования – провести сравнительный анализ психических нарушений у лиц с дерматологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе гастроэнтерологического отделения городской клинической больницы им. Ф.Х. Граля г. Перми и стационара краевого кожно-венерологического диспансера Пермского края. В нем приняли участие 84 человека, которые сформировали две группы: в I группу вошли 42 больных дерматозами без сопутствующих заболеваний внутренних органов; II группу составили 42 «гастроэнтерологических» пациента без кожной патологии в анамнезе. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и социальному статусу; все являлись жителями Перми, все предоставили добровольное письменное согласие на участие в исследовании после предварительной беседы с врачом.

Критериями исключения явились: возраст старше 50 лет, декомпенсированная почечная, сердечная, дыхательная, печеночная недостаточность, тяжелая эндокринная патология, беременность, наличие онкологических заболеваний, психические заболевания и черепно-мозговые травмы в анамнезе, наркомания, алкоголизм, применение психоактивных средств. Комплексное исследование включало общеклинические, лабораторные методы (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови) и психологическое исследование с использованием монреальской шкалы оценки когнитивных функций, MMSE-теста, MMPI для оценки личностных особенностей, госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкалы Гамильтона для оценки депрессии и тревоги (HDRS и HARS) и шкалы Цунга для самооценки депрессии.

Для оценки результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Статистические расчеты сделаны на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows (Stat Inc., USA). Уровень статистической значимости был определен при $p < 0{,}05$.

Результаты и их обсуждение

Психические изменения наблюдались у большинства «дерматологических» и «гастроэнтерологических» пациентов, в их структуре преобладали эмоциональные расстройства, когнитивные и личностные нарушения отмечались гораздо реже. Достоверной разницы по частоте встречаемости эмоциональных расстройств между группами выявлено не было (табл. 1).

Характер эмоциональных расстройств у «дерматологических» и «гастроэнтерологических» пациентов имел существенные отличия. Анализ данных госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS показал, что у лиц с дерматологическими заболеваниями в основном отмечалась субклинически выраженная (25,0 ± 6,7 %) и клинически выраженная тревога (29,5 ± 7,0 %) с симптомами внутреннего напряжения, беспокойства, раздражительности (табл. 2). У «гастроэнтерологических» больных больше определялась субклинически выраженная (31,5 ± 7,2 %) и клинически выраженная депрессия (18,5 ± ± 6,0 %), сопровождающаяся тоскливым настроением и некоторой заторможенностью.

Исследование депрессии по шкале Гамильтона также выявило, что данный признак достоверно чаще определяли у «гастроэнтерологических» больных, при этом у них

доминировало легкое депрессивное расстройство (табл. 3). Тревога преимущественно встречалась у «дерматологических» пациентов (табл. 4).

По шкале самооценки Цунга депрессия значительно чаще наблюдалась у «гастроэнтерологических» пациентов, в основном в виде легкой депрессии (30,0 ± 7,1 %) (табл. 5).

Таблица 1

Распределение психических изменений у обследованных, % ± *m*

Психические изменения	I группа, $n = 42$	II группа, $n = 42$
Эмоциональные расстройства	67,5 ± 7,2	64,5 ± 7,4
Когнитивные изменения	4,5 ± 3,2	7,0 ± 3,9
Личностные нарушения	5,5 ± 3,5	6,5 ± 3,8

Таблица 2

Оценка уровня тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS у обследованных, % ± *m*

Уровень тревоги/депрессии	I группа, $n = 42$	II группа, $n = 42$
Субклинически выраженная тревога	25,0 ± 6,7*	11,5 ± 5,0
Клинически выраженная тревога	29,5 ± 7,0*	3,0 ± 2,6
Субклинически выраженная депрессия	11,0 ± 4,8*	31,5 ± 7,2
Клинически выраженная депрессия	2,0 ± 2,2*	18,5 ± 6,0

Примечание: * – статистически достоверные различия с группой «гастроэнтерологических» пациентов без кожной патологии в анамнезе, $p < 0,05$.

Таблица 3

Характеристика депрессии по шкале Гамильтона у обследованных, % ± *m*

Уровень депрессии	I группа, $n = 42$	II группа, $n = 42$
Отсутствие депрессии	82,5 ± 5,9*	47,5 ± 7,7
Легкое депрессивное расстройство	15,0 ± 5,5*	34,5 ± 7,3
Депрессивное расстройство средней степени тяжести	2,5 ± 2,4*	18,0 ± 5,9
Депрессивное расстройство тяжелой степени	0 ± 0	0 ± 0
Депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести	0 ± 0	0 ± 0

Примечание: * – статистически достоверные различия с группой «гастроэнтерологических» пациентов без кожной патологии в анамнезе, $p < 0,05$.

Таблица 4

Анализ показателей тревоги по шкале Гамильтона у обследованных, % ± *m*

Уровень тревоги	I группа, $n = 42$	II группа, $n = 42$
Отсутствие тревожного состояния	45,5 ± 7,7*	85,5 ± 5,4
Симптомы тревоги	26,5 ± 6,8*	12,5 ± 5,1
Тревожное состояние	28,0 ± 6,9*	2,0 ± 2,2
Паническое расстройство	0 ± 0	0 ± 0

Примечание: * – статистически достоверные различия с группой «гастроэнтерологических» пациентов без кожной патологии в анамнезе, $p < 0,05$.

Таблица 5

Определение уровня депрессии по шкале Цунга у обследованных, % ± *m*

Наличие/выраженность депрессии	I группа, $n = 42$	II группа, $n = 42$
Отсутствие депрессии	84,0 ± 5,7*	48,5 ± 7,7
Легкая депрессия	13,5 ± 5,3*	30,0 ± 7,1
Умеренная депрессия	2,5 ± 2,4 *	21,5 ± 6,3
Тяжелая депрессия	0 ± 0	0 ± 0

Примечание: * – статистически достоверные различия с группой «гастроэнтерологических» пациентов без кожной патологии в анамнезе, $p < 0,05$.

Психические изменения, сопровождающие соматическую патологию, неизбежно отражаются на характере основного заболевания. При этом сложно однозначно сказать, данные психические нарушения явились следствием основного заболевания или сами послужили триггером соматической патологии. Вероятно, между формированием основного заболевания и психикой существуют тесные и многообразные взаимозависимости, которые в настоящее время исследованы недостаточно. Психические расстройства вплетаются в сложную патогенетическую структуру и отягощают развитие соматической патологии, в том числе нарушая адекватный ответ на терапию основного заболевания. Отмечена специфичность в структуре эмоциональных нарушений у лиц с дерматологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями: у «дерматологических» больных превалировала тревога, а у «гастроэнтерологических» преимущественно наблюдались симптомы депрессии. Известно, что определенные кожные заболевания имеют особенности психических изменений: так, при атопическом дерматите и акне превалируют психические расстройства невротических и аффективных психопатологических регистров, при гнездной алопеции в 25,9 % случаев наблюдается расстройство адаптации, в 22,2 % – генерализованное тревожное расстройство [7].

Изучение причинно-следственных взаимодействий между кожей и психикой и психикой и органами желудочно-кишечного тракта позволит увидеть проблему в целом, не умаляя роли коморбидной патологии [8], что даст возможность улучшить результаты проводимого лечения.

Выводы

1. У большинства больных дерматологического и гастроэнтерологического профиля наблюдаются коморбидные психические изменения, характеризующиеся преобладанием эмоциональных расстройств.

2. Структура эмоциональных нарушений у лиц с дерматологическими и гастроэнтерологическими заболеваниями достоверно отличается: у «дерматологических» больных доминирует тревога, у «гастроэнтерологических» – в основном определяется депрессивная симптоматика.

3. Дифференцированный подход к лечению коморбидной патологии будет способствовать облегчению основного заболевания, повышению эффективности базовой терапии и улучшению качества жизни пациентов.

Библиографический список

1. *Караваева Т.А., Королькова Т.Н.* Психологические механизмы и психосоматические соотношения при различных дерматозах. Клиническая дерматология и венерология 2018; 17 (5): 7–17.

2. Мостовая Л.И. Психологические аспекты дерматовенерологии. Актуальные проблемы и новые технологии медицинской (клинической) психологии и психотерапии: научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 25-летию факультета медицинской психологии 2016.

3. *Павлова О.В.* Психосоматические аспекты патогенеза хронических кожных заболеваний. Психологический журнал 2003; 24 (5): 88–94.

4. *Смулевич А.Б., Дороженок И.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н.* Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике (модель психической патологии, ограниченной пространством кожного покрова). Психические расстройства в общей медицине 2012; 1: 4–14.

5. *Lowry C.L.* A study of service provision in psychocutaneous medicine. Clin Exp Dermatol 2014; 39 (1): 13–18.

6. *Романов Д.В.* Психические расстройства, реализующиеся в пространстве кожного покрова: обзор литературы (часть I). Психические расстройства в общей медицине 2014; 1: 37–45.

7. *Gupta M.A., Gupta A.K.* Evaluation of cutaneous body image dissatisfaction in the dermatology patient. Clin Dermatol 2013; 31 (1): 72–79.

8. *Ferm, I., Sterner M., Wallengren J.* Somatic and psychiatric comorbidity in patients with chronic pruritus. Acta. Derm. Venereol 2010; 90 (4): 395–400.

References

1. *Karavaeva T.A., Korolkova T.N.* Psychological mechanisms and psychosomatic relationships in various dermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2018; 17 (5): 7-17 (in Russian).

2. *Mostovaya L.I.* Psychological aspects of dermatovenereology. Aktual'nye problemy i novye tekhnologii meditsinskoi (klinicheskoi) psikhologii i psikhoterapii: nauchno-prakticheskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennaya 25-letiyu fakul'teta meditsinskoi psikhologii 2016 (in Russian).

3. *Pavlova O.V.* Psychosomatic aspects of pathogenesis of chronic skin diseases. *Psikhologicheskii zhurnal* 2003; 24 (5): 88-94 (in Russian).

4. *Smulevich A.B., Dorozhenok I.U., Romanov D.V., Lvov A.N.* Psychopathology of psychiatric disorders in dermatology (model of psychiatric disorders with projection on skin sphere). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine* 2012; 1: 4-14 (in Russian).

5. *Lowry C.L.* A study of service provision in psychocutaneous medicine. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39 (1): 13-18.

6. *Romanov D.V.* Primarily psychiatric disorders with dermatologic presentations: literature review (part 1). *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine* 2014; 1: 37-45 (in Russian).

7. *Gupta M.A., Gupta A.K.* Evaluation of cutaneous body image dissatisfaction in the dermatology patient. *Clin Dermatol* 2013; 31 (1): 72-79.

8. *Ferm, I., Sterner M., Wallengren J.* Somatic and psychiatric comorbidity in patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2010; 90 (4): 395-400.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.10.2021
Одобрена: 20.01.2022
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Характер и особенности психических изменений у дерматологического и гастроэнтерологического профиля пациентов / В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, Т.Г. Седова, Е.Н. Бородина, А.А. Андрусенко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 5–10. DOI: 10.17816/pmj3915–10

Please cite this article in English as: Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Sedova T.G., Borodina E.N., Andrusenko A.A. Pattern and features of mental changes in dermatological and gastroenterological patients. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 5-10. DOI: 10.17816/pmj3915–10

УДК 618.531
DOI: 10.17816/pmj39111–20

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

А.А. Дектярев[1], Е.В. Кудрявцева[2]*, В.В. Ковалев[2]
[1]Клинический институт репродуктивной медицины, г. Екатеринбург,
[2]Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

PATHOGENETIC ASSOCIATIONS OF INDICATORS OF PRENATAL SCREENING OF THE FIRSR TRIMESTER OF PREGNANCY WITH FETAL GROWTH RETARDATION

A.A. Dektyarev [1], E.V. Kudryavtseva [2]*, V.V. Kovalev [2]
[1]Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg,
[2]Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Цель. Определить взаимосвязь показателей пренатального скрининга первого триместра с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) плода.
Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование. В группу 1 включено 75 пациенток со ЗВУР плода, в группу 2 – 414 женщин, родивших живого доношенного здорового ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями. У всех пациенток проводилось сравнение анамнестических параметров, показателей PAPP-A, β-ХГЧ, PlGF, толщины воротникового пространства (ТВП) и пульсационного индекса маточных артерий (PI MA).
Результаты. По анамнестическим параметрам выявлен ряд статистически значимых различий между группами. В группу 1 входило большое количество многорожавших (16 % по сравнению с 2,9 % в группе 2, $p < 0{,}001$), женщин с рубцом на матке (соответственно 13,3 и 5,6 %, $p = 0{,}013$), женщин, имеющих в анамнезе самопроизвольные и артифициальные аборты (46,7 и 34,1 %, $p = 0{,}036$). Также в группе 1

© Дектярев А.А., Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., 2022
тел. +7 922 616 40 12
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru
[Дектярев А.А. – врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-1124-1160; Кудрявцева Е.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0003-2797-1926; Ковалев В.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, трансфузиологии; ORCID: 0000-0001-8640-8418].

© Dektyarev A.A., Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., 2022
tel. +7 922 616 40 12
e-mail: elenavladpopova@yandex.ru
[Dektyarev A.A. – US physician, ORCID: 0000-0003-1124-1160; Kudryavtseva E.V. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0003-2797-1926; Kovalev V.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Transfusiology, ORCID: 0000-0001-8640-8418].

у пациенток чаще выявлялась миома матки – у 9,3 % против 3,4 % в группе 2 (p = 0,019). В группе 1 при проведении скрининга первого триместра были более низкими показатели PAPP-A – 1,238 (0,68–2,05) МЕ/мл против 2,25 (1,28–3,9) МЕ/мл в группе 2 (p < 0,001), и PlGF – 13,73 (10,22–19,09) МЕ/мл против 17,19 (12,1–25,38) в группе 2 (p = 0,002). По уровню β-ХГЧ значимых различий не получено. Средний пульсационный индекс маточных артерий, напротив, в группе 1 в первом триместре был выше, чем в группе 2, – 1,73 (1,42–2,11) и 1,55 (1,32–1,85) соответственно (p = 0,024).

Выводы. Таким образом, ряд анамнестических данных и показателей скрининга первого триместра имеет статистически значимую связь с наличием ЗВУР плода, следовательно, данные показатели могут быть использованы для оценки риска данного осложнения беременности.

Ключевые слова. ЗВУР, СЗРП, пренатальный скрининг, большие акушерские синдромы, антенатальная гибель плода, прогнозирование.

Objective. To determine the relationship between the indicators of prenatal screening of the 1st trimester and the intrauterine growth retardation (IUGR).

Materials and methods. A prospective cohort study was carried out. Group 1 included 75 patients with fetal intrauterine growth retardation, group 2 – 414 women who gave birth to a live, full-term healthy baby with normal weight and height parameters. In all patients, the anamnestic parameters, indicators of PAPP-A, β-hCG, PlGF, thickness of the collar space and the pulsation index of the uterine arteries (PI UA) were compared.

Results. A number of significant differences in the anamnestic parameters were found between the groups. In group 1, multiparous women were met more often (16 % compared with 2.9% in group 2, p<0.001), women after cesarean section (13.3% and 5.6%, respectively, p=0.013), women with a history of spontaneous and artificial abortions (46.7% and 34.1 %, p=0.036). In addition, in group 1, patients were more likely to have uterine myoma – in 9.3 % versus 3.4% in group 2 (p=0.019). In group 1, during the first trimester screening, PAPP-A values were lower – 1.238 (0.68–2.05) IU/ml versus 2.25 (1.28–3.9) IU/ml in group 2 (p<0.001), and PlGF – 13.73 (10.22–19.09) IU/ml versus 17.19 (12.1–25.38) in group 2 (p=0.002). There were no significant differences in the level of β-hCG. The average pulsation index of the uterine arteries, on the contrary, in group 1 in the first trimester was higher than in group 2 – 1.73 (1.42–2.11) and 1.55 (1.32–1.85), respectively (p=0.024).

Conclusions. Thus, a number of anamnestic data and screening indicators for the first trimester have a statistically significant relationship with the presence of IUGR of the fetus; therefore, these indicators can be used to assess the risk of this pregnancy complication.

Keywords. Small-for-gestational-age fetuses, IUGR, prenatal screening, great obstetric syndromes, antenatal fetal death, prediction and projection.

Введение

Задержка внутриутробного роста (ЗВУР) плода, или *intrauterine growth retardation* (FGR), по данным различных авторов, является осложнением беременности в 5–10 % случаев [1]. В мире ежегодно рождается более 13 млн младенцев с низким весом [2]. Задержка роста плода увеличивает показатели пренатальной и перинатальной смертности и заболеваемости [2–6]. Почти половина случаев мертворождения связана со ЗВУР [1, 3]. При предполагаемой массе плода менее 10-го перцентиля риск его антенатальной гибели (АГП) составляет около 1,5 %, а если имеется более выраженная задержка роста (менее 5-го перцентиля), то 2,5 % [7]. Новорожденные со ЗВУР подвержены респираторным заболеваниям, гипогликемии, повышенному риску желудочных кровотечений и гипотермии [8, 9]. Перинатальные заболевания, ассоциированные со ЗВУР, – это некротизирующий энтероколит, респираторный дистресс-синдром, бронхопульмонарная дисплазия, внутрижелудочковые кровотечения [10]. ЗВУР – вторая после недоношенности причина рождения детей с низкой массой тела. При этом риск ретинопатии

недоношенных при наличии ЗВУР увеличивается в 4–5 раз [11].

Кроме того, в случае, если в период внутриутробного развития была задержка роста, в будущем у человека существенно повышается риск таких заболеваний, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и метаболический синдром [6, 7]. Последствия ЗВУР могут сказываться в течение всей жизни [6].

В настоящее время активно проводится поиск ранних маркеров ЗВУР. При этом моделей скрининга ЗВУР с приемлемой эффективностью, разработанных и валидированных именно на российской популяции, на сегодняшний день нет.

Допплерометрия (ДМ) в современном акушерстве является неотъемлемым компонентом при обследовании беременных. Еще в 80-е гг. прошлого века было показано, что эта процедура весьма многообещающа в плане прогнозирования риска ЗВУР [12]. Однако данный маркер в первом триместре изучен более в контексте взаимосвязи с преэклампсией, чем со ЗВУР [12].

Некоторые авторы пытались оценивать и другие ультразвуковые характеристики плаценты (хориона) в первом триместре беременности, например эхогенность [1]. Получены статистически значимые различия по уровню эхогенности плаценты между женщинами с физиологическим течением беременности и пациентками со ЗВУР. Однако сами авторы признают, что эхогенность – это субъективный параметр, который может меняться, например, в зависимости от технических характеристик аппарата для УЗИ [1].

Материнские сывороточные маркеры изначально изучались в аспекте скрининга хромосомных аномалий (ХА) плода. Однако в настоящее время они все больше используются и в качестве маркеров нарушения плацентации [12–14]. Идея оценивать при проведении комплекса пренатальной диагностики не только риск ХА, но и риск акушерских осложнений, очень интересна. При этом с экономической позиции желательно использовать одни и те же маркеры либо минимальное их количество. Проводить скрининг осложнений беременности параллельно со скринингом на ХА удобно также и с организационных позиций.

Несколько маркеров сыворотки были изучены в надежде найти параметр, ассоциированный с риском ЗВУР, но ни один из них не оказался достаточно точным для использования в рутинной клинической практике в качестве единственного прогностического маркера [12]. Только комбинированный подход с использованием клинических данных, сывороточных маркеров, биофизических параметров (параметры ультразвука, артериальное давление) может повысить прогностическую значимость.

Цель исследования – определить взаимосвязь показателей комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности со ЗВУР плода.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ и ГАУЗ СО КДЦ ОЗМР. Проведено проспективное контролируемое открытое сплошное исследование. В исследование включались жительницы Свердловской области, которым в 2018–2020 гг. в сроке от 11 до 13 недель 6 дней был проведен комплекс комбинированной пренатальной диагностики первого триместра, включающий сбор анамнеза, УЗИ с измерением толщины воротникового пространства (ТВП) плода и оценкой визуализации носовой кости, анализ биохимических показателей: ассоциированный с беременностью протеин А (PAPP-A) и бета-субъединица

ХГЧ (β-ХГЧ). Помимо этого проводилась оценка пульсационного индекса маточных артерий (PI MA) и анализ плацентарного фактора роста (PlGF).

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета УГМУ (протокол № 2 от 19.02.2019). От всех пациенток получено согласие на участие в исследовании. Исходы беременности оценивались с помощью системы Регионального акушерского мониторинга Свердловской области [15].

Критерии включения в исследование: согласие пациентки на участие в исследовании; отсутствие ВПР плода по данным УЗИ в первом триместре.

Критерии невключения: наличие тяжелой соматической и/или психической патологии, являющейся противопоказанием для вынашивания беременности (в соответствии с приказом МЗ РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности (с изменениями и дополнениями)».

Критерии исключения:

– отказ пациентки от участия в исследовании;

– отсутствие информации об исходе беременности;

– тяжелая преэклампсия, явившаяся показанием для досрочного родоразрешения;

– самопроизвольный выкидыш либо неразвивающаяся беременность;

– самопроизвольные преждевременные роды;

– выявление хромосомных аномалий (ХА) плода;

– антенатальная гибель плода, не имеющего ЗВУР;

– плод – малый для гестационного срока, не соответствующий критериям ЗВУР.

Изначально в исследование была включена 791 женщина, но 302 пациентки были по разным причинам исключены из исследования. В итоге по исходам беременности оставшихся пациенток разделили на две группы – основную (группа 1), включавшую пациенток со ЗВУР плода ($n = 75$), и контрольную (группа 2) – пациентки, беременность у которых завершилась рождением живого доношенного здорового ребенка с нормальными массо-ростовыми показателями ($n = 414$). Диагноз «ЗВУР» в основной группе устанавливался в соответствиями с международными критериями консенсуса Delphie, одобренными ISUOG [16, 17].

Статистическая обработка. Для оценки принадлежности распределения к нормальному использовался критерий Колмогорова – Смирнова. В большинстве случаев распределение не соответствовало нормальному, поэтому значения показателей указывались в виде медианы с интерквартильным размахом (Me ($Q1$–$Q3$)), для оценки статистической значимости различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. В случае, если распределение соответствовало нормальному, для показателей указывалось среднее значение и среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$), для оценки статистической значимости различий использовался критерий Стьюдента. Для корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Пирсона, с целью оценки значимости различий по качественным признакам – критерий хи-квадрат (χ^2). При значениях $p < 0{,}05$ различия трактовались как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение

Первоначально мы провели сравнение по ряду анамнестических показателей. Средний возраст пациенток группы 1 составил 34,5 (29–38,5) г., в группе 2 – 34 (30,8–37,2) г. Различия между группами статистически не значимы. По социальному статусу и профессиональной принад-

лежности значимых различий также не получено. Мы оценили наличие привычных интоксикаций у пациенток исследуемых групп. Значимых различий между исследуемыми группами не выявлено (хотя в ряде публикаций есть указание на то, что курение – это фактор риска ЗВУР [3, 12]) – в обеих группах большинство пациенток не имели патологических зависимостей.

Далее были оценены массо-ростовые показатели пациенток. В группе 1 средняя масса тела составила 59,7 (55–66,3) кг, средний рост – 164 (161–170) см, средний индекс массы тела (ИМТ) – 22,2 (20,5–24,8) кг/м^2, в группе 2 61,3 (55,3–68) кг, 165,3 (160–170) см и 22,3 (20,2–25,1) кг/м^2. Пациентки группы 1 в среднем имели меньший вес, но различия статистически не значимы.

Следующим шагом была оценка акушерского анамнеза. Средний порядковый номер беременности в группах 1 и 2 соответственно был 2,69 ± 2,09 и 2,68 ± 1,57, среднее количество родов в анамнезе – 0,8 ± 0,83 и 0,87 ± 0,77. В группе 1 было больше первородящих – 29 (38,7 %) по сравнению со 122 (29,5 %) в группе 2, но статистически значимых различий получено не было. Но, что интересно, хотя повторнородящих в группе 1 в целом было меньше, многорожавших было достоверно больше – 12 (16 %), по сравнению с 12 (2,9 %) – в группе 2 ($p < 0,001$). Кроме того, в группе 1 было существенно больше пациенток с рубцом на матке – 10 (13,3 %) против 23 (5,6 %) ($p = 0,013$) и пациенток с самопроизвольными и/или артифициальными абортами в анамнезе – 35 (46,7 %) против 141 (34,1 %) ($p = 0,036$).

Принимали во внимание, что может иметь значение также и способ наступления беременности: в группе 1 беременность наступила в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ЭКО+ИКСИ) у 2 (2,7 %) женщин, в группе 2 – у 31 (7,5 %) ($p > 0,05$).

По частоте встречаемости соматической патологии значимых различий нам получить не удалось. А при анализе гинекологической заболеваемости установлено, что у пациенток в группе 1 значительно чаще выявлялась миома матки – у 7 (9,3 %) по сравнению с 14 (3,4 %) в группе 2 ($p = 0,019$).

Далее были проанализированы биохимические показатели. Результаты представлены в табл. 1.

В группе пациенток, у которых во время беременности развилась ЗВУР плода, показатели PAPP-A и PlGF в первом триместре оказались сниженными, по сравнению с теми, у которых беременность протекала без осложнений и завершилась рождением здорового доношенного ребенка, чьи массо-ростовые показатели соответствовали норме. По уровню β-ХГЧ при этом различия не существенны.

Таблица 1

Биохимические показатели скрининга первого триместра в исследуемых группах, *Me* (*Q*1–*Q*3)

Показатель	Группа 1, $n = 75$	Группа 2, $n = 414$	p
β-ХГЧ, МЕ/мл	59,93 (33,22–85,74)	55,47 (35,18–86,08)	0,959
β-ХГЧ, МоМ	1,04 (0,74–2,11)	1,4 (0,9–2,18)	0,713
PAPP-A, МЕ/мл	1,238 (0,68–2,05)	2,25 (1,28–3,9)	**< 0,001**
PAPP-A, МоМ	0,486 (0,33–0,8)	0,8 (0,51–1,26)	**< 0,001**
PlGF, МЕ/мл	13,73 (10,22–19,09)	17,19 (12,1–25,38)	**0,002**
PlGF, МоМ	0,476 (0,29–0,6)	0,53 (0,36–0,75)	**0,005**

Таблица 2

Корреляции между наличием ЗВУР плода и биохимическими показателями

Показатель	*r*	*p*	Характер связи
β-ХГЧ, МЕ/мл	–0,038	0,448	Очень слабая обратная
β-ХГЧ, МоМ	–0,058	0,247	Очень слабая обратная
PAPP-A, МЕ/мл	–0,091	0,069	Очень слабая обратная
PAPP-A, МоМ	–0,171	**< 0,001**	Слабая обратная
PlGF, МЕ/мл	–0,037	0,46	Очень слабая обратная
PlGF, МоМ	–0,197	**< 0,001**	Слабая обратная

Таблица 3

Показатели УЗИ и ДМ в исследуемых группах, *Me* (*Q*1–*Q*3)

Показатель,	Группа 1, $n = 75$	Группа 2, $n = 414$	*p*
ТВП, мм	1,74 (1,5–2,23)	1,86 (1,56–2,34)	0,229
Средний PI MA	1,73 (1,42–2,11)	1,55 (1,32–1,85)	**0,024**
PI MA, МоМ	1,06 (0,87–1,33)	0,98 (0,82–1,19)	**0,047**

Таблица 4

Корреляции между наличием ЗВУР плода и показателями ТВП и PI MA

Показатель	*r*	*p*	Характер связи
ТВП, мм	0,109	**0,03**	Слабая прямая
Средний PI MA	0,18	**< 0,001**	Слабая прямая
PI MA, МоМ	0,159	**0,001**	Слабая прямая

Для оценки взаимосвязи биохимических показателей с риском ЗВУР проведен также корреляционный анализ и получена статистически значимая слабая обратная связь между наличием ЗВУР и уровнем PAPP-A (Мом) и PlGF (Мом) (табл. 2).

Далее в исследуемых группах сравнивали толщину воротникового пространства и уровень PI MA, измеренные в первом триместре (табл. 3).

В ряде публикаций упоминается, что уменьшение ТВП плода может быть предиктором ЗВУР [18,19]. В группе 1 показатель ТВП действительно был ниже, чем в группе 2, но различия статистически не значимы.

По уровню PI MA получены статистически значимые различия. При беременностях, впоследствии осложнившихся ЗВУР, тенденция к затруднению маточно-плацентарного кровотока имеется уже в первом триместре.

Далее осуществлен корреляционный анализ (табл. 4). Выявлено практически полное отсутствие взаимосвязь между риском ЗВУР плода и ТВП. Связь с PI MA тоже оказалась очень слабой, тем не менее она статистически значима.

Говоря о причинах ЗВУР, традиционно выделяют материнские, плацентарные и плодовые факторы риска [2, 7, 10, 12]. Плодовые факторы риска (врожденные пороки развития, моногенные заболевания, хромосомные аномалии) в нашем исследовании были критериями исключения. Плацентарные факторы риска можно определить в основном достаточно поздно – со второго триместра беременности. Поэтому акцент

был сделан на материнских факторах риска, наиболее важными из которых оказались показатели акушерского анамнеза. В группу риска по наличию ЗВУР плода с наибольшей вероятностью попадут женщины, имеющие артифициальные и самопроизвольные аборты в анамнезе, пациентки с рубцом на матке и многорожавшие.

Выявлены статистически значимые различия по уровню PAPP-A и PlGF. Связанный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A) – это протеиназа, связывающая инсулиноподобный фактор роста (ИФР), уровни которой зависят от объема и функции плаценты. Некоторые авторы продемонстрировали, что сниженный уровень PAPP-A ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности, в том числе ЗВУР [12, 20]. Мы подтвердили данные закономерности. Однако если использовать PAPP-A как изолированный маркер, чувствительность этого метода будет низкой (по данным научной литературы – 8–33 %), что недостаточно для проведения скрининга [12].

В некоторых работах отмечено снижение уровня β-ХГЧ в 11–14 недель при беременностях, осложнившихся впоследствии ЗВУР, но другие авторы, напротив, отмечают повышенный уровень данного маркера [12]. В нашем исследовании уровни ХГЧ в обеих группах оказались сопоставимыми.

Одним из ранних маркеров плацентарной недостаточности является PlGF. В некоторых публикациях показано, что при беременности, осложненной ЗВУР, уровни PlGF были ниже [6]. Однако систематических обзоров, подтверждающих прогностическую эффективность PlGF, нет. В нашей работе выявлено, что уровень PlGF у пациенток группы 1 в первом триместре был значительно ниже, следовательно, данный маркер может включаться в прогностические модели для оценки риска ЗВУР плода.

В отношении ТВП выявлено практическое отсутствие взаимосвязи с риском ЗВУР. При простом сравнении исследуемых групп по уровню этого показателя различия не достигли уровня статистической значимости, при проведении корреляционного анализа была выявлена очень незначительная взаимосвязь.

Увеличить эффективность прогнозирования ЗВУР помогает допплерометрия маточных артерий. ДМ маточных артерий (МА) – это полезный, при этом неинвазивный метод оценки между гемодинамическим компартментом плода и матери. Еще в 80-е гг. прошлого века было показано, что эта процедура весьма многообещающа в плане прогнозирования риска ЗВУР [12]. PI МА в основной группе был значительно выше, чем в контрольной, получены значимые прямые корреляционные связи между этим показателем и риском ЗВУР. Это вполне объяснимо, поскольку повышение пульсационного индекса маточных артерий ассоциировано с нарушением маточно-плацентарной перфузии, что может привести к плацентарной недостаточности.

Выводы

Таким образом, ряд анамнестических данных и показателей скрининга первого триместра имеет статистически значимую взаимосвязь с наличием ЗВУР плода, следовательно, данные показатели могут быть использованы для оценки риска данного осложнения беременности. Кроме этого, установленные нами статистические закономерности создают клинико-патогенетическую основу для разработки прогностических моделей, с высокой эффективностью предсказывающих формирование данной патологии.

Библиографический список

1. *Walter A., Böckenhoff P., Geipel A., Gembruch U., Engels A.C.* Early sonographic evaluation of the placenta in cases with IUGR: a pilot study. Arch Gynecol Obstet 2020; 302: 337–343.

2. *Smith G.C.S.* Universal screening for foetal growth restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 49: 16–28.

3. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Беломестнов С.Р., Миляева Н.М., Безукладнова А.А., Черевко И.В. Факторы риска антенатальной гибели плода. Уральский медицинский журнал 2019; 15: 13–17.

4. *Kesavan K., Devaskar S.U.* Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. Pediatr Clin North Am 2019; 66: 403–423.

5. *Hansen D.N., Odgaard H.S., Uldbjerg N., Sinding M., Sørensen A.* Screening for small-for-gestational-age fetuses. Acta Obstet Gynecol Scand 2020; 99: 503–509.

6. *Hendrix M., Bons J., van Haren A., van Kuijk S., van Doorn W., Kimenai D.M., Bekers O., Spaanderman M., Al-Nasiri S.* Role of sFlt-1 and PlGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A systematic review. Ann Clin Biochem 2020; 57: 44–58.

7. ACOG. Practice Bullettin No 204: Fetal growth restriction. Am Coll Obstet Gynecol 2019; 133: 1–25.

8. *Wardinger J.E., Ambati S.* Placental Insufficiency. Treasure Island StatPearls Publishing 2021; PMID: 33085318.

9. *Bolehovská P., Sehnal B., Driák D., Halaška M., Magner M., Novotný J., Svandona I.* Changes in placental angiogenesis and their correlation with foetal intrauterine restriction. Ces Gynekol 2015; 80: 144–150.

10. *Aditya I., Tat V., Sawana A., Mohamed A., Tuffner R., Mondal T.* Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. J Neonatal Perinatal Med 2016; 9: 117–126.

11. *Chu A., Dhindsa Y., Sim M.S., Altendahl M., Tsui I.* Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. Sci Rep 2020; 10: 17591.

12. *Albu A.R., Anca A.F., Horhoianu V.V., Horhoianu I.A.* Predictive factors for intrauterine growth restriction. J Med Life 2014; 7: 165–171.

13. *Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Баранов И.И., Вшивцев К.С., Аребьев Э.В., Баязитова Н.Н.* Взаимосвязь показателей I триместра с риском осложнений беременности. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение 2020; 1 (27): 38–46.

14. *Дубровина С.О., Муцалханова Ю.С., Васильева В.В.* Раннее прогнозирование преэклампсии (обзор литературы). Проблемы репродукции 2018; 24 (3): 67–73.

15. *Ситников А.Ф., Зильбер Н.А., Абабков С.Г., Анкудинов Н.О., Трофимова Н.Л., Каримов Р.Н.* Региональный акушерский мониторинг. Версия 1.2: автоматизированная система. RU 2017619189 2017.

16. *Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F., Hecher K., Kingdom J., Poon L.C., Salomon L.J., Unterscheider J.* ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 56: 298–312.

17. *Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorghiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W.* Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 48: 333–339.

18. *Bilagi A., Burke D.L., Riley R.D., Mills I., Kilby M.D., Katie Morris R.* Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospec-

tive cohort study. Prenat Diagn 2017; 37: 705–711.

19. *Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D.* Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Prenat Diagn 2017; 37: 253–265.

20. *Самчук П.М., Азоева Е.Л., Ищенко А.И., Розалиева Ю.Ю.* Пренатальный скрининг как предиктор гестационных осложнений. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2020; 19: 5–11.

References

1. *Walter A., Böckenhoff P., Geipel A., Gembruch U., Engels A.C.* Early sonographic evaluation of the placenta in cases with IUGR: a pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2020; 302: 337-343.

2. *Smith G.C.S.* Universal screening for foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49: 16-28.

3. *Kovalev V.V., Kudryavtseva V.V., Belomestnov S.R., Milyaeva N.M., Bezukladnova A.A., Cherevko I.V.* The risl factors of the antenatal fetal death. *Uralskiy Meditsinskiy Journal* 2019; 15: 13-17 (in Russian).

4. *Kesavan K., Devaskar S.U.* Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66: 403-423.

5. *Hansen D.N., Odgaard H.S., Uldbjerg N., Sinding M., Sørensen A.* Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 503-509.

6. *Hendrix M., Bons J., van Haren A., van Kuijk S., van Doorn W., Kimenai D.M., Bekers O., Spaanderman M., Al-Nasiri S.* Role of sFlt-1 and PlGF in the screening of small-for-gestational age neonates during pregnancy: A systematic review. *Ann Clin Biochem* 2020; 57: 44-58.

7. ACOG. Practice Bullettin No 204: Fetal growth restriction. *Am Coll Obstet Gynecol* 2019; 133: 1-25.

8. *Wardinger J.E., Ambati S.* Placental Insufficiency. *Treasure Island StatPearls Publishing* 2021: PMID: 33085318.

9. *Bolehovská P., Sehnal B., Driák D., Halaška M., Magner M., Novotný J., Svandona I.* Changes in placental angiogenesis and their correlation with foetal intrauterine restriction. *Ces Gynekol* 2015; 80: 144-150.

10. *Aditya I., Tat V., Sawana A., Mohamed A., Tuffner R., Mondal T.* Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review. *J Neonatal Perinatal Med* 2016; 9: 117-126.

11. *Chu A., Dhindsa Y., Sim M.S., Altendahl M., Tsui I.* Prenatal intrauterine growth restriction and risk of retinopathy of prematurity. *Sci Rep* 2020; 10: 17591.

12. *Albu A.R., Anca A.F., Horhoianu V.V., Horhoianu I.A.* Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life* 2014; 7: 165-171.

13. *Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V., Baranov I.I., Vshivtsev K.S., Arebyev E.V., Bayazitova N.N.* Correlation of prenatal screening indicators of the 1 trimester with the risk of pregnancy complecation. *Akusherstvo i ginekologiia. Novosti. Mneniai. Obucheniye* 2020; 1 (27): 38-46 (in Russian).

14. *Dubrovina S.O., Muzalchanova Yu.S., Vasil'eva V.V.* Early prediction of preeclampsia (literature review). *Problemi reproductsii* 2018; 24 (3): 67-73 (in Russian).

15. *Sitnikov A.F., Zilber N.A., Ababkov S.G., Ankudinov N.O., Trofimova N.L., Karimov R.N.* Regional obstetric monitoring. Version 1.2: automated system. RU 2017619189 2017 (in Russian).

16. *Lees C.C., Stampalija T., Baschat A., da Silva Costa F., Ferrazzi E., Figueras F., Hecher K., Kingdom J., Poon L.C., Salomon L.J., Unterscheider J.* ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and

management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 298-312.

17. *Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorghiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W.* Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 333-339.

18. *Bilagi A., Burke D.L., Riley R.D., Mills I., Kilby M.D., Katie Morris R.* Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study. *Prenat Diagn* 2017; 37: 705-711.

19. *Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D.* Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2017; 37: 253-265.

20. *Samchuk P.M., Azoeva E.L., Ishcenko A.I., Rozalieva U.U.* Prenatal screening as a predictor of gestational complecations. *Voprosi ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2020; 19: 5-11 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.10.2021
Одобрена: 18.01.2022
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Дектярев, А.А. Патогенетические ассоциации показателей пренатального скрининга первого триместра беременности с задержкой роста плода / А.А. Дектярев, Е.В. Кудрявцева, В.В. Ковалев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 11–20. DOI: 10.17816/pmj39111–20

Please cite this article in English as: Dektyarev A.A., Kudryavtseva E.V., Kovalev V.V. Pathogenetic associations of indicators of prenatal screening of the firsr trimester of pregnancy with fetal growth retardation. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 11-20. DOI: 10.17816/pmj39111–20

УДК 611.43/47-018: 616.33-002.2-053.2
DOI: 10.17816/pmj39121–26

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ЖЕЛЕЗ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ

И.С. Аккуратова-Максимова[1], О.М. Манякина[1]*, О.В. Школина[2]
[1]Медицинский центр «Здоровье», г. Ярославль
[2]Ярославская областная клиническая онкологическая больница, Россия

CELLULAR COMPOSITION OF GASTRIC GLANDS IN CHRONIC GASTRITIS AMONG CHILDREN

I.S. Akkuratova-Maksimova[1], O.M. Manyakina[1]*, O.V. Shkolina[2]
[1]Medical Center «Health», Yaroslavl,
[2]Yaroslavl Regional Clinical Oncological Hospital, Russian Federation

Цель. Установить особенности клеточного состава желез слизистой оболочки желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у детей для совершенствования его диагностики.

Материал и методы. У 214 детей в возрасте 6–15 лет с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом проведен морфометрический анализ клеточных популяций фундальных и пилорических желёз. Для этого в материалах гастробиопсии слизистой оболочки желудка подсчитывали число главных, париетальных, эндокринных и добавочных клеток, результат выражали в ‰ (на 1000 эпителиоцитов).

Результаты. Установлено, что по мере увеличения выраженности воспаления в фундальных железах снижается число главных клеток, возрастает количество париетальных, добавочных и, особенно, эндокринных клеток. В пилорических железах регистрируется редукция пула париетальных, уменьшение популяции добавочных клеток и резкий рост эндокриноцитов. При снижении выраженности воспаления наблюдаются положительные изменения клеточного состава желёз, но его полная нормализация через шесть месяцев после курса антихеликобактерной терапии не наступает. У значительной части пациентов обнаруживаются морфологические признаки атрофии СОЖ, которая ассоциирована с воспалением и является неопределенной. Ее наличие существенным образом не влияет на клеточный состав желудочных желёз, а регресс воспалительного процесса сопровождается уменьшением степени атрофии или полным исчезновением признаков последней.

© Аккуратова-Максимова И.С., Манякина О.М., Школина О.В., 2022
тел. +7 903 820 74 15
e-mail: omanyakina5135@mail.ru
[Аккуратова-Максимова И.С. – врач гастроэнтерологического отделения; Манякина О.М. (*контактное лицо) – заведующая гастроэнтерологическим отделением; Школина О.В. – врач].

© Akkuratova-Maksimova I.S. Manyakina O. M., Shkolina O.V., 2022
tel. +7 903 820 74 15
e-mail: omanyakina5135@mail.ru
[Akkuratova-Maksimova I.S. – Candidate of Medical Sciences, physician of Gastroenterological Unit; Manyakina O.M. (*contact person) – Head of Gastroenterological Center; Shkolina O.V. – physician].

Выводы. Дополнение стандартного исследования гастробиоптатов количественным морфометрическим анализом клеточного состава фундальных и пилорических желёз при хроническом гастрите у детей объективизирует данные морфологической оценки патогистологической картины слизистой оболочки.
Ключевые слова. Хронический гастрит, железы желудка, клеточный состав, дети.

Objective. To establish the features of the cellular composition of gastric mucosa glands in chronic Hp-associated gastritis among children to improve its diagnostics.
Material and methods. Morphometric analysis of fundal and pyloric gland cell populations was performed in 214 children aged 6–15 years with Hp-associated chronic gastritis. For this purpose, the number of main, parietal, endocrine and additional cells was calculated in the materials of gastrobiopsy of the gastric mucosa, the result was expressed in ‰ (per 1000 epithelial cells).
Results. It was found that as the severity of inflammation in the fundal glands increases, the number of main cells decreases, the number of parietal, accessory and especially endocrine cells grows. In the pyloric glands, a reduction of the parietal pool, a decrease in the population of additional cells and a sharp increase in endocrinocytes is registered. With a decrease in the severity of inflammation, positive changes in the cellular composition of the glands are observed, but its full normalization does not occur 6 months after the course of antihelicobacter therapy. A significant proportion of patients, shows morphological signs of gastric mucosa atrophy, which is associated with inflammation and is uncertain. Its presence does not significantly affect the cellular composition of the gastric glands, and the regression of the inflammatory process is accompanied by a decrease in the degree of atrophy or complete disappearance of signs of the latter.
Conclusions. The addition of a standard study of gastrobioptates with a quantitative morphometric analysis of the cellular composition of the fundal and pyloric glands in chronic gastritis among children objectifies the data of morphological assessment of pathohistological picture of gastric mucosa.
Keywords. Chronic gastritis, gastric glands, cellular composition, children.

Введение

Общепризнано, что верификация хронического гастрита (ХГ) предполагает обязательное морфологическое исследование слизистой оболочки желудка (СОЖ) [1–3]. В современной клинической практике оценка патогистологической картины СОЖ проводится в соответствии с визуально-аналоговой шкалой (ВАШ), включающей полуколичественные показатели, трактовка которых нередко достаточно субъективна. В связи с этим значительный интерес представляет морфометрический анализ клеточного состава желёз СОЖ, базирующийся на точных количественных характеристиках [4].

Цель работы – установить особенности клеточного состава желёз слизистой оболочки желудка при хроническом *Hp*-ассоциированном гастрите у детей для совершенствования его диагностики.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 214 детей в возрасте 6–15 лет с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом (ХГ), в том числе 105 мальчиков и 109 девочек. *Helicobacter pylori* (*Hp*) выявляли при микроскопии препаратов СОЖ или обнаружении ДНК инфекта с помощью полимеразной цепной реакции. Стандартное клинико-эндоскопическое и морфологическое исследование в соответствии с критериями ВАШ было дополнено морфометрическим анализом клеточных популяций фундальных и пилорических желёз. Для этого в срезах СОЖ, окрашенных гематоксилином и эозином и шифф-йодной кислотой с альциановым синим (PAS-реакция), подсчитывали число главных, париетальных, эндокринных и добавочных клеток, результат выражали в ‰ (на 1000 эпителиоцитов).

Цифровые данные обработаны с применением пакета прикладных программ StatPlus 2009. Рассчитывали средние величины (*M*), их ошибки (*m*), стандартное отклонение (*SD*). Вариационные ряды анализировались с использованием признака Шапиро – Уилка. В зависимости от его результатов для определения достоверности различий применяли критерии Стьюдента или Манна – Уитни, в случае относительных величин (% и ‰) – угловое преобразования Фишера.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что клеточный состав желёз СОЖ претерпевает значительные изменения, определяющиеся степенью выраженности воспалительного процесса (табл. 1).

По мере усиления воспаления в фундальных железах наблюдается весьма значительное снижение числа главных клеток (на 59,5 % по сравнению с пациентами, у которых слизистая тела желудка не изменена), возрастает количество париетальных (на 32,6 %), добавочных (на 23,4 %) клеток и, особенно, эндокриноцитов (в 3,4 раза).

В пилорических железах регистрируется выраженная редукция пула париетальных клеток (на 72,1 %), в меньшей степени уменьшается популяция добавочных клеток (на 24,1 %). Динамика числа эндокриноцитов аналогична таковой в фундальных железах (практически двукратный рост по сравнению со «здоровой» слизистой оболочкой антрального отдела).

Таким образом, наиболее значительные изменения касаются эндокринного аппарата СОЖ, что объясняется его регулирующей ролью для секретирующих клеток [5]. При колонизации СОЖ бактериями *Hp*, обладающими уреазной активностью, возникает локальное ощелачивание среды. Хеморецепторы G-клеток воспринимают повышение *pH*, что по механизму обратной связи требует усиления продукции гастрина. Его воздействие приводит к увеличению выработки соляной кислоты. Поэтому в фундальных железах наблюдается рост эндокринных и париетальных клеток. Снижение числа главных клеток объясняется, по нашему мнению, необходимостью уменьшения синтеза пепсиногена, что в условиях выраженного воспаления можно расценивать как защитную реакцию СОЖ. Увеличение количества добавочных клеток (мукоцитов), вырабатывающих слизь в железах тела желудка, также выполняет протективную роль [6].

Таблица 1

Клеточный состав желёз желудка при хроническим гастрите у детей в зависимости от выраженности воспаления слизистой оболочки, ‰

Клетки	Выраженность воспаления			
	отсутствует	незначительная	умеренная	выраженная
Клетки фундальных желёз				
Главные	464 ± 11	309 ± 5	256 ± 8	188 ± 15
Париетальные	193 ± 10	229 ± 5	242 ± 7	256 ± 18
Добавочные	282 ± 11	324 ± 8	338 ± 8	348 ± 19
Эндокринные	62 ± 3	140 ± 5	165 ± 7	211 ± 15
Клетки пилорических желёз				
Париетальные	61 ± 13	41 ± 6	30 ± 6	17 ± 4
Добавочные	694 ± 13	617 ± 13	573 ± 10	527 ± 12
Эндокринные	245 ± 11	339 ± 13	396 ± 10	461 ± 11

Примечание: все различия с группой пациентов, у которых отсутствовал воспалительный процесс в СОЖ, высокодостоверны при значениях $p < 0{,}005$.

Таблица 2

Динамика клеточного состава желёз желудка у детей с *Hp*-ассоциированным хроническим гастритом через шесть месяцев после антихеликобактерной терапии

Клеточные субпопуляции	До лечения	После лечения
Фундальные железы		
Главные клетки	210 ± 10	281 ± 16**
Париетальные клетки	240 ± 14	216 ± 12*
Добавочные клетки	344 ± 19	340 ± 19
Эндокринные клетки	206 ± 15	163 ± 15*
Пилорические железы		
Париетальные клетки	18 ± 4	60 ± 11**
Добавочные клетки	537 ± 12	566 ± 12
Эндокринные клетки	445 ± 13	374 ± 13**

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

У части детей ($n = 36$) с выраженным воспалением СОЖ через шесть месяцев после курса антихеликобактерной терапии было проведено повторное гистологическое исследование гастробиоптатов. Во всех случаях была достигнута эрадикация *Hp* и наблюдался регресс воспалительных изменений в СОЖ. Установлено (табл. 2), что их регресс сопровождается значимым увеличением главных клеток с параллельным уменьшением париетальных и эндокринных клеток в фундальных железах, восстановлением числа париетальных эпителиоцитов и снижением количества эндокриноцитов в пилорических железах. Несмотря на явную положительную динамику, тем не менее полная нормализация клеточного состава желёз СОЖ через полгода после лечения не наступает.

Одной из форм ХГ является атрофический гастрит, рассматривающийся в качестве предракового состояния [1, 3]. Поэтому одной из задач работы было исследование клеточного состава фундальных и пилорических желёз при наличии морфологических признаков атрофии СОЖ. Чаще всего последние выявлялись в антральном отделе желудка (37,4 % пациентов), значительно реже – в теле (16,4 %), доминировала незначительная степень атрофии (76,2 %). Сравнительный анализ клеточного состава желёз желудка зафиксировал только некоторое снижение числа главных клеток в фундальных железах (в среднем на 22,7 %), тогда как другие субпопуляции эпителиоцитов фундальных и пилорических желёз не имели значимых отличий от соответствующих данных у детей с признаками атрофии СОЖ и без таковых. Частота обнаружения атрофии прямо коррелирует с выраженностью воспаления и с его динамикой: при регрессе процесса в результате лечения ее признаки уменьшались до степени «незначительная атрофия» или исчезали. Такие изменения патоморфологической картины характерны для так называемой неопределенной (ложной) атрофии, которая появляется вследствие выраженной клеточной инфильтрации и отека СОЖ, сопутствующих ее воспалению. В этих условиях происходит разрежение желёз в препарате СОЖ, что имитирует атрофический процесс [7, 8]. Истинная или определенная атрофия, по данным ряда исследований, у детей встречается редко, сопутствуя в основном аутоиммунному гастриту [9–12].

Выводы

1. При *Hp*-ассоциированном хроническом гастрите у детей наблюдается существенная перестройка клеточного состава желёз слизистой оболочки желудка. По мере увеличения выраженности воспаления в фундальных железах снижается число главных клеток, возрастает количество париетальных, добавочных и, особенно, эндокринных клеток. В пилорических железах регистрируется редукция пула париетальных, уменьшение популяции добавочных клеток и резкий рост эндокриноцитов.

2. При снижении выраженности воспаления наблюдаются положительные изменения клеточного состава желёз, но его полная нормализация через шесть месяцев после курса антихеликобактерной терапии не наступает.

3. У значительной части пациентов обнаруживаются морфологические признаки атрофии СОЖ, которая ассоциирована с воспалением и является неопределенной. Ее наличие существенным образом не влияет на клеточный состав желудочных желез, а регресс воспалительного процесса сопровождается уменьшением степени атрофии или полным исчезновением признаков последней.

Библиографический список

1. *Долгалёв И.В., Карева Е.Н., Лялюкова Е.А., Павлова Н.В.* Хронический гастрит: от гистологического протокола до обоснования этиопатогенетической терапии. Лечащий врач 2021; 2 (24): 30–34.

2. *Hussein H.A.* Evaluation of chronic gastritis in endoscopic antral biopsies using the updated Sydney system. Annals of the College of Medicine, Mosul 2019; 2 (41): 95–105.

3. *Chah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J., Li D.* AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert Review. Gastroenterology 2021; 4 (161): 1325–1332.

4. *Bockerstett K.F., Wong C.F., Koehm S., Ford E.L., DiPaolo R.J.* Molecular characterization of gastric epithelial cells using flow cytometry. Int J Mol Sci 2018; 19: 1096.

5. *Левит Р.М., Спивак Е.М.* Эндокринный аппарат желез слизистой оболочки желудка при ее хроническом воспалении у детей. Вопросы детской диетологии 2016; 5 (14): 55–57.

6. *Спивак Е.М., Левит Р.М., Хавкин А.И., Аккуратова И.С., Надежин А.С.* Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. Вопросы детской диетологии 2013; 6 (11): 24–27.

7. *Сидоркин А.О.* Клинико-морфологические сопоставления при атрофическом гастрите у детей и взрослых: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2011; 19.

8. *Спивак Е.М., Левит Р.М.* Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. Вопросы детской диетологии 2015; 4 (13): 38–45.

9. *Hoepler W., Hammer K., Hammer J.* Gastric phenotype in children with Helicobacter pylori infection undergoing upper endoscopy. Scan J of Gastroenterology 2011: 3 (46): 293–298.

10. *Archila P., Tovar L., Ruiz M.* Histological characteristics of chronic gastritis biopsies from children aged 1 to 16 years at the hospital infantile de San Jose from September 2008 to September 2010. Revista Colombiana de Gastroenterologia 2012; 27.2: 74–79.

11. *Marakhouski K., Kletski S., Devialtovskaya M.* Some features of intestinal metaplasia in children. Gastroentrol Pancreatol Liver Disord 2018; 7 (1): 1–7.

12. *Спивак Е.М., Левит Р.М.* Современные представления об аутоиммунном гастрите в детском возрасте. Вопросы детской диетологии 2017; 1 (15): 25–29.

13. *Kim Y.J., Lee S-U., Yang H., Kim J.H., Sung In-K., Park H.S.* Nodular gastritis as a precursor lesion of atrophic and metaplastic gastritis. Korean J Gastroenterol 2019; 6 (73): 332–340.

References

1. *Dolgaljov I.V., Kareva E.N., Ljaljukova E.A., Pavlova N.V.* Chronic gastritis: from the histological protocol to the justification of etiopathogenetic therapy. *Lechashhij vrach* 2021; 2 (24): 30-34 (in Russian).

2. *Hussein H.A.* Evaluation of chronic gastritis in endoscopic antral biopsies using the updated Sydney system. *Annals of the College of Medicine, Mosul* 2019; 2 (41): 95-105.

3. *Chah S.C., Piazuelo M.B., Kuipers E.J., Li D.* AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert Review. *Gastroenterology* 2021: 4 (161): 1325-1332.

4. *Bockerstett K.F., Wong C.F., Koehm S., Ford E.L., DiPaolo R.J.* Molecular characterization of gastric epithelial cells using flow cytometry. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1096.

5. *Levit R.M., Spivak E.M.* Endocrine apparatus of the glands of the gastric mucosa in its chronic inflammation in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2016; 5 (14): 55-57 (in Russian).

6. *Spivak E.M., Levit R.M., Havkin A.I., Akkuratova I.S., Nadezhin A.S.* Pathomorphological characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2013; 6 (11): 24-27 (in Russian).

7. *Sidorkin A.O.* Clinical and morphological comparisons in atrophic gastritis in children and adults: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb. 2011; 19 (in Russian).

8. *Spivak E.M., Levit R.M.* Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2017; 1 (15): 25-29 (in Russian).

9. *Hoepler W., Hammer K., Hammer J.* Gastric phenotype in children with Helicobacter pylori infection undergoing upper endoscopy. *Scan J of Gastroenterology* 2011: 3 (46): 293-298.

10. *Archila P., Tovar L., Ruiz M.* Histological characteristics of chronic gastritis biopsies from children aged 1 to 16 years at the hospital infantile de San Jose from September 2008 to September 2010. *Revista Colombiana de Gastroenterologia* 2012; 27.2: 74-79.

11. *Marakhouski K, Kletski S, Devialtovskaya M.* Some features of intestinal metaplasia in children. *Gastroentrol Pancreatol Liver Disord* 2018; 7 (1): 1-7.

12. *Spivak E.M., Levit R.M.* Modern ideas about autoimmune gastritis in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2017; 1 (15): 25-29 (in Russian).

13. *Kim Y.J., Lee S-U., Yang H., Kim J.H., Sung In-K., Park H.S.* Nodular gastritis as a precursor lesion of atrophic and metaplastic gastritis. *Korean J Gastroenterol* 2019; 6 (73): 332-340.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.10.2021
Одобрена: 12.01.2022
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Аккуратова-Максимова, И.С. Клеточный состав желез желудка при хроническом гастрите у детей / И.С. Аккуратова-Максимова, О.М. Манякина, О.В. Школина // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 21–26. DOI: 10.17816/pmj39121–26

Please cite this article in English as: Akkuratova-Maksimova I.S., Manyakina O.M., Shkolina O.V. Cellular composition of gastric glands in chronic gastritis among children. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 21-26. DOI: 10.17816/pmj39121–26

УДК 616.98: 578.834.1]-053.2-078.33
DOI: 10.17816/pmj39127–34

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ У ДЕТЕЙ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

К.С. Коротаева, Е.Г. Фурман, О.Н. Сумливая*
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

INTEGRAL LEUKOCGRAM INDICES IN CHILDREN WITH CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

K.S. Korotaeva, E.G. Furman, O.N. Sumlivaya*
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить изменение показателей гематологических лейкоцитарных индексов у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 в динамике инфекционного процесса.

Материалы и методы. Работа основана на анализе клинических и лабораторных данных 91 пациента детского возраста с COVID-19. На основе общего анализа крови у пациентов определены гематологические лейкоцитарные индексы: степень энтропии лейкоформулы по А.В. Горелову и соавт.; лейкоцитарный индекс интоксикации по В.К. Островскому; ядерный индекс степени эндотоксикоза по Г.Д. Даштаянц; индекс адаптации Гаркави; индекс Кребса; лейкоцитарный индекс; индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов; индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов.

Результаты. Наиболее чувствительными гематологическими индексами были степень энтропии лейкоформулы по А.В. Горелову и соавт., указывающая на нарушение динамического постоянства лейкоцитарной формулы; индексы соотношения нейтрофилов и моноцитов, соотношения лимфоцитов и моноцитов, показывающие наличие вирусной инфекции. В разгар инфекционного процесса показатель С-реактивного белка крови достоверно коррелировал с индексом эндотоксикоза по Г.Д. Даштаянц ($R = -0{,}271$; $p < 0{,}05$), индексом соотношения нейтрофилов и моноцитов ($R = 0{,}276$; $p < 0{,}05$); а в период ранней реконвалесценции – с лейкоцитарным индексом интоксикации по В.К. Островскому ($R = 0{,}743$; $p < 0{,}05$), индексами эндотоксикоза по Даштаянц ($R = -0{,}785$; $p < 0{,}05$) и соотношения нейтрофилов и моноцитов ($R = 0{,}743$; $p < 0{,}05$).

© Коротаева К.С., Фурман Е.Г., Сумливая О.Н., 2022
тел. +7 342 236 45 66
e-mail: son-2005@yandex.ru
[Коротаева К.С. – ординатор кафедры инфекционных болезней; Фурман Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, проректор по научной деятельности; Сумливая О.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней].

© Korotaeva K.S., Furman E.G., Sumlivaya O.N., 2022
tel. +7 342 236 45 66
e-mail: son-2005@yandex.ru
[Korotaeva K.S. – resident, Department of Infectious Diseases; Furman E.G. – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Deputy Rector for Scientific Research; Sumlivaya O.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases].

Выводы. Расчет гематологических лейкоцитарных индексов повышает информативность общего анализа крови у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19, дает важную дополнительную информацию об интоксикационном синдроме, состоянии иммунного ответа, о сохранении воспалительного процесса и в период реконвалесценции.
Ключевые слова. Коронавирусная инфекция COVID-19, дети, гематологические лейкоцитарные индексы.

Objective. To study the changes in hematological leukocyte indices among children with coronavirus infection COVID-19 in the dynamics of infectious process.
Materials and methods. The work is based on the analysis of clinical and laboratory data from 91 pediatric patients with COVID-19. On the basis of a general blood test, the following hematological leukocyte indices were determined: the entropy degree of leukogram according to A.V. Gorelov et al.; leukocyte intoxication index according to V.K. Ostrovsky; nuclear endotoxicosis degree index according to G.D. Dashtayants; Harkavi adaptation index; Krebs index; leukocyte index; neutrophils to monocytes ratio index; lymphocytes to monocytes ratio index.
Results. The most sensitive hematological indices were the entropy degree of leukogram according to A.V. Gorelov et al., indicating a violation of the dynamic constancy of leukogram; neutrophils to monocytes ratio indices, lymphocytes to monocytes ratio indices, showing the presence of a viral infection. At the peak of the infectious process, C-reactive blood protein index significantly correlated with the endotoxicosis index according to G.D. Dashtayants ($R = -0.271$; $p \leq 0.05$), with neutrophils to monocytes ratio index ($R = 0.276$; $p \leq 0.05$); and in the period of early convalescence - with leukocyte intoxication index according to V.K. Ostrovsky ($R = 0.743$; $p \leq 0.05$), with endotoxicosis indices according to Dashtayants ($R = -0.785$; $p \leq 0.05$) and neutrophils to monocytes ratio index ($R = 0.743$; $p \leq 0.05$).
Conclusions. The calculation of hematological leukocyte indices increases the information capability of the general blood test in children with coronavirus infection COVID-19, provides important additional information on intoxication syndrome, the state of immune response, the persistence of inflammatory process during the period of convalescence as well.
Keywords. Coronavirus infection COVID-19, children, hematological leukocyte indices.

Введение

В конце 2019 г. человечество встретилось с новым вызовом – пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1, 2]. Взрывное появление этой инфекции имеет серьезные последствия для здоровья людей. Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется поражением дыхательных путей, частым развитием пневмонии и дыхательной недостаточности. Несмотря на тяжесть заболевания, данная инфекция в меньшей степени поражает детей. Большая часть исследований и публикаций, касающихся новой коронавирусной инфекции COVID-19, относится к заболеванию взрослых, и их результаты не всегда могут быть экстраполированы на детей [3]. Исследования в настоящее время направлены на изучение этиологии COVID-19, патогенеза, клиники и осложнений, поиск методов лечения и профилактики [1–5]. По данным ряда исследователей не обнаружено статистически значимых изменений в клинических анализах крови у детей с COVID-19 или изменения были несущественными и кратковременными [5]. Для повышения информативности общего анализа крови на практике нередко используют интегральные показатели лейкоцитарной формулы крови – гематологические лейкоцитарные индексы (ГЛИ) [6–8], которые дают дополнительную информацию о степени интоксикации организма, состоянии иммунной реактивности пациентов. ГЛИ широко используют в диагностике инфекционных заболеваний, соматической

и хирургической патологиях у пациентов в различных возрастных группах. В доступной нам литературе мы не нашли исследований ГЛИ у детей с COVID-19, что и явилось в последующем целью нашего исследования.

Цель исследования – изучить изменение показателей ГЛИ у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 в динамике инфекционного процесса.

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе клинических данных и результатах лабораторного обследования 91 пациента детского возраста с коронавирусной инфекцией COVID-19, находившихся на лечении в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» в 2020 году. Диагноз пациентам был поставлен на основании эпидемиологических, клинико-анамнестических и специфических лабораторных данных. Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

На основе общего анализа крови у пациентов мы рассчитали ГЛИ: степень энтропии лейкоформулы (СЭЛ) по Горелову и соавт., 2011: $(Me_n-Me_p)^2 + (Mi_n-Mi_p)^2 + (B_n-B_p)^2 + + (P_n-P_p)^2 + (S_n-S_p)^2 + (E_n-E_p)^2 + (L_n-L_p)^2 + + (Mo_n-Mo_p)^2$); лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИО) по В.К. Островскому: сегментоядерные (%) + палочкоядерные (%) + метамиелоциты (%) + миелоциты (%) + плазматические (%)/моноциты (%) + лимфоциты (%) + плазматические (%); ядерный индекс степени эндотоксикоза (ИЭД) по Г.Д. Даштаянц: моноциты (%) + метамиелоциты (%) + палочкоядерные (%) / сегментоядерные (%); индекс адаптации Гаркави (ИГ): лимфоциты (%) / сегментоядерные (%); индекс Кребса (ИК): сегментоядерные (%) + палочкоядерные (%) / лимфоциты (%); лейкоцитарный индекс (ЛИ): лимфоциты (%) / (сегментоядерные (%) + палочкоядерные (%) + метамиелоциты (%) + миелоциты (%)); индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИНМ): (сегментоядерные (%) + палочкоядерные (%)) / моноциты (%); индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИЛМ): лимфоциты (%) / моноциты (%).

Статистический анализ полученных данных проводился на IBM-совместимом компьютере с применением интегрированных программ Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Statsoft Inc, USA). Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, представляющего собой интервал между 25-м и 75-м перцентилями. Для сравнения двух независимых ненормально распределенных выборок использовали *U*-тест Манна – Уитни (Mann – Whitney *U*-test), а для сравнения двух зависимых ненормально распределенных выборок применяли тест Уилкоксона (Wilcoxon matched pair test). Анализ зависимостей осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции (*R*) Спирмена. Различия между группами считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В группе обследованных было 46 (51 %) мальчиков и 45 (49 %) девочек в возрасте 6 (2–10) лет (*Me* (25–75 percentile)). При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что у 76 пациентов (83,5 %) заболеванию предшествовал контакт с больным коронавирусной инфекцией COVID-19.

Бессимптомная форма выявлена в 21,9 % случаев (20 детей), легкая форма (острая респираторная вирусная инфекция легкого течения) – в 58,3 % (53 человека) и среднетяжелая (пневмония без дыхательной недостаточности) – у 19,8 % (18). Сопутствующая патология имела место у 42 (46,2 %) детей с COVID-19. Причем при бессимптомной форме – у 7 (35 %)

человек, при легкой форме – у 23 (43,3 %) и среднетяжелой – у 12 (66,7 %).

Температурная реакция зарегистрирована у 50 (70,4 %) пациентов (табл. 1). Чаще она имела фебрильный характер (у 27 человек; 54 %), реже была субфебрильной (16; 32 %) или высокой (7–14 %). Катаральный синдром проявлялся сухим приступообразным кашлем у 20 (28,2 %) детей, насморк отмечали 35 (38,5 %), дискомфорт при глотании – 21 (29,6 %). Астенический синдром в виде выраженной слабости, утомляемости зарегистрирован у 37 детей (52,1 %). Общемозговые симптомы включали в себя развитие умеренной головной боли диффузного характера у 17 (26,8 %) больных. Поражение периферической нервной системы проявлялось поражением обонятельных нервов с развитием аносмии у 5 человек (7 %). Поражение желудочно-кишечного тракта характеризовалось болями в животе у 12 (16,9 %) детей, диареей – у 8 (11,3 %) и, реже, рвотой – у 6 (8,5 %). Поражение кожных покровов наблюдалось в виде кратковременной пятнистой сыпи у 2 (2,8 %) пациентов.

В общем анализе крови у большинства детей (73 больных; 80,2 %) выявлен нормоцитоз, лейкопения – у 9 (9,9 %), лейкоцитоз – также у 9 (9,9 %). У 10 (10,9 %) регистрировался нейтрофиллез, повышение СОЭ – у 11 (12,1 %). В динамике инфекционного процесса в сторону снижения изменялись показатели гемоглобина ($p = 0{,}004$), цветового показателя ($p = 0{,}003$), тромбоцитов ($p = 0{,}001$), гематокрита (0,043), палочкоядерных лейкоцитов ($p = 0{,}001$), моноцитов ($p = 0{,}023$), СОЭ ($p = 0{,}001$); в сторону повышения – эозинофилы ($p = 0{,}024$).

Таблица 1

Клинические проявления у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19

Клинические проявления	Число случаев, $n = 71$	
	абс.	%
Лихорадка	50	70,4
Кашель	20	28,2
Насморк	35	49,2
Дискомфорт в горле	21	29,6
Слабость	37	52,1
Аносмия	5	7,0
Боль в животе	12	16,9
Рвота	6	8,5
Головная боль	17	26,8
Боль за грудиной	3	4,2
Сыпь	2	2,8

На основе общего анализа крови мы рассчитали ряд интегральных показателей лейкоцитарной формулы в динамике инфекционного процесса (табл. 2).

В разгар инфекционного процесса ИЭД составил 0,2 (0,1–0,35), не отличался от значений здоровых (0,646); ИГ – 1,6 (0,98–2,41), не отличался от значений здоровых ($p = 0{,}112$); ИНМ – 7,5 (4,37–15,93), отличался от контрольных данных ($p = 0{,}005$); ИЛМ – 11,8 (6,83–19,5), отличался от значений здоровых (0,001). В разгар инфекционного процесса СЭЛ была 10 и более у 42 человек (46,2 %), что соответствует выраженным изменениям в гемограмме.

В динамике инфекции лейкоцитарные индексы не изменялись, кроме ИГ – он снижался ($p = 0{,}001$). В период ранней реконвалесценции ИЭД был 0,14 (0,1–0,19), отличалось от значений здоровых (0,001), ИГ – 1,6 (1,0–2,96), не отличался от значений здоровых (0,044), ИНМ – 79,2 (6,43–12,0), отличался от значений контрольной группы ($p = 0{,}001$), ИЛМ – 13,8 (9,22–24,0), отличался от значений здоровых ($p = 0{,}001$).

В разгар инфекционного процесса показатель С-реактивного белка (СРБ) крови достоверно коррелировал с ИЭД ($R = -0{,}271$; $p < 0{,}05$) и ИНМ ($R = 0{,}276$; $p < 0{,}05$); а в период ранней реконвалесценции СРБ коррелировал с ЛИИО ($R = 0{,}743$; $p < 0{,}05$), а также с ИЭД ($R = -0{,}785$; $p < 0{,}05$) и ИНМ ($R = 0{,}743$; $p < 0{,}05$).

Таблица 2

Показатели ГЛИ у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 в динамике инфекционного процесса

Показатель	Контрольная группа	Период разгара	p_1	Период ранней реконвалесценции	p_2	p_3
Степень энтропии лейкоформулы по А.В. Горелову и соавт. (СЭЛ)	1,75 (0,8–3,6)	9,1 (3,16–19,94)	0,001*	7,1 (1–16,25)	0,004*	0,056
ЛИИ по Островскому (ЛИИО)	0,79 (0,44–1,14)	0,6 (0,4–0,94)	0,327	0,61 (0,32–0,88)	0,138	0,879
Индекс эндотоксикоза по Г.Д. Даштаянц (ИЭД)	0,23 (0,15–0,31)	0,2 (0,1–0,35)	0,646	0,14 (0,1–0,19)	0,001*	0,001*
Индекс Гаркави (ИГ)	1,06 (0,71–1,57)	1,6 (0,98–2,41)	0,112	1,6 (1,0–2,96)	0,044*	0,876
Индекс Кребса (ИК)	0,95 (0,51–1,41)	0,7 (0,43–1,06)	0,184	0,64 (0,34–1,0)	0,056	0,694
Лейкоцитарный индекс (ЛИ)	1,06 (0,71–1,57)	1,4 (0,94–2,32)	0,184	1,56 (1,0–2,96)	0,056	0,674
Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИНМ)	4,51 (3,27–6,92)	7,5 (4,37–15,93)	0,005*	9,2 (6,43–12,0)	0,001*	0,465
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИЛМ)	5,38 (4,36–6,38)	11,8 (6,83–19,5)	0,001*	13,8 (9,22–24,0)	0,001*	0,112

Примечание: достоверность * – $p < 0,05$;
p_1 – достоверность различий между больными в период разгара и контрольной группой;
p_2 – достоверность различий между больными в период ранней реконвалесценции и контрольной группой;
p_3 – достоверность различий между больными в динамике инфекционного процесса.

Анализ интегральных показателей лейкоцитарной формулы крови у пациентов со всеми формами COVID-19 показал, что наиболее чувствительными на протяжении всего инфекционного процесса являются СЭЛ, указывающая на нарушение динамического постоянства лейкоцитарной формулы; ИНМ и ИЛМ, показывающие наличие вирусной инфекции. В период ранней реконвалесценции отличались от контрольных значений также ИЭД и адаптационный ИГ.

Далее мы рассчитали и проанализировала ГЛИ в динамике у групп пациентов с бессимптомной, легкой и среднетяжелой формами (табл. 3). У пациентов с бессимптомной формой в разгар инфекционного процесса от значений у здоровых лиц отличались показатели СЭЛ ($p = 0,004$) и ИЛМ ($p = 0,001$). В период ранней реконвалесценции при бессимптомной форме от группы контроля различались данные СЭЛ ($p = 0,009$), ИЭД ($p = 0,003$), ИНМ ($p = 0,001$) и ИЛМ ($p = 0,001$). Причем в динамике при бессимптомной форме не отмечено достоверных изменений исследуемых ГЛИ. Также не установлено различий ГЛИ при бессимптомной форме по сравнению с другими формами, кроме СЭЛ в период ранней реконвалесценции при среднетяжелой форме ($p = 0,021$).

Таким образом, при бессимптомной форме, несмотря на отсутствие клинических проявлений, отмечается изменение СЭЛ и ИЛМ в период разгара инфекции. Данные нарушения сохраняются и в периоде ранней реконвалесценции, что, вероятно, свидетельствует о наличии скрытых проявлений COVID-19 и требует динамического наблюдения.

У пациентов с легкой формой COVID-19 в период разгара инфекционного процесса от значений у здоровых отличались следующие ГЛИ: СЭЛ ($p = 0,001$), ИНМ ($p = 0,004$), ИЛМ ($p = 0,001$). В динамике в сторону снижения достоверно изменялся ИЭД ($p = 0,001$). В период ранней реконвалесценции от значений контрольной группы отличались ИЭД ($p = 0,001$), ИНМ ($p = 0,000$), ИЛМ ($p = 0,046$). Установлено, что достоверно отличались

Таблица 3

Показатели ГЛИ у детей с различными формами коронавирусной инфекцией COVID-19 в динамике инфекционного процесса

Гематологический индекс	Период разгара инфекции			Период ранней реконвалесценции			p_1	p_2	p_3
	Бессимптомная форма	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Бессимптомная форма	Легкая форма	Среднетяжелая форма			
Степень Энтропии лейкоформулы по А.В. Горелову и соавт. (СЭЛ)	14,48 (1,75–21,86)	7,2 (3,64–17,28)	15,1 (2,54–22,35)	7 (2,11–10,87)	4,08 (1–15,89)	4,08 (1–15,89)	0,228	0,102	0,586
ЛИИ по Островскому (ЛИИО)	0,58 (0,37–0,99)	0,6 (0,49–0,91)	0,7 (0,23–2,07)	0,72 (0,39–0,93)	0,67 (0,38–0,96)	0,67 (0,38–0,96)	0,460	0,609	0,084
Индекс эндотоксикоза по Г.Д. Даштаянц (ИЭД)	0,193 (0,08–0,33)	0,2 (0,09–0,34)	0,2 (0,17–0,34)	0,12 (0,07–0,17)	0,14 (0,11–0,19)	0,14 (0,11–0,19)	0,063	0,001*	0,266
Индекс Гаркави (ИГ)	1,77 (0,94–2,62)	1,6 (1,08–2,06)	1,3 (0,46–4,17)	1,34 (0,95–2,45)	1,43 (0,98–2,58)	1,43 (0,98–2,58)	0,438	0,702	0,102
Индекс Кребса (ИК)	0,64 (0,39–1,09)	0,7 (0,53–1,04)	0,8 (0,24–2,19)	0,75 (0,41–1,07)	0,7 (0,39–1,05)	0,7 (0,39–1,05)	0,460	0,871	0,040*
Лейкоцитарный индекс (ЛИ)	1,56 (0,94–2,52)	1,4 (0,96–1,9)	1,3 (0,46–4,12)	1,34 (0,95–2,45)	1,43 (0,96–2,58)	1,43 (0,96–2,58)	0,609	0,861	0,084
Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИНМ)	7,48 (4,15–12,56)	8,0 (4,48–16,15)	5,9 (4,58–14,69)	10,85 (6,64–18,25)	8,25 (6,67–11,17)	8,25 (6,67–11,17)	0,326	0,831	0,758
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИЛМ)	13 (9,46–18,37)	11,4 (6,17–20,38)	10,9 (7,45–17,35)	16 (7,71–30,88)	13 (9–19)	13 (9–19)	0,234	0,600	0,136

Примечание: достоверность * – $p < 0,05$;

p_1 – достоверность различий между больными с бессимптомной формой в динамике инфекционного процесса;

p_2 – достоверность различий между больными с легкой формой в динамике инфекционного процесса;

p_3 – достоверность различий между больными с среднетяжелой формой в динамике инфекционного процесса.

при легкой и среднетяжелой формах СЭЛ ($p = 0,008$) и ИЛМ ($p = 0,047$).

Таким образом, при легкой форме оказались самыми чувствительными на внедрение возбудителя СЭЛ, ИНМ, ИЛМ, а также ИЭД.

При среднетяжёлой форме в период разгара инфекции достоверно от значений контрольной группы отличались данные СЭЛ ($p = 0,001$) и ИЛМ ($p = 0,001$). В динамике достоверно изменялся в сторону снижения ИК ($p = 0,040$). В период ранней реконвалесценции от значений у здоровых детей отличались данные СЭЛ ($p = 0,001$), ЛИИО ($p = 0,027$), ИГ ($p = 0,011$), ИК ($p = 0,011$), ЛИ ($p = 0,011$), ИЛМ ($p = 0,009$), ИЛМ ($p = 0,047$), кроме индекса ИЭД ($p = 0,075$). В период разгара инфекции не установлено отличий показателей ГЛИ при среднетяжелой форме с бессимптомной и легкой формами.

Следовательно, при среднетяжелой форме активно реагировали на развитие инфекционного процесса максимальное количество ГЛИ: СЭЛ, ИЛМ, а в процессе ранней реконвалесценции от значений контрольной группы отличались и ИГ, ИК, ЛИ, ИЛМ и ИНМ.

У детей с сопутствующими бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями может быть выражена эозинофилия [9].

Программа лечения предусматривала назначение комплексной терапии с учетом тяжести течения инфекции. Отрицательный

результат исследования на SARS-CoV-2 мазка из носоглотки методом полимеразной цепной реакции в среднем получали на 11-й день (10; 13,75) от начала заболевания. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии под наблюдение участковых педиатров.

Выводы

Таким образом, у детей коронавирусная инфекция COVID-19 протекает в бессимптомной форме в 21,9 % случаев, в легкой – в 58,3 % и среднетяжелой – у 19,8 %. Расчет ГЛИ увеличивает информативность рутинного общего анализа крови у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 детей, дает важную дополнительную информацию об интоксикационном синдроме, состоянии иммунного ответа, степени адаптации, о сохранении воспалительного процесса и в период ранней реконвалесценции. Наиболее информативными интегральными показателями лейкоцитарной формулы у детей с COVID-19 являются СЭЛ, ИНМ, ИЛМ, а также ИЭД.

Библиографический список

1. *Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г.* Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (6): 57–62.

2. *Фурман Е.Г.* Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (3): 245–251.

3. *Фурман Е.Г., Репецкая М.Н., Корюкина И.П.* Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия (обзор литературы). Пермский медицинский журнал 2020; 37 (2): 5–14.

4. *Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Репецкая М.Н.* Бронхиальная астма у детей в условиях новой коронавирусной инфекции. Доктор.Ру 2020; 19 (10): 42–47.

5. *Мелехина Е.В., Николаева С.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Ильинская А.С., Акопян А.С., Крапивкин А.И., Корсунский А.А., Горелов А.В.* COVID-19 у госпитализированных детей: клинико-лабораторные особенности. Медицинский оппонент 2020; 4 (12): 24–31.

6. *Абрамович М.Л., Плоскирева А.А.* Комплексная оценка гематологических показателей в клинических исследованиях при инфекционной патологии. Инфекционные болезни 2015; 13 (1): 97–102.

7. *Абрамович М.Л., Плоскирева А.А.* Особенности гематологических показателей при острых респираторных инфекциях у детей разного возраста. Лечащий врач 2015; 11: 59–64.

8. *Горелов А.В., Кирилличева Г.Б., Плоскирева А.А.* Способ оценки энтропии лейкоцитарной формулы человека. Патент на изобретение РФ № 2466402, опубл. 27.04.2011.

9. *Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И.* Бронхиальная астма у детей. М.: Российский университет дружбы народов (РУДН) 2019; 211.

References

1. *Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G.* Novaya koronavirusnaya infekciya COVID-19: osobennosti techeniya u detejv Rossijskoj Federacii. Pediatriya. ZHurnal im. G.N. Speranskogo 2020; 99 (6): 57-62 (in Russian).

2. *Furman E.G.* Koronavirusnaya infekciya COVID-19 i deti. Pediatriya. ZHurnal im. G.N. Speranskogo 2020; 99 (3): 245-251 (in Russian).

3. *Furman E.G., Repeckaya M.N., Koryukina I.P.* Porazhenie nizhnih dyhatel'nyh putej i legkih pri koronavirusnoj infekcii COVID-19 u detej i vzroslyh: skhodstva i otlichiya (obzor literatury). Permskij medicinskij zhurnal 2020; 37 (2): 5-14 (in Russian).

4. *Furman E.G., Huzina E.A., Repeckaya M.N.* Bronhial'naya astma u detej v usloviyah novoj koronavirusnoj infekcii. Doktor.Ru 2020; 19 (10): 42-47 (in Russian).

5. *Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Muzyka A.D., Ponezheva ZH.B., Il'inskaya A.S., Akopyan A.S., Krapivkin A.I., Korsunskij A.A., Gorelov A.V.* COVID-19 u gospitalizirovannyh detej: kliniko-laboratornye osobennosti. Medicinskij opponent 2020; 4 (12): 24-31 (in Russian).

6. *Abramovich M.L., Ploskireva A.A.* Kompleksnaya ocenka gematologicheskih pokazatelej v klinicheskih issledovaniyah pri infekcionnoj patologii. Infekcionnye bolezni 2015; 13 (1): 97-102 (in Russian).

7. *Abramovich M.L., Ploskireva A.A.* Osobennosti gematologicheskih pokazatelej pri ostryh respiratornyh infekciyah u detej raznogo vozrasta. Lechashchij vrach 2015; 11: 59-64 (in Russian).

8. *Gorelov A.V., Kirillicheva G.B., Ploskireva A.A.* Sposob ocenki entropii lejkocitarnoj formuly cheloveka. Patent na izobretenie RF № 2466402, opubl. 27.04.2011 (in Russian).

9. *Ovsyannikov D.YU., Furman E.G., Eliseeva T.I.* Bronhial'naya astma u detej. Moscow: Rossijskij universitet druzhby narodov (RUDN) 2019; 211.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.10.2021
Одобрена: 15.01.2022
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Коротаева, К.С. Интегральные показатели лейкоцитарной формулы у детей с коронавирусной инфекцией COVID-19 / К.С. Коротаева, Е.Г. Фурман, О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 27–34. DOI: 10.17816/pmj39127–34

Please cite this article in English as: Korotaeva K.S., Furman E.G., Sumlivaya O.N. Integral leukocgram indices in children with coronavirus infection COVID-19. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 27-34. DOI: 10.17816/pmj39127–34

УДК 616.89.441-008.6-07
DOI: 10.17816/pmj39135–46

СИНДРОМ ДИСМОРФОФОБИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Н.И. Храмцова[1], С.А. Плаксин[1]*, Ю.Ю. Заякин[1], А.С. Глушенков[2], М.В. Фадеева[2], А.Ю. Соцков[1], Д.Н. Пономарев[1]

[1]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[2]Московский государственный университет пищевых производств, Россия

BODY DYSMORPHIC DISORDER: SOME DIAGNOSTIC APPROACHES

N.I. Khramtsova[1], S.A. Plaksin[1]*, Yu.Yu. Zayakin[1], A.S. Glushenkov[2], M.V. Fadeeva[2], A.Yu. Sotskov[1], D.N. Ponomarev[1]

[1]E.A. Vagner Perm State Medical University,
[2]Moscow State University of Food Production, Russian Federation

Цель. Анализ данных, связанных с дисморфофобией (body dysmorphic disorder, BDD), – психическим расстройством, характеризующимся чрезмерной озабоченностью каким-либо мнимым или легким физическом дефектом, вызывающим значительный дискомфорт, неблагополучие в социальной сфере и других важных областях деятельности человека, а также анализ возможности применения зарубежных валидизированных методик для выявления дисморфофобии в русскоязычной аудитории.

Материалы и методы. Переведены на русский язык два опросника, BDDQ-DV и DCQ. Анкетирование проводилось в трех выборках: пациентки соматического стационара ($n = 55$), клиентки пластического хирурга ($n = 71$) и студентки старших курсов Пермского государственного медицинского университета ($n = 31$).

Результаты. Положительный ответ на вопрос о наличии «дефекта» внешности был дан большинством участников анкетирования. Большая часть опрошенных подробно описала те «недостатки» своей внешности, которые их беспокоят. Более половины из них много думают о нем. Вопрос с просьбой указать свой «дефект» позволяет врачу уточнить показания к его коррекции. Открытый вопрос с

© Храмцова Н.И., Плаксин С.А., Заякин Ю.Ю., Глушенков А.С., Фадеева М.В., Соцков А.Ю., Пономарев Д.Н., 2022
тел. +7 902 476 94 31
e-mail: splaksin@mail.ru
[Храмцова Н.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1; Плаксин С.А. – профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Заякин Ю.Ю. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии; Глушенков А.С. – ординатор; Фадеева М.В. – ординатор; Соцков А.Ю. – студент VI курса; Пономарев Д.Н. – студент VI курса].

© Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Zayakin Yu.Yu., Glushenkov A.S., Fadeeva M.V., Sotskov A.Yu., Ponomarev D.N., 2022
tel. +7 902 476 94 31
e-mail: splaksin@mail.ru
[Khramtsova N.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare № 1; Plaksin S.A. – MD, PhD, Professor, Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Zayakin Yu.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Psychiatry, Narcology anf Medical Psychology; Glushenkov A.S. – resident; Fadeeva M.V. – resident; Sotskov A.Yu. – sixth year student; Ponomarev D.N. – sixth year student].

просьбой описать то, как «дефект» влияет на повседневную жизнь, в том случае, если не показана коррекция «недостатка» по медицинским показаниям, позволяет врачу соматического профиля направить пациента на консультацию к специалисту по психологической коррекции. Ответы на закрытые вопросы о выраженности переживаний о своем «дефекте», о нарушениях в социальной, профессиональной жизни, о том, сколько времени занимают мысли о «дефекте» и попытки его скрыть, а также о том, консультировались ли раньше респонденты по этому поводу у врача и каковы были результаты консультации, позволяют заподозрить у респондента наличие дисморфофобии и своевременно направить его к профильному специалисту. Анализ внутренней согласованности продемонстрировал возможность применения указанных опросников в научных исследованиях (альфа Кронбаха 0,82–0,84).
Выводы. Представленные русскоязычные версии опросников DCQ и BDDQ-DV могут быть рекомендованы для проведения научных исследований в качестве скрининг-инструмента для выявления синдрома дисморфофобии среди лиц женского пола различных возрастных групп. Однако внедрение их в практическую деятельность требует более глубокой адаптации к русскоязычной аудитории.
Ключевые слова. Дисморфофобия, дисморфомания, опросник, качество жизни, DCQ, BDDQ-DV.

Objective. Dysmorphophobis (body dysmorphic disorder, BDD) is a mental disorder characterized by excessive preoccupation with any imaginary or mild physical defect that causes significant discomfort, distress in the social sphere and other important areas of human activity.
The aim was to analyze the possibilities of foreign validated methods for detecting body dysmorphic disorder in a Russian-speaking audience.
Materials and methods. Two questionnaires have been translated into Russian, BDDQ-DV and DCQ. The survey was carried out in three samples: patients of a somatic hospital (55 women), clients of a plastic surgeon (71 women) and senior students of the Perm State Medical University (31 women).
Results. A positive answer to the question about the presence of a “defect” in appearance was given by the majority of the survey participants. Most of them described in detail those “defects” of their appearance that bother them. More than half of them think a lot about the defects. A question with a request to describe the "defect" allows the doctor to clarify the indications for its correction. If the medical correction is not indicated, the physician of the somatic profile can refer the patient for psychological correction. Answers regarding the severity of feelings about the “defect”, about disorders in social and professional life, about how long it takes to think about a “defect” and attempts to hide it, as well as whether the respondents have previously consulted about it with a doctor, and what were the results of consultation, allow us to suspect the presence of BDD and refer the respondent to a profile specialist. The analysis of internal consistency demonstrated the possibility of using these questionnaires in scientific research (Cronbach's alpha 0.82–0.84).
Conclusions The presented Russian-language versions of the DCQ and BDDQ-DV questionnaires can be recommended for scientific research as a screening tool for detecting body dysmorphic disorder among females of different age groups. However, their implementation in practice requires a deeper adaptation to the Russian-speaking audience.
Keywords. Body dysmorphic disorder, BDD, questionnaire, quality of life, DCQ, BDDQ-DV.

Введение

Дисморфофобия (body dysmorphic disorder, BDD) – психическое расстройство, характеризующееся чрезмерной озабоченностью каким-либо мнимым или легким физическом дефектом, вызывающем значительный дискомфорт, неблагополучие в социальной сфере и других важных областях деятельности человека [1, 2].

Дисморфофобия определяется с частотой 2 % и более в общей популяции, от 2,2 до 13 % – среди студентов, от 6 до 15 % – среди клиентов пластического хирурга [3].

Дисморфофобические переживания, как правило, характеризуются неадекватной оценкой «дефекта» своей внешности и, как следствие, нереалистичными требованиями по их исправлению, адресованными соответствующим специалистам [4]. Данная кате-

гория пациентов потенциально конфликтогенна, а исправление заявленного ими «недостатка» не решает их субъективной проблемы, следовательно, любой результат будет рассматриваться как неудовлетворительный [5]. Таким образом, уже на первичном приеме при принятии решения о виде и объеме медицинской помощи необходимо учитывать не только физическое состояние, но и психический анамнез и статус пациента [6]. Поскольку такие пациенты нуждаются прежде всего в психологической и психиатрической помощи, своевременное выявление данной патологии позволяет исключить возможные последствия необоснованных медицинских манипуляций [4, 7].

Наличие же признаков дисморфофобического симптомокомплекса у респондента позволяет заподозрить существующий ряд методик, однако единого диагностического подхода на данный момент не разработано. Традиционно используются клинико-патопсихологический и анамнестический методы, а также специальные «объективизирующие» экспериментально-психологические тесты, существенная часть которых представлена на английской языке, отражающем соответствующую ментальность и не учитывающем культуральные особенности самосознания представителей различных этнических групп, а разработанные оригинальные русскоязычные анкеты не валидизированы и не опробованы на репрезентативной выборке.

В настоящее время продолжается разработка способов ранней диагностики дисморфофобии как отечественными авторами [8], так и зарубежными [9, 10]. Из последних инструментов следует отметить опросники BDDQ-DV и DCQ, которые продемонстрировали состоятельность в ряде научных исследований, подтвердили свою эффективность многолетним опытом [9] и служат не только хорошим инструментом скрининга, но и позволяют прогнозировать результаты эстетических операций, в силу чего могут быть рекомендованы для применения среди клиентов пластическими хирургами и дерматологами [10].

Цель исследования – анализ возможности применения зарубежных валидизированных методик для выявления дисморфофобии в русскоязычной аудитории.

Материалы и методы исследования

Переведены на русский язык два опросника для выявления дисморфофобии – BDDQ-DV (прил. 1) и DCQ (прил. 2).

Анкетирование проводилось в трех выборках, относительно однородных по основным демографическим показателям и являющихся по отношению друг к другу группами сравнения: пациенты соматического стационара, пациенты пластического хирурга и студенты старших курсов Пермского государственного медицинского университета. Исследование проводилось в соответствии с юридическими и этическими требованиями к проведению современных научных исследований. Критериями включения служили: женский пол, отсутствие тяжёлой психической и соматической патологии и аномалий развития, добровольное информированное согласие. Одна из групп – 31 студентка в возрасте от 21 до 32 лет (в среднем 22,6 ± 2,3 г., здесь и далее – стандартное отклонение среднего). Группа пациентов пластического хирурга: 71 женщина в возрасте от 22 до 51 лет (34,0 ± 6,8 г.); все они обратились для консультации по вопросам коррекции внешности. Пациенты отделений хирургии, акушерства и гинекологии и терапии состояли из 55 женщин в возрасте от 18 до 61 года (45,7 ± 12,6 г.).

Все группы значимо отличались друг от друга по возрасту и социальному статусу, что необходимо для определения возможностей

опросников в разных возрастных и социальных категориях. Целевой группой служили пациенты соматического стационара. Пациенты пластического хирурга были выбраны с учетом их валидации в зарубежных исследованиях, а также высокого, по литературным данным, распространения среди них дисморфофобии. Студенты были выбраны для сравнения в качестве более молодой возрастной группы.

Респондентам предлагалась анкета, включающая оба опросника, размещенных на одной странице. В некоторых вопросах предлагалось выбрать определенное количество баллов, другие вопросы были открытыми. Время на заполнение анкеты не ограничивалось, заполнение анкеты подразумевало согласие на участие в исследовании. Невыполнение технических условий анкетирования исключало соответствующие данные из клинического и статистического анализа полученных результатов.

Баллы ответов на вопросы анкеты BDDQ-DV рассчитывались следующим образом: ответы «да» и «нет» оценивались качественно, при наличии пяти вариантов ответов балл рассчитывался от 1 до 5. Наличие среди ответов хотя бы одного балла «3» и выше, то есть те случаи, когда имеющийся или мнимый дефект в той или иной степени вызывает нарушения в повседневной жизни анкетируемого, позволял заподозрить наличие дисморфофобии [11].

Во втором опроснике, DCQ, каждый из четырех вариантов ответов оценивался по шкале от 0 до 3 [11]. Общий балл анкеты рассчитывался как сумма баллов по каждому из ответов [12].

Статистический анализ произведен с помощью программ Microsoft Excel и Statistica (Statsoft). Анализ типа распределений данных методом Лиллиефорса показал непараметрический характер, поэтому средние ответы на вопросы анкеты представлены в виде медианы и квартилей. Анализ различия между группами производился с помощью критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди заполненных студентами анкет ответ на первый вопрос о наличии недостатка (дефекта) внешности у всех был положительным. В группе пациенток пластического хирурга 62 (87 %) женщины утвердительно ответили на вопрос, лишь 8 – дали отрицательный вариант ответа, несмотря на то что все они обратились на консультацию к пластическому хирургу. Среди пациентов соматического стационара наличие у себя недостатка (дефекта) внешности отметили 23 (42 %). По ответу на данный вопрос все три группы статистически значимо отличались друг от друга ($p = 0,04$). Далее проанализированы анкеты тех, кто положительно ответил на первый вопрос.

На вопрос о том, беспокоит ли их эта проблема, и о том, продолжительно ли они над ней размышляют, ответили положительно 35 (56 %) пациентов пластического хирурга, 16 (52 %) студентов и 15 (65 %) пациентов стационара.

Среди пациентов пластического хирурга свой дефект идентифицировали 60 (98 %), причем 26 (42 %) из них подробно пояснили вопрос о характере влияния обеспокоенности этим дефектом на их жизнь: «бесконечные мысли», «не помогают другие варианты», «нарушение в личной жизни», «в плане здоровья», «влияет на мою работу», «дает неуверенность», «интимную», «комплекс (психологическое состояние)», «лишние отрицательные эмоции», «стресс», «на одежду которую я ношу, «походы в баню», «неполноценность», «неуверенность», «замкнутость», «неудовлетворенность», «огорчение», «стеснение», «хотелось бы не думать об этом недостатке», «регулярно делаю диспорт». Интересно, что двое из них при ответе на уточняющий вопрос о дефекте описали не ту часть тела, по

поводу которой они обратились: пациентка, обратившаяся для коррекции фигуры, заявила, что ее тревожат морщины под глазами, а пациентка, обратившаяся для коррекции формы живота, сообщила, что ее «не устраивают грудь, бедра, ягодицы».

Среди студентов обозначили наличие дефекта 29 (94 %) человек: из них 6 (19 %) назвали форму носа, 6 (19 %) – «полноту фигуры», 5 (16 %) – размеры и форму живота, 3 (10 %) – недостатки волос и кожи, 3 (10 %) – «все тело», 2 (6 %) – форму и объём бедер. Более трети из них – 11 (35 %) – в ответе на следующий вопрос пояснили, что этот недостаток не имеет или имеет незначительное влияния на их жизнь, 7 (23 %) человек указали неуверенность в себе из-за этого, а одна студентка отметила, что ее «полнота» имеет катастрофическое влияние на ее жизнь.

Пациенты стационара оказались в меньшей степени готовыми описать свой дефект – 16 (70 %). Для 5 (17 %) проблемой оказался их живот, у 4 (17 %) – лишний вес, у 2 (7 %) – варикозно расширенные вены на ногах, у 7 (30 %) – иные параметры фигуры.

На вопрос, вызывает ли дефект «огорчение, страдание, боль», ответили отрицательно 6 (10 %) пациенток пластического хирурга, 3 (10 %) студентки и никто из пациентов стационара. «Сильно» беспокоит 10 (16 %) пациенток пластического хирурга, 4 (13 %) студенток и 6 (26 %) пациенток стационара, «очень сильно» – одну (2 %), одну (3 %) и 4 (17 %) соответственно. Балл «3» и выше (дефект в какой-либо степени затрудняет повседневное функционирование в данном аспекте, то есть вероятность заподозрить симптомы дисморфофобии) выявлен у 16 (52 %) студенток, 39 (62 %) клиенток пластического хирурга и 19 (83 %) пациенток стационара.

Не вызывает нарушений в социальной, профессиональной и других аспектах повседневной жизни «дефект» внешности у 29 (46 %) пациенток пластического хирурга, 15 (48 %) студенток и ни у кого из пациенток стационара. «Сильно» и «очень сильно» вызывает нарушения в повседневной жизни – у 7 (11 %), 2 (6 %) и 3 (13 %) соответственно. В ответе на этот вопрос балл «3» и выше, то есть вероятный признак дисморфофобии, отметили 5 (16 %) студенток, 19 (30 %) клиенток пластического хирурга и 11 (48 %) пациенток стационара.

Всего по критериям анкеты BDDQ-DV скрининг на дисморфофобию дал положительный результат, то есть хотя бы один из ответов на вопросы с баллом «3» и выше – у 16 (52 %) студенток, 41 (65 %) клиентки пластического хирурга и 20 (83 %) пациенток стационара.

«Дефект» мешает в социальной сфере 8 (13 %) клиенткам пластического хирурга, 8 (27 %) студенткам и 2 (9 %) пациенткам стационара. Он мешает в работе, учебе, социальной жизни – 16 (26 %), 4 (13 %) и одной (4 %) соответственно. Есть вещи, которых респонденты избегают из-за своего дефекта, – данный факт отметили 40 (75 %) клиенток пластического хирурга, 18 (58 %) студенток и 6 (26 %) пациенток стационара. У пациенток пластического хирурга «дефект» вызывает дискомфорт, смущение, невозможность познакомиться с мужчиной, невозможность посещать бассейн, сауну, съездить на море. Из остальных групп никто не описал, какие именно нарушения вызывает их «дефект».

«Чаще, чем большинство людей» были сильно обеспокоены в отношении какой-то части своего тела 16 (26 %) клиенток пластического хирурга, 4 (13 %) студентки и 11 (48 %) пациенток стационара, «Гораздо больше, чем большинство людей» – одна (2 %) клиентка пластического хирурга, одна (3 %) студентка и 2 (9 %) пациентки стационара.

Считали неправильно сложенной свою фигуру или какую-то часть своего тела «чаще, чем большинство людей» – 13 (22 %) пациенток пластического хирурга, 9 (29 %) студенток и 9 (39 %) пациенток стационара, «гораздо

больше, чем большинство людей» – 2 (3 %), одна (3 %) и 4 (17 %) соответственно.

Считали свое тело неправильно функционирующим «чаще, чем большинство людей» – 4 (7 %) пациентки пластического хирурга, 5 (16 %) студенток и 10 (43 %) пациенток стационара, «гораздо больше, чем большинство людей» – только 2 (9 %) пациентки стационара.

На вопрос, консультировались ли или собирались проконсультироваться по поводу своего «дефекта» у врача, клиентки пластического хирурга ответили «никогда» в 23 (40 %) случаях, студентки – в 13 (42 %), и никто из пациентов стационара. «Чаще, чем большинство людей» прибегали к консультации врача по этому поводу 11 (19 %) клиенток пластического хирурга, 4 (13 %) студентки и 2 (9 %) пациентки стационара, «гораздо чаще, чем большинство людей» – 3 (5 %) клиентки пластического хирурга, никто из студенток и одна (4 %) пациентка стационара.

На вопрос, считает ли анкетируемый, что с его внешностью или физическим функционированием организма что-то не так, несмотря на то, что окружающие или доктор говорили, что все нормально, ответили: «чаще, чем большинство людей» – 9 (15 %) пациенток пластического хирурга, 4 (13 %) студентки и 8 (35 %) пациенток стационара; «гораздо чаще, чем большинство людей» – 4 (7 %) клиентки пластического хирурга, никто из студенток и 2 (9 %) пациентки стационара.

Проводят много времени, беспокоясь о дефекте своей внешности или неправильном функционировании тела «чаще, чем большинство людей» 15 (25 %) клиенток пластического хирурга, 3 (10 %) студентки и 7 (30 %) пациенток стационара, «гораздо больше времени, чем большинство людей» – одна (3 %) студентка, одна (4 %) пациентка из соматического стационара и никто из клиентов пластического хирурга.

На вопрос «Проводите ли Вы много времени, скрывая недостатки Вашей внешности или неправильное функционирование тела?» ответили «больше, чем большинство людей» – 12 (20 %) клиенток пластического хирурга, одна (3 %) студентка и 12 (55 %) пациенток стационара, «гораздо больше, чем большинство людей» – одна (2 %), 4 (13 %) и одна (5 %) соответственно.

Распределение ответов на вопросы анкеты в каждой из трех групп представлено в таблице.

Различие данных, полученных от пациенток пластического хирурга и студенток, определяется только при ответе на вопрос «Считали ли вы когда-нибудь Ваше тело неправильно функционирующим?» ($p = 0{,}02$). Между ответами пациенток пластического хирурга и пациенток стационара определяется статистически значимое различие при ответах на все вопросы, за исключением «Консультировались или собирались проконсультироваться по поводу этих проблем у врача?». Между пациентками стационара и студентками статистически значимое различие в ответах определяется в каждом из вопросов.

Общий суммарный балл (медиана) ответов на вопросы анкеты DCQ для всех анкетируемых составил 6,0. Среди клиентов пластического хирурга он равнялся 5,0, среди студентов – 6,0 ($p > 0{,}05$), у пациенток стационара он был максимальным и статистически выше, чем в двух других группах, – 10,0 ($p = 0{,}0001$).

Проведен анализ внутренней согласованности анкеты, состоящей из переведенных на русский язык опросников DCQ и BDDQ-DV. Среди 116 полностью заполненных анкет альфа Кронбаха равняется 0,84; для клиенток пластического хирурга – 0,82; для студенток старших курсов – 0,84; для пациенток соматического стационара – 0,79. Анализ продемонстрировал возможность применения указанных опросников в научных исследованиях (альфа Кронбаха более 0,8). Однако для использования их в повседневной клинической практике требуется доработка с условием достижения величины альфа Кронбаха более 0,9.

Распределение ответов на вопросы анкеты

Вопрос	Пациентки пластического хирурга, абс. (%)	Студентки, абс. (%)	Пациентки стационара, абс. (%)
	«Да»		
Обеспокоены ли Вы своей внешностью или какой-то частью вашего тела, которую вы считаете непривлекательной?	62 (87)	31 (100)	23 (42)
Если да, то эта проблема Вас беспокоит? То есть Вы много думаете о ней, Вам трудно перестать думать о ней?	35 (56)	16 (52)	15 (65)
	«Сильно» и «Очень сильно»		
Вызывает ли Ваш дефект у Вас огорчение, страдание, боль?	39 (62)	16 (52)	19 (83)
Вызывает ли Ваш дефект нарушения в социальной, профессиональной жизни или других важных аспектах жизни?	19 (30)	5 (16)	11 (48)
	«Да»		
Мешает ли Ваш дефект в значительной степени в социальных отношениях?	8 (13)	8 (27)	2 (9)
Мешает ли Вам Ваш дефект в учебе, в работе, в повседневной жизни?	16 (26)	4 (13)	1 (4)
Есть ли вещи, которых Вы избегаете из-за Вашего дефекта?	40 (75)	18 (58)	6 (26)
	«Чаще» и «Гораздо чаще, чем большинство людей»		
Были ли Вы когда-нибудь сильно обеспокоены в отношении какой-то части Вашего тела?	17 (28)	5 (16)	13 (57)
Считали ли Вы когда-нибудь неправильно сложенной свою фигуру или какую-то часть своего тела (например, нос / волосы / кожа / женские органы / фигура)?	15 (25)	10 (32)	13 (56)
Считали ли вы когда-нибудь Ваше тело неправильно функционирующим (например, неприятный запах от тела, потливость)?	4 (7)	5 (16)	12 (52)
Консультировались или собирались проконсультироваться по поводу этих проблем у пластического хирурга / дерматолога / другого врача?	14 (24)	4 (13)	3 (13)
Считаете ли Вы, что с Вашей внешностью или физическим функционированием организма что-то не так, несмотря на то, что окружающие или доктор говорили, что все нормально?	13 (22)	4 (13)	10 (44)
Проводите ли Вы много времени, беспокоясь о дефекте Вашей внешности или неправильном функционировании тела?	15 (25)	4 (13)	8 (34)
Проводите ли Вы много времени, скрывая недостатки Вашей внешности или неправильное функционирование тела?	13 (22)	5 (16)	13 (60)

Рассмотренные результаты анкетирования трех групп – пациенток стационара, пациенток пластического хирурга и студенток старших курсов – подтвердили возможность применения авторских русскоязычных версий опросников DCQ и BDDQ-DV в качестве скринингового инструмента для выявления дисморфофобии в разных возрастных категориях.

Положительный ответ на вопрос о наличии «дефекта» внешности был дан большинством участников анкетирования. Это согласуется с исследованием О.А. Логуновой и О.В. Крас-

новой [13], согласно которому среди молодых людей студенческого возраста у 96 % выявлено наличие реального или мнимого «дефекта» тела, однако болезненная фиксация на проблеме встречается не более чем в 2 % случаев.

Большая часть опрошенных в анкете подробно описала те «недостатки» своей внешности, которые их беспокоят, часто – с очень интимными подробностями, чему способствовал анонимный характер анкеты и, возможно, появление реальной возможности поправить свой «дефект», поскольку анкетирование проводилось при участии пластического хирурга. Однако часть респондентов отметила, что многие вопросы анкеты сформулированы «слишком сложно». Анализ ответов на вопросы показал, что более половины опрошенных, отметивших у себя наличие «дефекта», довольно много думают о нем. Вопрос с просьбой указать свой «дефект» позволяет врачу уточнить показания к его коррекции. Открытый вопрос с просьбой описать то, как «дефект» влияет на повседневную жизнь, в том случае, если не показана коррекция «недостатка» по медицинским показаниям, позволяет врачу соматического профиля направить пациента на консультацию к специалисту по психологической коррекции. Ответы на закрытые вопросы о выраженности переживаний о своем «дефекте», о нарушениях в социальной, профессиональной жизни, о том, сколько времени занимают мысли о «дефекте» и попытки его скрыть, а также о том, консультировались ли раньше респонденты по этому поводу у врача и каковы были результаты консультации, позволяют заподозрить у респондента наличие психического расстройства – дисморфофобии, и своевременно направить его к профильному специалисту, что актуально и в тех случаях, когда определяются высокие баллы ответов на вопросы, отражающие болезненную фиксацию на реальном или мнимом дефекте их внешности.

По данным M. Danesh et al. [11], заподозрить наличие у респондента признаков дисморфофобии можно при наличии хотя бы в одном из ответов на вопросы балла «3» и выше в анкете BDDQ-DV, то есть в случаях, когда имеющийся или мнимый дефект вызывает у них те или иные нарушения в повседневном функционировании. По данным проведенного исследования к таковым можно отнести 52–83 % опрошенных, при этом максимальный процент наблюдался среди пациенток стационара, и только 70 % из них указали свой «дефект» при заполнении анкеты. Столь высокие цифры результатов скрининга при использовании опросника заставляют задуматься о повышении порогового балла включения пациентов в группу риска, а нежелание их указать конкретный дефект своей внешности, который у многих, согласно ответам на вопросы, имеет значительное отрицательное влияние на повседневную жизнь, требует более детального индивидуального подхода при использовании опросника. В то же время указанный балл в данной анкете рассчитывается только в двух вопросах из девяти. Таким образом, при использовании опросника BDDQ-DV, возможно, оптимальным будет повышение порогового балла, при котором у респондента можно заподозрить наличие дисморфофобии, до «4».

При ответе на вопросы анкеты DCQ у многих опрошенных озабоченность своим «дефектом» в тех или иных ситуациях беспокоит респондента «чаще, чем большинство людей». Общий балл опросника DCQ был выше, чем в исследовании C. Senín-Calderón et al. [12], где он равнялся 3,92–3,97: у клиентов пластического хирурга – 5,0, у студентов – 6,0, у пациентов стационара он был значимо выше и составил 10,0 ($p = 0{,}0001$).

Интересно, что максимальные баллы в большинстве ответов определяются не у пациенток пластического хирурга и даже не у студенток старших курсов, а в группе пациенток стациона-

ра. При этом пациентки стационаров считают дефектами своей внешности большей частью корригируемые недостатки, такие как лишний вес, размер и форму живота, наличие варикозно расширенных вен на ногах. Поэтому повысить уровень качества их жизни возможно, сделав акцент на коррекции соматической патологии.

Выводы

Таким образом, представленные русскоязычные версии опросников DCQ и BDDQ-DV могут быть рекомендованы для проведения научных исследований в качестве скрининг-инструмента для выявления синдрома дисморфофобии среди лиц женского пола различных возрастных групп. Однако внедрение их в практическую деятельность требует более глубокой адаптации к русскоязычной аудитории, уточнение пороговых критериев включения в группу риска по дисморфофобии. Чрезмерно высокие баллы у пациенток стационара при ответах на вопросы обеих анкет требуют более детального изучения данного вопроса в этой группе.

Библиографический список

1. *Phillips K.A.* Образ тела и дисморфофобия. Психические расстройства в общей медицине 2013; 2: 39–42.

2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Ed. 4. American Psychiatric Association: Washington, DC 1994.

3. *Sarwer D.R., Wadden T.A., Pertschuk M.J., Whitaker L.A.* Body image dissatisfaction and body dysmorphic disorder in 100 cosmetic surgery patients. Plast Reconst Surg 1998; 101: 1644–1649.

4. *Пономарева Л.Г.* Дисморфофобия, или нарушение образа собственного тела: вечно недовольный клиент поневоле. Косметика и медицина 2016; 3: 76–79.

5. *Шевякова А.М., Стребков А.И.* Дисморфофобия как кофликтогенный фактор в эстетической медицине. Дерматология в России 2018; 1: 179–180.

6. *Медведев В.Э.* Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016; 8 (1): 49–55.

7. *Лапушенко М.В.* Дисморфофобия: проблема определения, диагностики и оказания психологической помощи. Молодой вчений 2014; 12 (15): 255–259.

8. *Круглик Е.В., Круглик С.В., Аронов П.В.* Дисморфии (дисморфофобии и дисморфомании) в косметологии и эстетической медицине. Пластическая хирургия и эстетическая медицина 2021; 1: 58–64.

9. *Houschyar K.S., Philipps H.M., Duscher D., Rein S., Weissenberg K., Nietzschmann I., Maan Z.N., Pyles M.N., Siemers F.* The Body Dysmorphic Disorder in Plastic Surgery – A Systematic Review of Screening Methods. Laryngorhinootologie 2019; 98 (5): 325–332.

10. *Picavet V., Gabriëls L., Jorissen M., Hellings P.* Screening tools for body dysmorphic disorder in a cosmetic surgery setting. Laryngoscope 2011; 121 (12): 2535–2541.

11. *Danesh M., Beroukhim K., Nguyen C., Levin E., Koo J.* Body Dysmorphic Disorder Screening Tools for the Dermatologist: A Systematic Review. Practical Dermatology 2015; 2: 44–49.

12. *Senín-Calderón C., Valdés-Díaz M., Benítez-Hernández Ma.M., Núñez-Gaitán Ma.C., Perona-Garcelán S., Martínez-Cervantes R., Rodríguez-Testal J.F.* Validation of Spanish Language Evaluation Instruments for Body Dysmorphic Disorder and the Dysmorphic Concern Construct Front Psychol 2017; 8: 1107.

13. *Логунова О.А., Краснова О.В.* Дисморфофобия: признаки, виды, перспективы исследования. Университетское образование (МКУО-2013): сборник статей XVII Международной научно-методической конференции, посвященной 70-летию образования университета. Под редакцией В.И. Волчихина, Р.М. Печерской 2013; 195–196.

REFERENCES

1. *Phillips K.A.* Body image and body dysmorphic disorder. *Mental disorders in general medicine* 2013; 2: 39-42 (in Russian).

2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Ed. 4. American Psychiatric Association: Washington, DC 1994.

3. *Sarwer D.R., Wadden T.A., Pertschuk M.J., Whitaker L.A.* Body image dissatisfaction and body dysmorphic disorder in 100 cosmetic surgery patients. *Plast Reconst Surg* 1998; 101: 1644-1649.

4. *Ponomareva L.G.* Dysmorphophobia, or violation of the image of one's own body: an eternally dissatisfied client unwillingly. *Cosmetics and medicine* 2016; 3: 76-79 (in Russian).

5. *Shevyakova A.M., Strebkov A.I.* Dysmorphophobia as a conflict-generating factor in aesthetic medicine. *Dermatology in Russia* 2018; 1: 179-180 (in Russian).

6. *Medvedev V.E.* Dysmorphic disorder: clinical and nosological heterogeneity. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2016; 8 (1): 49-55 (in Russian)

7. *Lapushenko M.V.* Dysmorphophobia: the problem of defining, diagnosing and providing psychological assistance. *Young vcheny* 2014; 12 (15): 255-259 (in Russian).

8. *Kruglik E.V., Kruglik S.V., Aronov P.V.* Dysmorphia (body dysmorphic disorder and body dysmorphomania) in cosmetology and aesthetic medicine. *Plastic surgery and aesthetic medicine* 2021; 1: 58-64 (in Russian).

9. *Houschyar K.S., Philipps H.M., Duscher D., Rein S., Weissenberg K., Nietzschmann I, Maan Z.N., Pyles M.N., Siemers F.* The Body Dysmorphic Disorder in Plastic Surgery - A Systematic Review of Screening Methods. *Laryngorhinootologie* 2019; 98 (5): 325-332.

10. *Picavet V., Gabriëls L., Jorissen M., Hellings P.* Screening tools for body dysmorphic disorder in a cosmetic surgery setting. *Laryngoscope* 2011; 121 (12): 2535-2541.

11. *Danesh M., Beroukhim K., Nguyen C., Levin E., Koo J.* Body Dysmorphic Disorder Screening Tools for the Dermatologist: A Systematic Review. *Practical Dermatology* 2015; 2: 44-49.

12. *Senín-Calderón C., Valdés-Díaz M., Benítez-Hernández Ma.M., Núñez-Gaitán Ma.C., Perona-Garcelán S., Martínez-Cervantes R., Rodríguez-Testal J.F.* Validation of Spanish Language Evaluation Instruments for Body Dysmorphic Disorder and the Dysmorphic Concern Construct. *Front Psychol* 2017; 8: 1107.

13. *Logunova O.A., Krasnova O.V.* Dysmorphophobia: signs, types, research prospects. University Education (MKUO-2013) collection of articles of the XVII International Scientific and Methodological Conference dedicated to the 70th anniversary of the university. Edited by V.I. Volchikhin, R.M. Pecherskaya. 2013; 195-196 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.10.2021
Одобрена: 30.12.2021
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Синдром дисморфофобии: современные диагностические подходы / Н.И. Храмцова, С.А. Плаксин, Ю.Ю. Заякин, А.С. Глушенков, М.В. Фадеева, А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 35–46. DOI: 10.17816/pmj39135–46

Please cite this article in English as: Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Zayakin Yu.Yu., Glushenkov A.S., Fadeeva M.V., Sotskov A.Yu., Ponomarev D.N. Body dysmorphic disorder: some diagnostic approaches. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 35-46. DOI: 10.17816/pmj39135–46

Приложение 1

Анкета BDDQ-DV

Уважаемый пациент!

Анкета, которую Вы держите в руках, определяет степень тревожности в отношении своей внешности. В редких случаях эта тревожность проявляется как психологическое расстройство дисморфофобия и требует консультации психолога. Эта анкета способна выявить степень тревожности по поводу своей внешности и возможную склонность к этому расстройству. Анкета анонимная, содержит всего 16 вопросов. Обведите, пожалуйста, подходящие Вам ответы.

Обеспокоены ли Вы своей внешностью или какой-то частью вашего тела, которую вы считаете непривлекательной? Да. Нет.

Если нет, то спасибо за уделенное время! Вам не нужно отвечать на остальные вопросы анкеты.

Если да, то эта проблема Вас беспокоит? То есть Вы много думаете о ней, и Вам трудно перестать думать о ней? Да. Нет.

Какие это проблемы? Какая часть тела Вам не нравится? Что именно Вас в ней не устраивает? _____

Какое влияние имеет Ваша обеспокоенность на Вашу жизнь? _____

Вызывает ли Ваш дефект у Вас огорчение, страдание, боль? (подчеркните, пожалуйста, нужный ответ)

1. Нет. 2. Средне, особо не вызывает. 3. Вызывает, но не сильно, все под контролем. 4. Сильно. 5. Очень сильно.

Вызывает ли Ваш дефект нарушения в социальной, профессиональной жизни или других важных аспектах жизни?

1. Нет. 2. Средне, особо не вызывает. 3. Вызывает, но не сильно, все под контролем. 4. Сильно. 5. Очень сильно.

Мешает ли Ваш дефект в значительной степени в социальных отношениях?

Да. Нет.

Если да, то как? _____

Мешает ли Вам Ваш дефект в учебе, в работе, в повседневной жизни?

Да. Нет.

Есть ли вещи, которых Вы избегаете из-за Вашего дефекта?

Да. Нет.

Приложение 2

Анкета DCQ

1. Были ли Вы когда-нибудь сильно обеспокоены в отношении какой-то части Вашего тела?	Нет, никогда	Не чаще, чем большинство людей	Чаще, чем большинство людей	Гораздо чаще, чем большинство людей
2. Считали ли Вы когда-нибудь неправильно сложенной свою фигуру или какую-то часть своего тела (например, нос / волосы / кожа / женские органы / фигура)?	Нет, никогда	Не чаще, чем большинство людей	Чаще, чем большинство людей	Гораздо чаще, чем большинство людей
3. Считали ли вы когда-нибудь Ваше тело неправильно функционирующим (например, неприятный запах от тела, потливость)?	Нет, никогда	Не чаще, чем большинство людей	Чаще, чем большинство людей	Гораздо чаще, чем большинство людей
4.Консультировались или собирались проконсультироваться по поводу этих проблем у пластического хирурга / дерматолога / другого врача?	Нет, никогда	Не чаще, чем большинство людей	Чаще, чем большинство людей	Гораздо чаще, чем большинство людей
5. Считаете ли Вы, что с вашей внешностью или физическим функционированием организма что-то не так, несмотря на то, что окружающие или доктор говорили, что все нормально?	Нет, никогда	Не чаще, чем большинство людей	Чаще, чем большинство людей	Гораздо чаще, чем большинство людей
6. Проводите ли Вы много времени, беспокоясь о дефекте Вашей внешности или неправильном функционировании тела?	Нет, никогда	Не чаще, чем большинство людей	Чаще, чем большинство людей	Гораздо чаще, чем большинство людей
7. Проводите ли Вы много времени, скрывая недостатки Вашей внешности или неправильное функционирование тела?	Нет, никогда	Не чаще, чем большинство людей	Чаще, чем большинство людей	Гораздо чаще, чем большинство людей

Большое спасибо за ваши ответы!!!

УДК 615.38+616.1
DOI: 10.17816/pmj39147–65

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.В. Лошкова[1]*, Ю.Б. Пономаренко[2], Е.И. Кондратьева[1], В.В. Лебедев[2], Е.И. Клещенко[2,3]
[1]Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, г. Москва,
[2]Детская краевая клиническая больница, г. Краснодар,
[3] Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

GENETIC REGULATION OF CYTOKINE INFLAMMATION IN ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES

E.V. Loshkova[1]*, Yu.B. Ponomarenko[2], E.I. Kondratieva[1], V.V. Lebedev [2], E.I. Kleschenko[2,3]
[1]Scientific Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow,
[2]Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar,
[3]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Цель. Провести анализ взаимосвязей полиморфных вариантов генов – модификаторов иммунного ответа (*IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A) с развитием онкогематологических заболеваний и продукцией про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-1Ra, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18).
Материалы и методы. Обследовано 100 детей (57 (57 %) мальчиков и 43 (43 %) девочки), *Me* возраста 7,50 (2,5–12,60) г.) со злокачественными заболеваниями крови. Определено содержание цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и IL-10) методом ИФА, генотипирование генетических вариантов генов цитокинов *IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A методом ПЦР и ПДРФ анализа.
Результаты. При летальном исходе (14 % случаев) уровень TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18 INF-γ и IL-10 оказался достоверно выше по сравнению с выжившими пациентами. Нарушение функции почек, выявленное

© Лошкова Е.В., Пономаренко Ю.Б., Кондратьева Е.И., Лебедев В.В., Клещенко Е.И., 2022
тел. +7 923 408 19 05
e-mail: loshkova@rambler.ru
[Лошкова Е.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3043-8674; Пономаренко Ю.Б. – врач-педиатр, ORCID: 0000-0002-9326-4085; Кондратьева Е.И. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза; Лебедев В.В. – заведующий отделением онкологии и гематологии с химиотерапией; Клещенко Е.И. – главный врач, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0003-0322-4715].

© Loshkova E.V., Ponomarenko Yu.B., Kondratieva E.I., Lebedev V.V., Kleschenko E.I., 2022
tel. +7 923 408 19 05
e-mail: loshkova@rambler.ru
[Loshkova E.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, senior researcher of Department of Congenital and Metabolic Diseases, ORCID: 0000-0002-3043-8674; Ponomarenko Yu.B. – pediatrician, ORCID: 0000-0002-9326-4085; Kondratieva E.I.– MD, PhD, Professor, Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis; Lebedev V.V. – Head of Unit of Oncology and Hematology with Chemotherapy; Kleschenko E.I. – Chief Physician, Head of Department of Pediatrics with Course of Neonatology, ORCID: 0000-0003-0322-4715].

у 13 % детей, сопровождалось увеличением IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и INF-γ по сравнению с пациентами без нефропатии и контрольной группой ($p < 0,05$). Переломы при онкогематологических заболеваниях отмечены у 18 детей, имевших высокую концентрацию IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 и INF-γ ($p < 0,05$). На фоне ОГЗ носительство генотипа A2A2 полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* наблюдалось в 13 раз чаще, носительство аллеля A2 в 2,16 раза чаще. Носители генотипа A2A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* имели повышение риска нефропатии в 20,89 раза, носители аллеля A2 – в 3,05 раза. Дети с онкогематологическими заболеваниями, осложненными бактериальной инфекцией, в 10,77 раза чаще имели генотип A2A2 и в 2,45 раза – аллель A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN*.

Выводы. Носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR имели достоверно более высокую продукцию провоспалительного IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18 и IL-1Ra. Носители генотипа GA гена *TNFA**G-308A имели достоверно более высокие значения IL-1β, IL-18, IL-6, IL-8, TNF-α.

Ключевые слова. Цитокины, воспаление, дети, онкогематологические заболевания, лейкоз.

Objective. To analyze the correlations of the polymorphous variants of the genes – the modifiers of immune response (*IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A) with the development of oncohematological diseases (OHD) and the production of pro-and anti-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-1Ra, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18).

Materials and methods. The examination included 100 children (57 (57 %) boys и 43 (43 %) girls, with the mean age 7.50 (2.5–12.60 years) suffering from malignant blood diseases. The cytokine content (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и IL-10) was determined using IFA, the genetic typing of the genetic variants of the genes of cytokines *IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A – PCR and RFLP methods.

Results. In case of lethal outcome, 14% of cases, the TNF-α IL-6, IL-8, IL-18 INF-γ and IL-10 levels were reliably higher, compared with the survived patients. Renal function disorder detected among 13% of children was accompanied by an increase in IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra and INF-γ compared to the patients without nephropathy and the control group ($p<0.05$). Eighteen OHD children with high concentration of IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 and INF-γ had fractures ($p<0,05$). Against the background of OHD, the carriage of the genotype A2A2 of the polymorphic variant VNTR *IL1RN* gene was observed 13 times more often, the carriage of the allele A2 – 2.16 times more often. The carriers of the genotype A2A2 of the genetic variant VNTR *IL1RN* gene had an increased risk of nephropathy by 20.89 times, the carriers of the allele A2 – 3.05 times more often. Children with OHD complicated by bacterial infection by 10.77 times more often had the genotype A2A2 and by 2.45 times more often – the allele A2 of the genetic variant VNTR *IL1RN* gene.

Conclusions. The carriers of the minor genotype A2A2 of the gene *IL1RN**VNTR had a reliably higher production of the antiinflammatory IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18 и IL-1Ra. The carriers of the genotype GA of the gene *TNFA**G-308A had a significantly higher values of IL-1β, IL-18, IL-6, IL-8, TNF-α.

Keywords. Cytokines, inflammation, oncohematological disease, leucosis.

Введение

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) являются наиболее распространенными онкологическими заболеваниями среди детей и подростков, на них приходится основная смертность от рака в детском возрасте [1–3]. Различные факторы, в том числе экзогенные (например инфекция) или эндогенные воздействия (например воспаление, окислительный стресс) и генетический фон, способствуют возникновению заболевания, наиболее частый среди ОГЗ – острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) встречается примерно у 1:2000 детей в возрасте до 15 лет [3–6]. После успешной эволюции химиотерапии и клинических испытаний, охватывающих последние пять десятилетий, текущий уровень излечимости Т-клеточного ОЛЛ составляет около 90 % в развитых странах, поэтому становится актуальным обсуждать краткосрочные последствия, в частности, инфекцион-

ные осложнения и отдаленные последствия ОГЗ, такие как нарушение функции почек и эндокринные дисфункции [7–11]. Эндокринные расстройства широко распространены среди выживших после рака, недавние данные показывают, что у 40–50 % выживших развивается хотя бы одна эндокринопатия один раз в жизни [4]. Эндокринная дисфункция встречается у детей с ОЛЛ во время и после терапии и может возникнуть в долгосрочной перспективе; такие эндокринные осложнения включают нарушение роста, гипергликемию, дисфункцию щитовидной железы, надпочечниковую недостаточность, дисфункцию половых желёз, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и деминерализацию костей [5]. Растущая кость уязвима для лейкемического процесса и химиотерапевтических препаратов. ОЛЛ является классическим злокачественным новообразованием для поражения скелета [6], таких как боль, переломы, снижение минеральной плотности костной ткани (СМПК). Хроническое нарушение функции почек и костной ткани могут присутствовать не только во время диагностики ОЛЛ, но и как отдаленные последствия после терапии [7]. Остеопороз, возникающий при ОЛЛ, вызывается множеством факторов, включая лейкемическую инфильтрацию костей, снижение прочности костей из-за неподвижности, плохой рост, вызванный дефицитом питания, и использование различных остеотоксичных препаратов [7–10]. Цитокины являются ключевыми медиаторами на тканевом уровне, которые принимают участие в механизмах реализации противоинфекционного ответа, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования соединительной ткани, резорбцию костной ткани [9–14]. Во всем мире актуальны и продолжаются исследования по изучению генетической регуляции продукции цитокинов и особенностей цитокинового воспаления на фоне ОГЗ и их краткосрочных (инфекционные осложнения, сепсис, острое повреждение почек) и отдаленных последствий (остеопороз, хроническая болезнь почек).

Цель исследования – провести анализ взаимосвязей полиморфных вариантов генов – модификаторов иммунного ответа (*IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A) с развитием онкогематологических заболеваний и продукцией про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-1Ra, TNF-α, INF-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18).

Материалы и методы исследования

Проведено одномоментное неконтролируемое, диагностическое кросс-секционное исследование. Пациенты соответствовали критериям включения: дети с верифицированными диагнозами: Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ), В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), Т-клеточная неходжскинская лимфома (Т-НХЛ), В-клеточная неходжскинская лимфома (В-НХЛ), апластическая анемия (АА), лимфома Ходжкина (ЛХ), гистиоцитоз (Г), лимфогранулематоз (ЛГ); наличие добровольного информированного согласия; и критериям исключения: отсутствие других онкологических заболеваний; отсутствие добровольного информированного согласия. Обследовано 100 детей (57 (57 %) мальчиков и 43 (43 %) девочки, *Me* возраста 7,50 (2,5–12,60) г., *Me* возраста мальчиков 7,70 (2,9–13,40) г., *Me* возраста девочек – 7,10 (1,9–11,80) г.) со злокачественными заболеваниями крови, находящихся на лечении в отделении онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУЗ ДККБ Министерства здравоохранения Краснодарского края. Структура диагнозов, с которыми наблюдались пациенты, представлена на рис. 1.

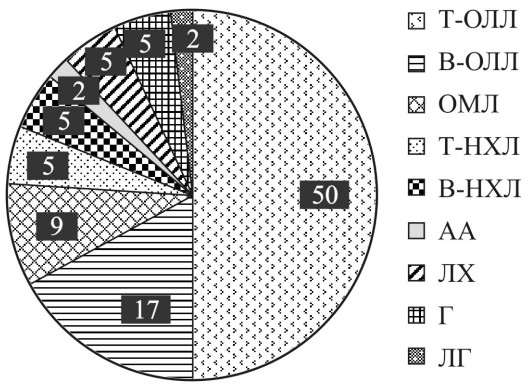


Рис. 1. Структура диагнозов пациентов с онкогематологическими заболеваниями, %

Пациенты получали следующие протоколы лечения: ALL-MB (2008); AML (2007); ВНХЛ 2010 mab, EURO – LB 02; SAA 94-Pilotstudie; LCH – 2005; OEPA, COPDAC, BEACOPE ЛГМ – 2007.

Определение уровня цитокинов и генотипирование проведено всем пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Для характеристики системной воспалительной реакции были выбраны следующие цитокины: интерлейкин-1 (IL-1β), рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1Ra), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-18 (IL-18), интерферон-γ (INF-γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Для определения уровня цитокинов использовали иммуноферментный метод согласно рекомендациям производителей реактивов (фирма ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург, ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) с минимальным порогом чувствительности 20 пг/мл. Концентрации цитокинов в пробах рассчитывали по калибровочным кривым и выражали в пг/мл. Диапазон уровня цитокинов в сыворотке крови у условно здоровых доноров по данным производителя: IL-1-β 0–11 пг/мл, IL-1 Ra 50–1000 пг/мл, IL-4 0–13 пг/мл, IL-10 0–31 пг/мл, TNF-α 0–6 пг/мл, INF-γ 0–10 пг/мл.

Генетические исследования. Выделение ДНК проводили методом фенольной экстракции с помощью коммерческого набора «Вектор ДНК экстракция» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Изучение полиморфных вариантов генов (*IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A) осуществляли с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Фрагменты ДНК визуализируются в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе Biorad (США). Для проведения ПЦР использовали структуры праймеров и условия генотипирования, описанные в литературе. Характеристика исследованных полиморфных маркеров представлена в табл. 1.

В качестве популяционного контроля использовали группу из 243 человек, принадлежащих к славянскому населению (база данных ДНК Научно-исследовательского института медицинской генетики (НИИ медицинской генетики) Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ)) и не имеющих по данным анамнеза полиэтиологичного воспалительного процесса, признаков сердечно-

Таблица 1

Гены и полиморфные варианты, выбранные для исследования

Ген	Хромосомный локус / OMIM	rs	Полиморфизм	Локализация в гене
IL1RN [15]	2q14.2 / 147679	нет	VNTR	Интрон 2
IL1B [16]	2q14 / 147720	1143634	(+3953)A1/A2	Экзон 5
*TNFA**G-308A [17]	6p21.3 / 191160	1800629	*G(-308)A*	Промотор

сосудистых нарушений, сахарного диабета, а также других аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Средний возраст контрольной группы составил 44,3 ± 0,7 г. Контрольная группа для оценки уровня цитокинов включала 212 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Исследования проведены Е.В. Лошковой на базе НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский НИМЦ».

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica. В качестве мер для описания исходной выборки использовались критерии среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*SD*), в то время как интерпретация полученных результатов (не имеющих нормального распределения) проводилась с использованием медианы (*Me*), а также нижнего и верхнего квартилей: *Q*1 (25 %) и *Q*3 (75 %). В целях сопоставления полученных выборок по количественному признаку использовался *U*-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney *U*-test). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Пациенты имели классические клинические проявления ОГЗ (рис. 2). Лихорадка, анемия, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия наблюдались у всех детей, геморрагический синдром – у 70 % пациентов, боль в костях – у 60 %, проявления – у 35 %, желудочно-кишечное кровотечение – у 25 %, нарушение

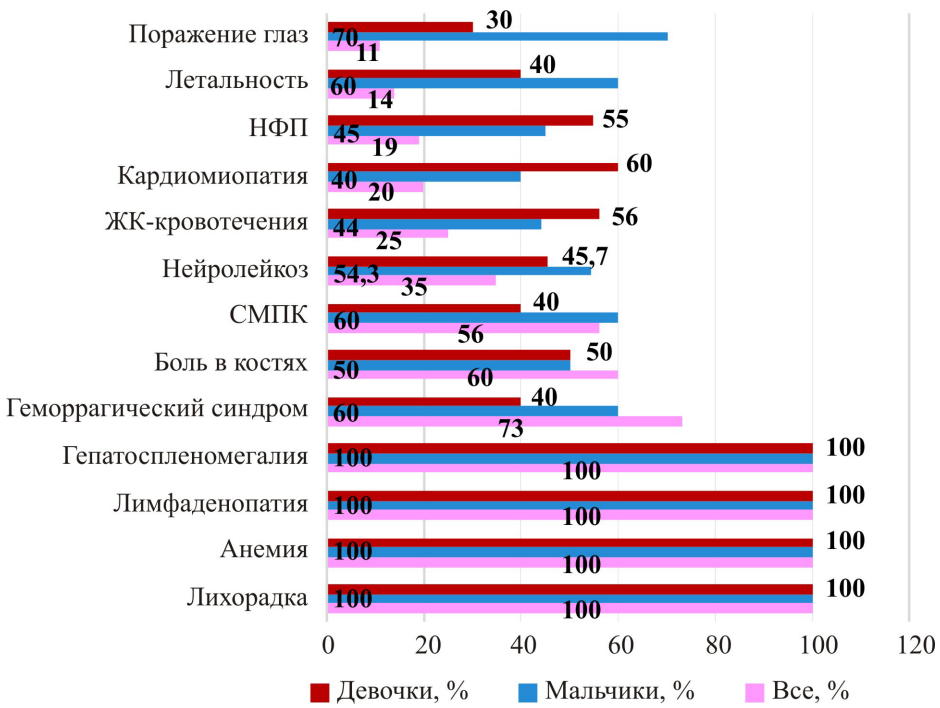


Рис. 2. Клиническая характеристика детей с онкогематологическими заболеваниями: значения для мальчиков представлены у основания диаграммы, значения для девочек – вверху диаграммы, значения для общей группы – в центре диаграммы; НФП – нарушение функции почек; СМПК – снижение минеральной плотности кости

функции почек (НФП) – у 19 %, переломы костей – у 18 %, поражение глаз – у 11 детей, летальный исход отмечен в 14 случаях.

В соответствии с дизайном исследования проведено изучение цитокинового статуса и генетического ассоциативного анализа на примере общей группы детей с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ), отдельных фенотипов заболеваний и клинических проявлений и осложнений.

Показано, что все дети, наблюдавшиеся с онкогематологическими заболеваниями, имеют достоверно более высокую выработку как провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, так и противовоспалительных цитокинов – IL-1Ra и IL-10 ($p < 0,05$). Большинство пациентов наблюдались с Т-ОЛЛ, группа «другие фенотипы» включала В-ОЛЛ, ОМЛ, Т-НХЛ, В-НХЛ, апластическую анемию, ЛХ, гистиоцитоз, лимфогранулематоз. Сравнение показателей цитокинов между формами заболевания показало, что на фоне Т-ОЛЛ концентрация IL-18 и INF-γ была достоверно выше ($p < 0,05$).

Проанализирована концентрация цитокинов в зависимости от исхода заболеваний. Летальный исход у пациентов во всех случаях наступил в результате развития сепсиса: вызванного *Klebsiella pneumoniae* – в 8 случаях и в 6 – *Ps. aeruginosa*. Было показано, что при летальном исходе, который был отмечен в 14 % ($n = 14$), уровень «классических» провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18) и противовоспалительных цитокинов (INF-γ и IL-10) оказался достоверно выше по сравнению с соответствующими данными выживших пациентов ($p < 0,05$).

Нарушение функции почек выявлено у 19 (19 %) пациентов в виде острого почечного повреждения в составе полиорганной недостаточности на фоне нейтропенической лихорадки. Среди обследованных с нефропатией наиболее высокими оказались значения IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и INF-γ по сравнению с пациентами без нефропатии и контрольной группой ($p < 0,05$). Переломы при ОГЗ имели 18 детей, компрессионный перелом позвоночника был диагностирован у 5 пациентов, переломы костей предплечья и кисти – у 11, а переломы большеберцовой кости – у 2. Установлена достоверно более высокая концентрация IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 и INF-γ ($p < 0,05$) у пациентов с переломами. Других значимых отличий не получено.

Результат ассоциативного поиска между генетическими вариантами генов модификаторов иммунного ответа и онкогематологическими заболеваниями и их осложнениями. На фоне ОГЗ частота генотипа A2A2 полиморфного варианта *VNTR* гена *IL1RN* наблюдалось в 13 раз чаще (*OR* = 13,21 (95 % *CI*: 3,29–53,08; $\chi^2 = 17,77$; $p = 0,001$)), а аллеля A2 в 2,16 раза чаще (*OR* = 2,16 (95 % *CI*: 1,20–3,90; $\chi^2 = 6,940$; $p = 0,008$)) по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Сравнение группы пациентов с НФП на фоне ОГЗ и контрольной группой показало наличие высокой ассоциации генотипа A2A2 (*OR* = 20,89 (95 % *CI*: 2,70–196,5; $\chi^2 = 13,020$; $p = 0,001$)) и аллеля A2 (*OR* = 3,05 (95 % *CI*: 1,15–8,02; $\chi^2 = 5,280$; $p = 0,021$)) полиморфного варианта VNTR гена *IL1RN* с нарушением функции почек. Дети с ОГЗ, осложненными бактериальной инфекцией (БИ), в 10,77 раза чаще имели генотип A2A2 и в 2,45 раза – аллель A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* (см. табл. 2).

Характеристика продукции цитокинов в зависимости от генетических вариантов генов модификаторов иммунного ответа у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Уровень цитокинов не зависел от генотипов гена *IL1*-β/+3953 среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями (табл. 3). Носители

Таблица 2

Результаты анализа генетических вариантов «случай – контроль» при онкогематологических заболеваниях и их осложнениях

Генетические варианты	Заболевание/ состояние	Частота аллелей и генотипов	Генотип/ аллель	*OR*, χ^2, *p*
*IL1B**+3953A1/A2	ОГЗ/контроль	Генотип A2A2 (ОГЗ) – 2 % Генотип A2A2 (контроль) – 8 %	A1A1 vs A2A2	2,16 (0,34–13,55), $\chi^2 = 1,06$, $p = 0,590$
		Аллель A2 (ОГЗ) – 21 % Аллель A2 (контроль) – 24 %	A1 vs A2	1,21 (0,66–2,21), $\chi^2 = 1,79$, $p = 0,180$
*IL1RN**VNTR	ОГЗ/контроль	Генотип A2A2 (ОГЗ) – 25 % Генотип A2A2 (контроль) – 3 %	A1A1 vs A2A2	13,21 (3,29–53,08), $\chi^2 = 21,84$, $p = 0,001$
		Аллель A2 (ОГЗ) – 33 % Аллель A2 (контроль) – 18 %	A1 vs A2	2,16 (1,20–3,90), $\chi^2 = 6,94$, $p = 0,008$
*TNFA**G-308A	ОГЗ/контроль	Генотип AA+GA (ОГЗ) – 7 % Генотип AA+GA (контроль) – 24 %	AA+GA vs GG	1,75 (0,71–4,94), $\chi^2 = 1,37$, $p = 0,164$
		Аллель A (ОГЗ) – 7 % Аллель A (контроль) – 15 %	A vs G	2,18 (0,90–5,41), $\chi^2 = 2,90$, $p = 0,088$
*IL1B**+3953A1/A2	НФП/контроль	Аллель A2 (НФП) – 24 % Аллель A2 (контроль) – 24 %	A1 vs A2	0,82 (0,28–2,28), $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,854$
*IL1RN**VNTR	НФП/контроль	Генотип A2A2 (НФП) – 30 % Генотип A2A2 (контроль) – 3 %	A1A1 vs A2A2	20,89 (2,70–186,5), $\chi^2 = 18,13$, $p = 0,001$
		Аллель A2 (ОГЗ+НФП) – 43 % Аллель A2 (контроль) – 18 %	A1 vs A2	3,05 (1,15–8,02), $\chi^2 = 5,28$, $p = 0,021$
*TNFA**G-308A	НФП/контроль	Аллель A (НФП) – 7 % Аллель A (контроль) – 6 %	A vs G	0,23 (0,01–1,73), $\chi^2 = 1,45$, $p = 0,228$
*IL1RN**VNTR	БИ/контроль	Генотип A2A2 (БИ) – 25 % Генотип A2A2 (контроль) – 3 %	A1A1 vs A2A2	10,77 (3,13–37,05), $\chi^2 = 9,22$, $p = 0,001$
		Аллель A2 (БИ) – 35 % Аллель A2 (контроль) – 18 %	A1 vs A2	2,45 (1,27–4,72), $\chi^2 = 4,62$, $p = 0,041$

Примечание: НФП – нарушение функции почек, БИ – бактериальная инфекция. При анализе БИ значимого *OR* для полиморфизмов *IL1B**+3953A1/A2 и *TNFA**G-308A не получено, данные не приводятся.

минорного генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR имели достоверно более высокую продукцию провоспалительного IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18 и противовоспалительного IL-1Ra ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Носители генотипа GA гена *TNFA**G-308A имели достоверно более высокие значения IL-1β, IL-18, IL-6, IL-8, TNF-α (см. табл. 3).

Доказательства вовлеченности семейства IL-1 в процесс канцерогенеза, вызванный воспалением, накапливаются уже давно, IL-1α и IL-1β действуют через рецептор IL-1 (IL-1R), инициируя и усиливая местное воспаление [18–20]. IL-18 является членом семейства IL-1, и роль его в патогенезе онкогематологических заболеваний показана в экспериментальных и клинических исследованиях, более того, предполагается, что уровень IL-18 может иметь прогностическое значение при Т-ОЛЛ и нефропатии [20–22]. В проведенном нами исследовании была выявлена гиперпродукция цитокинов семейства IL-1 (IL-1β, IL-18), а также других «классических» провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8) и показано, что высокое содержание IL-18 характерно для Т-ОЛЛ. Кроме того, в нашей работе отмечена более высокая выработка таких противовоспалительных цитокинов, как

Таблица 3

Характеристика цитокинового статуса пациентов с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от генотипов, *Me* (*Q*1–*Q*3)

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа, $n = 212$	Все, $n = 100$	A1A1, $n = 58$	A1A2, $n = 41$	A2A2, $n = 1$	A1A1, $n = 58$	A1A2, $n = 17$	A2A2, $n = 24$	GG, $n = 82$	GA, $n = 18$
			генотипы *IL1*-β/+3953			генотипы *IL1RN**VNTR			генотипы *TNFA**G-308A	
Группы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IL-1β	6,95 (1,24–15,92) $_{2,3,4-5} > 0,05$ $_{2,6,7-8} < 0,05$ $_{1,9-10} < 0,05$	224,0 (149,1–314,9) $_{1-2} < 0,05$	220,80 (110,50–320,10)	160,20 (70,20–350,10)	260,50 (260,50–260,50)	210,30 (100,10–250,10)	190,50 (90,60–200,10)	270,20 (170,20–314,9)	207,60 (120,30–260,80)	250,20 (180,30–314,90)
IL-1Ra	90,50 (30,25–108,45) $_{1,2,3,4-5} > 0,05$ $_{2,6,7-8} < 0,05$ $_{1,9-10} > 0,05$	68,18 (25,25–168,8) $_{1-2} > 0,05$	70,50 (25,20–150,50)	63,20 (18,30–168,80)	74,50 (74,50–74,50)	69,30 (23,40–160,30)	67,20 (18,30–150,40)	80,40 (56,50–168,85)	65,20 (26,40–160,50)	69,30 (24,30–180,90)
IL-2	8,5 (3,80–11,40) $> 0,05$	6,35 (3,15–14,78)	5,16 (2,65–12,43)	6,38 (3,50–14,78)	6,80 (6,80–6,80)	4,68 (2,20–12,38)	6,38 (4,90–9,60)	6,80 (2,50–14,78)	6,90 (3,30–14,80)	6,20 (3,10–14,55)
IL-4	5,55 (0,11–10,17) $_{3,4-5} > 0,05$ $_{6,7-8} > 0,05$ $_{1,9-10} > 0,05$	19,0 (11,0–33,0) $_{1-2} > 0,05$	17,50 (9,80–35,50)	23,30 (12,50–28,40)	24,10 (24,10–24,10)	16,40 (10,30–33,10)	20,30 (9,30–35,20)	23,70 (14,60–32,60)	14,20 (8,50–35,10)	20,30 (12,50–30,80)
IL-6	5,4 (2,80–9,60) $> 0,05$ $_{2,6,7-8} < 0,05$ $_{1,9-10} < 0,05$	27,80 (12,40–39,20)	26,45 (11,35–41,80)	29,18 (13,18–39,20)	28,80 (28,80–28,80)	22,45 (11,35–30,80)	27,65 (14,35–39,20)	32,80 (27,30–41,50)	20,18 (7,90–26,30)	33,40 (19,80–42,17)
IL-8	165,26 (80,50–190,30) $_{1-2} < 0,05$ $_{2,6,7-8} < 0,05$ $_{1,9-10} < 0,05$	260,70 (150,40–310,30)	245,80 (136,10–310,30)	266,80 (150,40–330,70)	270,18 (270,18–270,18)	210,80 (104,30–260,30)	200,40 (125,10–220,30)	290,45 (180,72–350,50)	200,50 (100,80–250,30)	290,30 (190,30–330,06)
IL-10	6,50 (0,50–12,41) $> 0,05$	69,16 (0,09–109,2) $_{1-2} < 0,05$	64,60 (0,40–100,20)	51,50 (1,60–90,30) $_{4-5} > 0,05$	59,80 (59,80–59,80)	65,40 (0,40–100,20)	55,50 (1,80–99,20)	69,80 (1,44–101,30)	60,10 (0,04–90,10)	75,50 (1,50–120,10)
IL-18	25,50 (17,80–45,70) $_{1-2} < 0,05$ $_{2,6,7-8} < 0,05$ $_{1,9-10} < 0,05$	200,70 (60,40–290,30)	190,30 (55,10–290,30)	220,70 (70,80–310,40)	204,45 (204,45–204,45)	190,30 (57,90–270,60)	160,40 (60,35–250,40)	250,70 (190,30–330,40)	150,80 (45,90–230,10)	220,40 (100,65–290,30)
INF-γ	34,80 (10,25–52,46) $_{1-2} > 0,05$ $_{6,7-8} < 0,05$ $_{1,9-10} > 0,05$	44,29 (12,61–112,7)	45,30 (10,44–112,70)	36,70 (12,40–55,80)	48,50 (48,50–48,50)	42,60 (12,40–94,50)	46,40 (10,50–107,40)	44,20 (14,80–122,35)	36,30 (8,20–90,80)	50,10 (14,20–120,10)
TNF-α	35,38 (12,19–50,85) $_{1-2} > 0,05$ $_{9-10} > 0,05$	28,0 (16,0–42,0) $_{1,2,3,4-5} > 0,05$ $_{2,6,7-8} > 0,05$	25,40 (15,20–40,30)	37,60 (9,10–50,80)	32,60 (32,60–32,60)	22,60 (14,60–44,30)	35,20 (12,30–52,60)	32,60 (18,10–42,20)	25,10 (10,30–33,10)	37,20 (18,30–42,00)

Примечание: *p* – достоверность при сравнении между группами. Носителей генотипа АА гена *TNFA**G-308A не было, данные не приводятся.

IL-1Ra и IL-10, на фоне ОГЗ, а также INF-γ – на фоне Т-ОЛЛ.

Ранее были опубликованы работы, обосновывающие связь повышенной концентрации рецептора IL-2, с которым связывается IL-2 для реализации своих дальнейших эффектов, с В-клеточным хроническим лимфолейкозом [23]. Известно, что IL-2 ин-

гибирует апоптоз и способствует увеличению пролиферации опухолевых клеток [23–25]. В нашем исследовании не было выявлено изменения продукции IL-2 при изучаемых ОГЗ и их осложнениях.

IL-4 является проопухолевым цитокином и реализует свои механизмы прогрессии опухолевого роста различными путями, в том числе ингибированием апоптоза [26], стимуляцией STAT (signal transducer and activator of transcription) – сигнальных белков и активаторов транскрипции [27], влиянием на микроРНК (miRNA) [28], повреждением iNKT (Invariant natural killer T (*i*NKT)) подгруппы NK-клеток [29]. В нашем исследовании не было показано достоверных изменений секреции данного цитокина на фоне ОГЗ, их вариантов и осложнений.

IL-6 также выступает в патогенезе ОГЗ как проопухолевый цитокин, стимулируя STAT3 [30], транскрипционный фактор NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF-kB) [30], влияя на постинфекционный ответ [31–34]. В исследовании L. Fayad et al. [35] была показана связь гиперпродукции IL-6 с негативными исходами заболевания, в нашем исследовании также выявлено, что гиперпродукция данного цитокина была характерна для детей с Т-ОЛЛ, а также пациентов с летальным исходом и такими осложнениями ОГЗ, как переломы и нефропатия.

IL-8 является классическим проопухолевым цитокином, усиливая экспрессию BCL-2 (B-cell lymphoma 2 apoptosis regulator, регулятор апоптоза В-клеточной лимфомы) [36] и стимулируя процессы ангиогенеза [37–39]. Для обследованных нами пациентов была характерна гиперпродукция IL-6 как в общей группе детей с ОГЗ, так и при развитии у них негативных событий во время заболеваний.

IL-10 в патогенезе опухолевого процесса может быть как проонкогенным цитокином, усиливая опухолевую пролиферацию [40], так и проявлять противоположный эффект, активируя NK-клетки [41]. В нашем исследовании концентрация IL-10 была повышена среди всех пациентов на фоне ОГЗ, в то же время было показано, что носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1*-β/+3953 с нарушением функции почек и бактериальной инфекцией имели низкую продукцию противовоспалительного IL-10.

Ожидаемо, что неблагоприятные исходы ОГЗ будут ассоциироваться с высокой продукцией провоспалительных цитокинов, результаты ряда исследований подтверждают это [19, 20, 35, 40, 41]. В нашем исследовании летальный исход у всех пациентов наступил в результате грамотрицательного сепсиса и характеризовался гиперпродукцией TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18, INF-γ и низкой продукцией IL-10.

Признаки и симптомы нефротоксичности могут появиться во время химиотерапии (например, острое повреждение почек в ходе синдрома лизиса опухоли или нефротоксичность после приема препаратов или лучевой терапии) [42, 43] или могут развиться спустя годы после прекращения лечения. В таких случаях нарушение функции почек носит хронический характер, и его частота может увеличиваться со временем. Опубликованные данные показывают, что от 25 до 95 % детей, получающих химиотерапию, могут иметь нефропатию [44]. Некоторые препараты, такие как ифосфамид, карбоплатин и цисплатин, чрезвычайно токсичны для почек [42–44]. Более того, рядом исследователей именно IL-18 рассматривается как маркер нефротоксичности [45–47] и наряду с бета-2-микроглобулином используется для выявления пациентов с острым повреждением почек [48]. Однако исследований, оценивающих значение IL-18 в качестве маркера гломерулярных/канальцевых нарушений на фоне и после химиотерапии, еще не много.

Интерлейкин-18 используется для оценки функции почек после трансплантаций при метаболических заболеваниях или заболеваниях сердца [45–52].

Увеличение концентрации IL-18 в моче сопровождается выраженными классическими лабораторными признаками почечной недостаточности, описана ассоциация IL-18 с показателем смертности у детей, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии [46], в нашем исследовании также отмечена гиперпродукция IL-18 среди пациентов с летальным исходом.

Эдельштейн и соавт. отмечают, что IL-18 также может служить в качестве прогностического маркера почечной недостаточности [46, 49, 50]. Работа M. Zubowska et al. [22] показала увеличение IL-18 на фоне нефропатии у детей на фоне противоопухолевого лечения, в нашей работе дети, имевшие нефропатию, также отличались гиперпродукцией IL-18 и других провоспалительных цитокинов. Таким образом, на сегодняшний день исследовательский фокус направлен на выделение групп риска по реализации нефропатии на фоне ОГЗ, и гиперпродукция IL-18 должна учитываться при их формировании.

Нарушение минерализации костной ткани и сниженное костеобразование имеют место у большинства детей с ОЛЛ до начала лечения [9]. Цитокины, высвобождаемые лейкемическими клетками, вызывают резорбцию кости, опосредованную остеокластами, что вызывает боль в костях и остеопению, а уровни маркеров метаболизма костной ткани снижаются еще до лечения [10]. Это указывает на то, что сам лейкемический процесс является фактором риска снижения костеобразования. Юкста-метафизарные прозрачные тяжи и остеолитические поражения на обзорной рентгенографии присутствуют в 70 % случаев при постановке диагноза и возникают как часть лейкемического процесса [11]. Опухоль-ассоциированные цитокины активируют рецептор-активатор лиганда ядерного фактора каппа-β, что приводит к активации остеокластов, запуску остеолитических поражений и разрушению эндохондронов [12].

Боль в костях является распространенным симптомом ОЛЛ у детей и встречается более чем в 40 % случаев, являясь одним из наиболее распространенных признаков недостаточной минерализации костей. В нашем исследовании боль в костях отмечали 70 % детей. Боль в костях в основном возникает из-за неконтролируемой активности остеокластов, вызывающей изменение регуляции симпатических нервных волокон и высвобождение нейропептидов [13,14]. Периостальная реакция (< 19 %), низкая костная масса (< 40 %) и переломы (< 10 %) являются последовательными результатами из-за инфильтрации лейкозных клеток в костную ткань [9]. В нашей работе переломы имели 19 % детей с ОГЗ, и у них установлена достоверно более высокая концентрация провоспалительных цитокинов ($p < 0,05$) (см. рис. 3). Таким образом, влияние биологически активных молекул (увеличение провоспалительных, снижение противовоспалительных цитокинов), обусловленных особенностями лимфопролиферативного воспаления на фоне цитостатической терапии негативно сказывается на минеральной плотности костной ткани. Вследствие этого развивается локальное воспаление и повреждение костной ткани, в котором преобладают процессы резорбции.

В настоящем исследовании дети с онкогематологическими заболеваниями имели выраженную провоспалительную направленность цитокинового синтеза, влияющую на прогрессирование процесса, увеличение риска острого почечного повреждения, инфекционных осложнений и смертности.

Анализ цитокинового статуса в зависимости от генотипов генов, ответственных за

их продукцию, показал, что носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1*-β/+3953 имеют достоверно более высокую продукцию основных провоспалительных IL-1β, IL-18 и TNF-α, а также высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-1Ra, носители генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR также характеризуются активной выработкой IL-1β, IL-18, IL-6, IL-8 и IL-1Ra. Носители генотипа GA гена *TNFA**G-308A имели более высокое содержание IL-1β, IL-18 и TNF-α.

В недавно опубликованном исследовании иранских авторов было показано, что носители генотипа A1A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* имеют ниже риск развития лимфомы Ходжкина ($p \leq 0{,}001$, $OR = 0{,}24$, 95 % $CI = 0{,}12–0{,}50$) [53]. T. Wang et al. [54] по результатам своей работы, включившей 384 пациента с раком пищевода, сообщают о том, что rs3181052 ассоциировался со сниженным риском рака пищевода у носителей A1A1 ($OR = 0{,}70$, 95 % [*CI*] 0,52–0,93; $p = 0{,}040$). T. Jin et al. [55] из Китая, обследовав 530 женщин с раком молочной железы (РМЖ), показали, что минорный аллель «G» rs315919, rs3181052 и rs452204 был связан со сниженным риском РМЖ в доминантной модели ($p < 0{,}05$), тогда как аллели «T» и «C» rs928940 и rs4252019 были связаны со сниженным риском РМЖ как в кодоминантной, так и в доминантной моделях ($p < 0{,}05$); предполагается, что эти SNP могут играть защитную роль против риска РМЖ. Метаанализ, выполненный в 2014 г., показал, что полиморфизмы IL-1RN и IL-1β-511C/T могут способствовать генетической предрасположенности к раку шейки матки, в частности, носители (A2A2 vs A1A1 имеют в 2,64 раза выше риск рака шейки матки (*OR*, 2,64; 95 % *CI*, 1,29–5,40)) [56]. В проведенном исследовании носители минорного генотипа A2A2 генетического варианта VNTR гена *IL1RN* в 13 раз чаще имели ОГЗ.

Выводы

1. Для пациентов с онкогематологическими заболеваниями характерна гиперпродукция IL-1β, IL-4, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и IL-10.

2. Бактериальная инфекция на фоне онкогематологических заболеваний сопровождается повышением уровня TNF-α, IL-6, IL-8, IL-18 INF-γ и IL-10, пациенты с нарушением функции почек имеют высокие значения IL-1β, IL-6, IL-8, IL-18, IL-1Ra и INF-γ, а при снижении минеральной плотности кости с переломами выявлена высокая концентрация IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-18 и INF-γ.

3. Наличие минорных генотипов полиморфизмов *IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR ассоциировано с увеличением риска развития онкогематологических заболеваний и их осложнений (нефропатия, бактериальная инфекция).

4. Установлены особенности цитокинового профиля в зависимости от генотипов полиморфных вариантов генов (*IL1*-β/+3953, *IL1RN**VNTR, *TNFA**G-308A). Пациенты с минорным генотипом A2A2 гена *IL1*-β/+3953 имели достоверно более высокую продукцию IL-1β, IL-18 и TNF-α и IL-1Ra, носители минорного генотипа A2A2 гена *IL1RN**VNTR - IL-1β, IL-18, IL-6, IL-8 и IL-1Ra. При генотипе GA полиморфизма гена *TNFA**G-308A зарегистрирован высокий уровень IL-1β, IL-18 и TNF-α.

Библиографический список

1. *Lee J.W, Cho B.* Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Korean J Pediatr 2017; 60 (5): 129–137.

2. *Inaba H., Greaves M., Mulligban C.G.* Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013; 381 (9881): 1943–1955.

3. *Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żołnowska H., Marjańska A., Kubicka M.,*

Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J. Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. Anticancer Res 2019; 39 (9): 5203–5207.

4. *Sklar C.A., Antal Z., Chemaitilly W., Cohen L.E., Follin C., Meacham L.R., Murad M.H.* Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103 (8): 2761–2784.

5. *Howard S.C., Pui C.H.* Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood Rev 2002; 16 (4): 225–243.

6. *Mostoufi-Moab S., Ward L.M.* Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. Horm Res Paediatr 2019; 91 (2): 137–151.

7. *Kızılocak H., Okcu F.* Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. Turk J Haematol 2019; 36 (1): 1–11.

8. *Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R., Rodda C.P., Tham E., Siafarikas A., Jefferies C., Hofman P.L., Jensen D.E., Woodhead H., Brown J., Wheeler B.J., Brookes D., Lafferty A., Munns C.F.,* APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. J Paediatr Child Health 2018; 54 (3): 223–233.

9. *Mostoufi-Moab S., Halton J.* Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. Curr Osteoporos Rep 2014; 12 (3): 300–312.

10. *Warner J.T, Evans W.D, Webb D.K., Bell W., Gregory J.W.* Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Res 1999; 45 (4 Pt 1): 544–551.

11. *Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W.* Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. Clin Endocrinol (Oxf) 2005; 63 (1): 1–9.

12. *Shimo T., Sasaki A.* Mechanism of cancer-induced bone destruction: an association of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in the bone metastasis. Japanese Dental Science Review 2011; 47: 13–22.

13. *Mattia C., Coluzzi F., Celidonio L., Vellucci R.* Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review. Clin Cases Miner Bone Metab 2016; 13 (2): 97–100.

14. *Angsubhakorn N., Suwannasankha A.* Acute lymphoblastic leukaemia with osteolytic bone lesions: diagnostic dilemma. BMJ Case Rep 2018; Aug 11.

15. *Patel R., Lim D.S., Reddy D. Nagueh S.F., Lutucuta S., Sole M.J., Zoghbi W.A., Quiñones M.A., Roberts R., Marian A.J.* Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2000; 32 (12): 2369–2377.

16. *Tarlow J.K., Blakemore I.F., Lennard A. Solari R., Hughes H.N., Steinkasserer A., Duff G.W.* Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat. Hum Genet 1993; 91: 403–404.

17. *Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M., Hirsch C.S., Pasvol G., Snounou G., Davidson R.N., Toossi Z.* Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL1-β on tuberculosis. J Exp Med 1999; 189 (12): 1863–1873.

18. *Dinarello C.A.* Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? Cancer Metastasis Rev 2010; 29 (2): 317–329.

19. *Briukhovetska D., Dörr J., Endres S., Libby P., Dinarello C.A., Kobold S.* Interleukins in cancer: from biology to therapy. Nat Rev Cancer 2021; 21 (8): 481–499.

20. *Uzan B., Poglio S., Gerby B., Wu C.L., Gross J., Armstrong F., Calvo J., Cahu X., Deswarte C., Dumont F., Passaro D., Besnard-Guérin C., Leblanc T., Baruchel A., Landman-Parker J., Ballerini P., Baud V., Ghysdael J.,*

Baleydier F., Porteu F., Pflumio F. Interleukin-18 produced by bone marrow-derived stromal cells supports T-cell acute leukaemia progression. EMBO Mol Med 2014; 6 (6): 821–834.

21. *Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H.* Interleukin-18 in Health and Disease. Int J Mol Sci 2019; 20 (3): 649.

22. *Zubowska M., Wyka K., Fendler W., Młynarski W., Zalewska-Szewczyk B.* Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. Dis Markers 2013; 35 (6): 811–818.

23. *Musolino C., Di Cesare E., Alonci A., Allegra A., Orlando A., Grosso P., Squadrito G.* Serum levels of CD8 antigen and soluble interleukin 2 receptors in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. Acta Haematol 1991; 85: 57–61.

24. *Huang R.W., Tsuda H., Takatsuki K.* Interleukin-2 prevents programmed cell death in chronic lymphocytic leukaemia cells. Int J Hematol 1993; 58: 83–92.

25. *Allegra A., Musolino C., Tonacci A., Pioggia G., Casciaro M., Gangemi S.* Clinico-Biological Implications of Modified Levels of Cytokines in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Possible Therapeutic Role. Cancers (Basel) 2020; 12 (2): 524.

26. *Steele A.J., Prentice A.G., Cwynarski K., Hoffbrand A.V., Hart S.M., Lowdell M.W., Samuel E.R., Wickremasinghe R.G.* The JAK3-selective inhibitor PF-956980 reverses the resistance to cytotoxic agents induced by interleukin-4 treatment of chronic lymphocytic leukemia cells: Potential for reversal of cytoprotection by the microenvironment. Blood 2010; 116: 4569–4577.

27. *Panayiotidis P., Ganeshaguru K., Jabbar S.A.B., Hoffbrand A.V.* Interleukin 4 inhibits apoptotic cell death and loss of bcl-2 protein in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. Br J Haematol 1993; 85: 39–45.

28. *Frankfurt O.S., Byrnes J.J., Villa L.* Protection from apoptotic cell death by interleukin-4 is increased in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. Leuk Res 1997; 21: 9–16.

29. *Weinkove R., Brooks C.R., Carter J.M., Hermans I.F., Ronchese F.* Functional invariant natural killer T-cell and CD1d axis in chronic lymphocytic leukemia: Implications for immunotherapy. Haematologica 2013; 98: 376–384.

30. *Wang H.-Q., Jia L., Yu-Ting Li Y.-T., Farren T., Agrawal S.G., Feng-Ting Liu F.-T.* Increased autocrine interleukin-6 production is significantly associated with worse clinical out come in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Cell Physiol 2019; 234: 13994–14006.

31. *Grivennikov S., Karin E., Terzic J., Mucida D., Yu G.Y., Vallabhapurapu S., Scheller J., Rose-John S., Cheroutre H., Eckmann L., Karin M.* IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. Cancer Cell 2009; 15 (2): 103–13.

32. *Lesina M., Kurkowski M.U., Ludes K., Rose-John S., Treiber M., Klöppel G., Yoshimura A., Reindl W., Sipos B., Akira S., Schmid R.M., Algül H.* Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. Cancer Cell 2011; 19 (4): 456–469.

33. *Rozovski U., Harris D.M., Li P., Liu Z., Jain P., Veletic I., Ferrajoli A., Burger J., Thompson P., Jain N., Wierda W., Keating M.J., Estrov Z.* Activation of the B-cell receptor successively activates NF-κB and STAT3 in chronic lymphocytic leukemia cells. Int J Cancer 2017; 141 (10): 2076–2081.

34. *Chang Q., Bournazou E., Sansone P., Berishaj M., Gao S.P., Daly L., Wels J., Theilen T., Granitto S., Zhang X., Cotari J., Alpaugh M.L., de Stanchina E., Manova K., Li M., Bonafe M., Ceccarelli C., Taffurelli M., Santini D., Altan-Bonnet G., Kaplan R., Norton L., Nishimoto N., Huszar D., Lyden D., Bromberg J.* The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis. Neoplasia 2013; 15 (7): 848–862.

35. *Fayad L., Keating M.J., Reuben J.M., O'Brien S., Lee B.N., Lerner S., Kurzrock R.* Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. Blood 2001; 97 (1): 256–263.

36. *Di Celle P.F., Mariani S., Riera L., Stacchini A., Reato G., Foa R.* Interleukin-8 induces the accumulation of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells by prolonging survival in an autocrine fashion. Blood 1996; 87: 4382–4389.

37. *Brat D.J., Bellail A.C., van Meir E.G.* The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. Neuro-Oncology 2005; 7: 122–133.

38. *Podaza E., Sabbione F., Risnik D., Borge M., Almejún M.B., Colado A., Fernández-Grecco H., Cabrejo M., Bezares R.F., Trevani A., Gamberale R., Giordano M.* Neutrophils from chronic lymphocytic leukemia patients exhibit an increased capacity to release extracellular traps (NETs). Cancer Immunol Immunother 2017; 66 (1): 77–89.

39. *Levidou G., Sachanas S., Pangalis G.A., Kalpadakis C., Yiakoumis X., Moschogiannis M., Sepsa A., Lakiotaki E., Milionis V., Kyrtsonis M.C., Vassilakopoulos T.P., Tsirkinidis P., Kontopidou F., Kokoris S., Siakantaris M., Angelopoulou M., Papadaki H., Kavantzas N., Panayiotidis P., Patsouris E., Korkolopoulou P.* Immunohistochemical analysis of IL-6, IL-8/CXCR2 axis, Tyr p-STAT-3, and SOCS-3 in lymph nodes from patients with chronic lymphocytic leukemia: correlation between microvascular characteristics and prognostic significance. Biomed Res Int 2014; 251479.

40. *Steel J.C., Waldmann T.A., Morris J.C.* Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. Trends Pharmacol Sci 2012; 33: 35–41.

41. *Laprevotte E., Voisin G., Ysebaert L., Klein C., Daugrois C., Laurent G., Fournie J.J., Quillet-Mary A.* Recombinant Human IL-15 Trans-Presentation by B Leukemic Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Induces Autologous NK Cell Proliferation Leading to Improved Anti-CD20 Immunotherapy. J Immunol 2013; 191: 3634–3640.

42. *Widemann B.C., Balis F.M., Kim A., Boron M., Jayaprakash N., Shalabi A., O'Brien M., Eby M., Cole D.E., Murphy R.F., Fox E., Ivy P., Adamson P.C.* Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. J Clin Oncol 2010; 28 (25): 3979–3986.

43. *Darmon M., Guichard I., Vincent F., Schlemmer B., Azoulay E.* Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. Leuk Lymphoma 2010; 51 (2): 221–227.

44. *Janeway K.A., Grier H.E.* Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. Lancet Oncol 2010; 11 (7): 670–678.

45. *Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H., Yan L.J., Li H., Xuan H.J., Liang Y.Z., Shi W.* Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. Biomarkers 2010; 15 (4): 332–339.

46. *Washburn K.K., Zappitelli M., Arikan A.A., Loftis L., Yalavarthy R., Parikh C.R., Edelstein C.L., Goldstein S.L.* Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (2): 566–572.

47. *Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T., Shintani A., Wickersham N., Bossert F., Peterson J.F., Parikh C.R., May A.K., Ware L.B.* Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5 (8): 1497–1505.

48. *Wu H., Craft M.L., Wang P., Wyburn K.R., Chen G., Ma J., Hambly B., Chadban S.J.* IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. J Am Soc Nephrol 2008; 19 (12): 2331–2341.

49. *Edelstein C.L.* Biomarkers of acute kidney injury. Adv Chronic Kidney Dis 2008; 15 (3): 222–234.

50. *Griffin B.R., Faubel S., Edelstein C.L.* Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. Ther Drug Monit 2019; 41 (2): 213–226.

51. *D'Amore C., Nuzzo S., Briguori C.* Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy:: Which Ones are Clinically Important? Interv Cardiol Clin 2020; 9 (3): 335–344.

52. *Sterling M., Al-Ismaili Z., McMahon K.R., Piccioni M., Pizzi M., Mottes T., Lands L.C., Abish S., Fleming A.J., Bennett M.R., Palijan A., Devarajan P., Goldstein S.L., O'Brien M.M., Zappitelli M.* Urine biomarkers of acute kidney injury in non-critically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2017; 64 (10).

53. *Sarani H., Molashahi B., Taheri M., Bahari G., Hashemi S.M., Hashemi M., Ghavami S.* Association between the Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL1RN) Variable Number of Tandem Repeats (VNTR) Polymorphism and Lymphoma. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2021; 15 (2): 90–95.

54. *Wang T., Feng Y., Zhao Z., Wang H., Zhang Y., Zhang Y., Liu H., Jin T., Liu Q.* IL1RN Polymorphisms Are Associated with a Decreased Risk of Esophageal Cancer Susceptibility in a Chinese Population. Chemotherapy 2019; 64 (1): 28–35.

55. *Jin T., Cao W., Zuo X., Li M., Yang Y., Liang T., Yang H., Zhao X., Yang D.* IL-1RN gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. J Gene Med 2017; 19 (12).

56. *Wu S., Hu G., Chen J., Xie G.* Interleukin 1β and interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphisms and cervical cancer: a meta-analysis. Int J Gynecol Cancer 2014; 24 (6): 984–990.

References

1. *Lee J.W, Cho B.* Prognostic factors and treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Korean J Pediatr* 2017; 60 (5): 129-137.

2. *Inaba H., Greaves M., Mullighan C.G.* Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013; 381 (9881): 1943-1955.

3. *Demidowicz E., Pogorzała M., Łęcka M., Żołnowska H., Marjańska A., Kubicka M., Kuryło-Rafińska B., Czyżewski K., Dębski R., Kołtan A., Richert-Przygońska M., Styczyński J.* Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Sixty Years of Progress. *Anticancer Res* 2019; 39 (9): 5203-5207.

4. *Sklar C.A., Antal Z., Chemaitilly W., Cohen L.E., Follin C., Meacham L.R., Murad M.H.* Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (8): 2761-2784.

5. *Howard S.C., Pui C.H.* Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2002; 16 (4): 225-243.

6. *Mostoufi-Moab S., Ward L.M.* Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr* 2019; 91 (2): 137-151.

7. *Kızılocak H., Okcu F.* Late Effects of Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Turk J Haematol* 2019; 36 (1): 1-11.

8. *Simm P.J., Biggin A., Zacharin M.R., Rodda C.P., Tham E., Siafarikas A., Jefferies C., Hofman P.L., Jensen D.E., Woodhead H., Brown J., Wheeler B.J., Brookes D., Lafferty A., Munns C.F.,* APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54 (3): 223-233.

9. *Mostoufi-Moab S., Halton J.* Bone morbidity in childhood leukemia: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12 (3): 300-312.

10. *Warner J.T, Evans W.D, Webb D.K., Bell W., Gregory J.W.* Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 1999; 45 (4 Pt 1): 544-551.

11. *Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W.* Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63 (1): 1-9.

12. *Shimo T., Sasaki A.* Mechanism of cancer-induced bone destruction: an association of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in the bone metastasis. *Japanese Dental Science Review* 2011; 47: 13-22.

13. *Mattia C., Coluzzi F., Celidonio L., Vellucci R.* Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13 (2): 97-100.

14. *Angsubhakorn N., Suvannasankha A.* Acute lymphoblastic leukaemia with osteolytic bone lesions: diagnostic dilemma. *BMJ Case Rep* 2018; Aug 11.

15. *Patel R., Lim D.S., Reddy D. Nagueh S.F., Lutucuta S., Sole M.J., Zoghbi W.A., Quiñones M.A., Roberts R., Marian A.J.* Variants of trophic factors and expression of cardiac hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32 (12): 2369-2377.

16. *Tarlow J.K., Blakemore I.F., Lennard A. Solari R., Hughes H.N., Steinkasserer A., Duff G.W.* Polymorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable number of an 86-bp tandem repeat. *Hum Genet* 1993; 91: 403-404.

17. *Wilkinson R.J., Patel P., Llewelyn M., Hirsch C.S., Pasvol G., Snounou G., Davidson R.N., Toossi Z.* Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL1-β on tuberculosis. *J Exp Med* 1999; 189 (12): 1863-1873.

18. *Dinarello C.A.* Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29 (2): 317-329.

19. *Briukhovetska D., Dörr J., Endres S., Libby P., Dinarello C.A., Kobold S.* Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nat Rev Cancer* 2021; 21 (8): 481-499.

20. *Uzan B., Poglio S., Gerby B., Wu C.L., Gross J., Armstrong F., Calvo J., Cahu X., Deswarte C., Dumont F., Passaro D., Besnard-Guérin C., Leblanc T., Baruchel A., Landman-Parker J., Ballerini P., Baud V., Ghysdael J., Baleydier F., Porteu F., Pflumio F.* Interleukin-18 produced by bone marrow-derived stromal cells supports T-cell acute leukaemia progression. *EMBO Mol Med* 2014; 6 (6): 821-834.

21. *Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H.* Interleukin-18 in Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (3): 649.

22. *Zubowska M., Wyka K., Fendler W., Młynarski W., Zalewska-Szewczyk B.* Interleukin 18 as a marker of chronic nephropathy in children after anticancer treatment. *Dis Markers* 2013; 35 (6): 811-818.

23. *Musolino C., Di Cesare E., Alonci A., Allegra A., Orlando A., Grosso P., Squadrito G.* Serum levels of CD8 antigen and soluble interleukin 2 receptors in patients with B cell chronic lymphocytic leukemia. *Acta Haematol* 1991; 85: 57-61.

24. *Huang R.W., Tsuda H., Takatsuki K.* Interleukin-2 prevents programmed cell death in chronic lymphocytic leukaemia cells. *Int J Hematol* 1993; 58: 83-92.

25. *Allegra A., Musolino C., Tonacci A., Pioggia G., Casciaro M., Gangemi S.* Clinico-Biological Implications of Modified Levels of Cytokines in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Possible Therapeutic Role. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (2): 524.

26. *Steele A.J., Prentice A.G., Cwynarski K., Hoffbrand A.V., Hart S.M., Lowdell M.W., Samuel E.R., Wickremasinghe R.G.* The JAK3-selective inhibitor PF-956980 reverses the resistance to cytotoxic agents induced by interleukin-4 treatment of chronic lymphocytic leukemia cells: Potential for reversal of cytoprotection by the microenvironment. *Blood* 2010; 116: 4569-4577.

27. *Panayiotidis P., Ganeshaguru K., Jabbar S.A.B., Hoffbrand A.V.* Interleukin 4 inhibits apoptotic cell death and loss of bcl-2 protein in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol* 1993; 85: 39-45.

28. *Frankfurt O.S., Byrnes J.J., Villa L.* Protection from apoptotic cell death by interleukin-4 is increased in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients. *Leuk Res* 1997; 21: 9-16.

29. *Weinkove R., Brooks C.R., Carter J.M., Hermans I.F., Ronchese F.* Functional invariant natural killer T-cell and CD1d axis in chronic lymphocytic leukemia: Implications for immunotherapy. *Haematologica* 2013; 98: 376-384.

30. *Wang H.-Q., Jia L., Yu-Ting Li Y.-T., Farren T., Agrawal S.G., Feng-Ting Liu F.-T.* Increased autocrine interleukin-6 production is significantly associated with worse clinical out come in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Cell Physiol* 2019; 234: 13994-14006.

31. *Grivennikov S., Karin E., Terzic J., Mucida D., Yu G.Y., Vallabhapurapu S., Scheller J., Rose-John S., Cheroutre H., Eckmann L., Karin M.* IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell* 2009; 15 (2): 103-13.

32. *Lesina M., Kurkowski M.U., Ludes K., Rose-John S., Treiber M., Klöppel G., Yoshimura A., Reindl W., Sipos B., Akira S., Schmid R.M., Algül H.* Stat3/Socs3 activation by IL-6 transsignaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2011; 19 (4): 456-469.

33. *Rozovski U., Harris D.M., Li P., Liu Z., Jain P., Veletic I., Ferrajoli A., Burger J., Thompson P., Jain N., Wierda W., Keating M.J., Estrov Z.* Activation of the B-cell receptor successively activates NF-κB and STAT3 in chronic lymphocytic leukemia cells. *Int J Cancer* 2017; 141 (10): 2076-2081.

34. *Chang Q., Bournazou E., Sansone P., Berishaj M., Gao S.P., Daly L., Wels J., Theilen T., Granitto S., Zhang X., Cotari J., Alpaugh M.L., de Stanchina E., Manova K., Li M., Bonafe M., Ceccarelli C., Taffurelli M., Santini D., Altan-Bonnet G., Kaplan R., Norton L., Nishimoto N., Huszar D., Lyden D., Bromberg J.* The IL-6/JAK/Stat3 feed-forward loop drives tumorigenesis and metastasis. *Neoplasia* 2013; 15 (7): 848-862.

35. *Fayad L., Keating M.J., Reuben J.M., O'Brien S., Lee B.N., Lerner S., Kurzrock R.* Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood* 2001; 97 (1): 256-263.

36. *Di Celle P.F., Mariani S., Riera L., Stacchini A., Reato G., Foa R.* Interleukin-8 induces the accumulation of B-cell chronic lymphocytic leukemia cells by prolonging survival in an autocrine fashion. *Blood* 1996; 87: 4382-4389.

37. *Brat D.J., Bellail A.C., van Meir E.G.* The role of interleukin-8 and its receptors in gliomagenesis and tumoral angiogenesis. *Neuro-Oncology* 2005; 7: 122-133.

38. *Podaza E., Sabbione F., Risnik D., Borge M., Almejún M.B., Colado A., Fernández-Grecco H., Cabrejo M., Bezares R.F., Trevani A., Gamberale R., Giordano M.* Neutrophils from chronic lymphocytic leukemia patients exhibit an increased capacity to release extracellular traps (NETs). *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66 (1): 77-89.

39. *Levidou G., Sachanas S., Pangalis G.A., Kalpadakis C., Yiakoumis X., Moschogiannis M., Sepsa A., Lakiotaki E., Milionis V., Kyrtsonis M.C., Vassilakopoulos T.P., Tsirkinidis P., Kontopidou F., Kokoris S., Siakantaris M., Angelopoulou M., Papadaki H., Kavantzas N., Panayiotidis P., Patsouris E., Korkolopoulou P.* Immunohistochemical analysis of IL-6, IL-8/CXCR2 axis, Tyr p-STAT-3, and SOCS-3 in lymph nodes from patients with chronic lymphocytic leukemia: correlation between microvascular characteristics and prognostic significance. *Biomed Res Int* 2014; 251479.

40. *Steel J.C., Waldmann T.A., Morris J.C.* Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 35-41.

41. *Laprevotte E., Voisin G., Ysebaert L., Klein C., Daugrois C., Laurent G., Fournie J.J.,*

Quillet-Mary A. Recombinant Human IL-15 Trans-Presentation by B Leukemic Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Induces Autologous NK Cell Proliferation Leading to Improved Anti-CD20 Immunotherapy. *J Immunol* 2013; 191: 3634-3640.

42. *Widemann B.C., Balis F.M., Kim A., Boron M., Jayaprakash N., Shalabi A., O'Brien M., Eby M., Cole D.E., Murphy R.F., Fox E., Ivy P., Adamson P.C.* Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3979-3986.

43. *Darmon M., Guichard I., Vincent F., Schlemmer B., Azoulay E.* Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 2010; 51 (2): 221-227.

44. *Janeway K.A., Grier H.E.* Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol* 2010; 11 (7): 670-678.

45. *Liang X.L., Liu S.X., Chen Y.H., Yan L.J., Li H., Xuan H.J., Liang Y.Z., Shi W.* Combination of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 as early biomarker for the diagnosis and progressive assessment of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass surgery: a prospective nested case-control study. *Biomarkers* 2010; 15 (4): 332-339.

46. *Washburn K.K., Zappitelli M., Arikan A.A., Loftis L., Yalavarthy R., Parikh C.R., Edelstein C.L., Goldstein S.L.* Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (2): 566-572.

47. *Siew E.D., Ikizler T.A., Gebretsadik T., Shintani A., Wickersham N., Bossert F., Peterson J.F., Parikh C.R., May A.K., Ware L.B.* Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (8): 1497-1505.

48. *Wu H., Craft M.L., Wang P., Wyburn K.R., Chen G., Ma J., Hambly B., Chadban S.J.* IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (12): 2331-2341.

49. *Edelstein C.L.* Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15 (3): 222-234.

50. *Griffin B.R., Faubel S., Edelstein C.L.* Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit* 2019; 41 (2): 213-226.

51. *D'Amore C., Nuzzo S., Briguori C.* Biomarkers of Contrast-Induced Nephropathy:: Which Ones are Clinically Important? *Interv Cardiol Clin* 2020; 9 (3): 335-344.

52. *Sterling M., Al-Ismaili Z., McMahon K.R., Piccioni M., Pizzi M., Mottes T., Lands L.C., Abish S., Fleming A.J., Bennett M.R., Palijan A., Devarajan P., Goldstein S.L., O'Brien M.M., Zappitelli M.* Urine biomarkers of acute kidney injury in noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (10).

53. *Sarani H., Molashahi B., Taheri M., Bahari G., Hashemi S.M., Hashemi M., Ghavami S.* Association between the Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL1RN) Variable Number of Tandem Repeats (VNTR) Polymorphism and Lymphoma. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2021; 15 (2): 90-95.

54. *Wang T., Feng Y., Zhao Z., Wang H., Zhang Y., Zhang Y., Liu H., Jin T., Liu Q.* IL1RN Polymorphisms Are Associated with a Decreased Risk of Esophageal Cancer Susceptibility in a Chinese Population. *Chemotherapy* 2019; 64 (1): 28-35.

55. *Jin T., Cao W., Zuo X., Li M., Yang Y., Liang T., Yang H., Zhao X., Yang D.* IL-1RN gene polymorphisms are associated with breast cancer risk in a Chinese Han population. *J Gene Med* 2017; 19 (12).

56. *Wu S., Hu G., Chen J., Xie G.* Interleukin 1β and interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphisms and cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (6): 984-990.

Финансирование. Исследование выполнено при частичной поддержке ФЦП

(Государственный контракт № 16.740.11.0482 от 13.05.2011 г. «Изучение эффектов генов модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Е.В. Лошкова – разработка концепции и дизайна, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, 30 %.

Ю.Б. Пономаренко – сбор и обработка материала, техническое сопровождение и статистическая обработка, структурирование материала и написание статьи, анализ и интерпретация данных, 30 %.

Е.И. Кондратьева – разработка концепции и дизайна, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, 15 %.

Е.И. Клещенко – обсуждение рукописи, 15 %.

В.В. Лебедев – обсуждение рукописи, 10 %.

Поступила: 01.02.2022
Одобрена: 05.02.2022
Принята к публикации: 07.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Генетическая регуляция цитокинового воспаления при онкогематологических заболеваниях / Е.В. Лошкова, Ю.Б. Пономаренко, Е.И. Кондратьева, В.В. Лебедев, Е.И. Клещенко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 47–65. DOI: 10.17816/pmj39147–65

Please cite this article in English as: Loshkova E.V., Ponomarenko Yu.B., Kondratieva E.I., Lebedev V.V., Kleschenko E.I. Genetic regulation of cytokine inflammation in oncohematological diseases. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 47-65. DOI: 10.17816/pmj39147–65

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 613.288: 664.3
DOI: 10.17816/pmj39166–73

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИК ПОЛУЧЕНИЯ ЭМУЛЬГИРОВАННОГО ЖИРА («НАНОЖИРА»)

Н.И. Храмцова, С.А. Плаксин*, Н.И. Гуляева, А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев
Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

MODIFICATION OF EMULSIFIED FAT (NANOFAT) OBTAINING PROCEDURES

N.I. Khramtsova, S.A. Plaksin*, N.I. Gulyaeva, A.Yu. Sotskov, D.N. Ponomarev
E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. «Наножир» представляет собой однородную жировую эмульсию с минимальным числом адипоцитов и высоким содержанием клеток регенераторного ряда. Методика его получения предложена P. Tonnard (2013). В связи с этим определена цель исследования – модификация методики посредством уменьшения количества используемых фильтров и числа пассажей через них.
Материалы и методы. Исследовано 16 образцов жира, аспирированных шприцевым способом с абдоминальной области.
Результаты. При использовании 1,2-миллиметрового фильтра с помощью 10 пассажей определяется минимальное число адипоцитов при сохранении фибробластоподобных клеток. При фильтрации через 1,4-миллиметровый трансфер, а далее сразу через «нанофильтр» определяются многочисленные остатки соединительной ткани, содержащей фибробластоподобные клетки. При фильтрации жировой ткани с помощью трансфера 1,4 мм 10 раз, затем с помощью «нанофильтра» 5 раз получена однород-

© Храмцова Н.И., Плаксин С.А., Гуляева Н.И., Соцков А.Ю., Пономарев Д.Н., 2022
тел. +7 902 476 94 31
e-mail: splaksin@mail.ru
[Храмцова Н.И. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1; Плаксин С.А. (*контактное лицо) – профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Гуляева Н.И. – доцент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии; Соцков А.Ю. – студент VI курса; Пономарев Д.Н. – студент VI курса].

© Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Gulyaeva N.I., Sotskov A.Yu., Ponomarev D.N., 2022
tel. +7 902 476 94 31
e-mail: splaksin@mail.ru
[Khramtsova N.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare № 1; Plaksin S.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Gulyaeva N.I. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Histology, Embryology and Cytology; Sotskov A.Yu. – sixth year student; Ponomarev D.N. – sixth year student].

ная эмульгированная жировая ткань с высоким содержанием морфологически интактных адипоцитов, диаметр частиц которой позволяет вводить ее шприцом с тонкой иглой.
Выводы. Для получения «наножира» возможна оптимизация протокола фильтрации, предложенного P. Tonnard (2013), в зависимости от цели применения полученного липографта.
Ключевые слова. Жировая ткань, адипоциты, наножир, липофилинг, регенеративная медицина.

Nanofat is a homogeneous fat emulsion with a minimum number of adipocytes and a high content of regenerative cells. The procedure of its obtaining was proposed by P. Tonnard (2013).
Objective. To modify the procedure by reducing the number of filters and passages through them.
Materials and Methods. 16 samples of fat, aspirated by a syringe from the abdominal region were examined. Fat filtration was carried out through anaerobic fat transfers with an inner diameter of 1.4 mm and 1.2 mm, as well as an emulsifying filter (nanofat filter). The content of destroyed adipocytes and fibroblast-like cells was assessed.
Results. The 1.2 mm filter with 10 passages protocol provides determination of the minimal number of adipocytes while maintaining fibroblast-like cells. While filtrating through the 1.4 mm transfer, and then immediately through the "nanofat filter", numerous connective tissue fibers with fibroblast-like cells are identified. When filtrating an adipose tissue using the 1.4 mm transfer 10 times, then – using "nanofat filter" 5 times, there was obtained a homogeneous fat emulsion with a high content of morphologically intact adipocytes, the particle diameter of which allows injecting with a thin needle syringe.
Conclusions. To obtain "nanofat", it is possible to optimize the lipograft filtration protocol proposed by P. Tonnard (2013), depending on the purpose of using the obtained product.
Keywords. Adipose tissue, fat, nanofat, lipofilling, regenerative medicine.

Введение

Методика получения эмульгированного жира, «наножира» (nanofat), была впервые описана P. Tonnard et al. в 2013 г. Этот метод используется для подготовки жировой ткани к аутотрансплантации. Жировую ткань получают из подкожной жировой клетчатки методом липоаспирации (липосакции), затем специальным образом фильтруют через специальные анаэробные клеточные трансферы с постепенно уменьшающимся диаметром, а затем эмульгируют через специальную сетку. Полученный продукт, «наножир» (nanofat), по данным авторов, содержит минимальное количество жизнеспособных адипоцитов и большое количество колониеобразующих стромальных клеток с мультидифференцированным потенциалом [1]. Ввиду высокого содержания клеток регенераторного ряда, эмульгированный жир используется с косметической целью для коррекции рубцов, морщин, дефектов кожи [2], а также с лечебной целью для закрытия небольших дефектов мягких тканей в тех случаях, когда наряду с волюмизирующим требуется регенераторный эффект, например, для заполнения свищей, последствий лучевых поражений и других дефектов мягких тканей [3].

Большинство протоколов, включая оригинальную методику P. Tonnard et al., описывают поочередную фильтрацию жира через каждый анаэробный клеточный фильтр 30 пассажами, то есть движениями поршня шприца, в результате которого липоаспират перемещается из одного шприца в другой через каждый фильтр, с постепенным уменьшением диаметра отверстий переходников [1]. На практике процесс поочередной фильтрации жира длительный, предполагает использование нескольких фильтров перед применением непосредственно эмульгирующей сетки, к тому же, с каждым пассажем возрастает вероятность травматизации клеток.

Цель исследования – оптимизировать алгоритм получения жировой эмульсии, определив возможности модификации методики P. Tonnard et al. (2013) путем исключения из процесса фильтрации липографта одного из фильтров и уменьшения количества пассажей через оставшиеся два.

Материалы и методы исследования

Исследование включало 16 образцов жира, аспирированных шприцевым способом с абдоминальной области под местной инфильтрационной анестезией раствором Кляйна. Применялись вакуумная и шприцевая методики липоаспирации канюлями диаметром 4 и 2,4 мм соответственно. Липоаспират собирался в анаэробных условиях и в течение 2–3 ч доставлялся в лабораторию. Для фильтрации жира применялись анаэробные клеточные трансферы с внутренним диаметром 1,4 и 1,2 мм, а также эмульсифицирующий фильтр, содержащий сетку с многочисленными ячейками с внутренним диаметром 0,5 мм («нанофильтр»). Подготовка липоаспирата к фильтрации через эмульсифицирующий фильтр включала фильтрацию через анаэробный клеточный трансфер с одним отверстием диаметром 1,4 мм либо 1,2 мм. Для определения оптимального, необходимого и достаточного режимов фильтрации исследование включало следующие протоколы: 10 либо 30 пассажей через один фильтр с одним отверстием, затем 5, 10, 20 либо 30 пассажей через эмульгирующий «нанофильтр». Фильтрация производилась до момента получения гомогенной жировой ткани. Итогом фильтрации в обоих случаях стала визуально идентичная однородная эмульгированная жировая эмульсия.

Анализ волюмизирующего потенциала липографта включал оценку количества и морфологических характеристик адипоцитов, для определения его регенераторного потенциала оценивали характеристики фибробластоподобных клеток (ФПК), то есть клеток, имеющих фенотип фибробласта. Среди последних выделяют три разновидности: крупные распластанные клетки с крупным ядром; клетки, напоминающие фибробласты и считающиеся наиболее зрелыми; клетки веретеновидной и округлой формы, которые рассматриваются как более молодые мезенхимальные стромальные клетки [4]. Также качественно оценивались характер распределения соединительной ткани в образцах и соединительнотканные перемычки между адипоцитами.

Мазки готовили из липоаспирата, нанося последний тонким слоем на предметное стекло, фиксировали их ацетоном с последующим окрашиванием по Май – Грюнвальду. Подсчет клеток производился при помощи микроскопа «Микмед-1». В каждом мазке осуществляли подсчет морфологически неповрежденных и разрушенных адипоцитов и фибробластоподобных клеток (ФПК), оценивали их процентное содержание. Для удобства подсчет в каждом мазке вели из расчета на 100 клеток.

Анализ полученных данных производился с помощью программы Microsoft Excel, использованы методы описательной статистики, в том числе средние величины и частоты данных.

Результаты и их обсуждение

По полученным ранее данным [5], при поочередной фильтрации жира с помощью фильтров 1,4 мм (30 раз), 1,2 мм (30 раз), затем «нанофильтра» (30 раз) в мазках практически отсутствовали соединительнотканные перемычки и остатки соединительной ткани. Адипоциты в большинстве случаев после длительной фильтрации теряли свою форму, имели морфологические признаки деструкции, в мазках определялся гомоген-

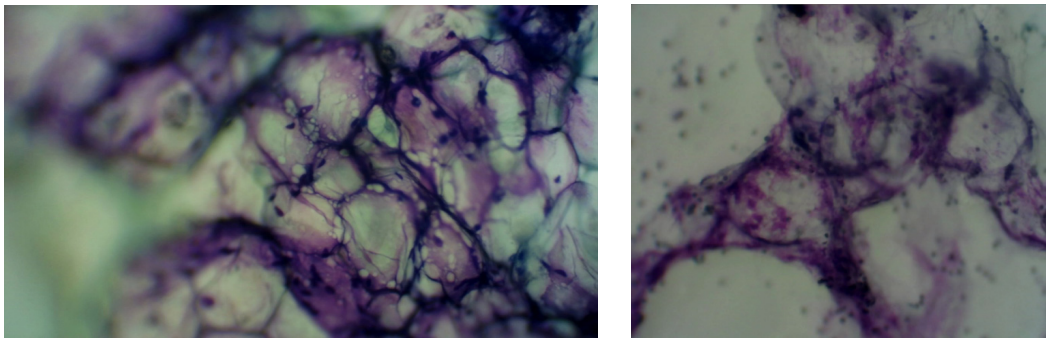
ный жир. Содержание неповрежденных адипоцитов составляло в итоге, по полученным ранее данным, в зависимости от количества пассажей, 4–16 %, фибробластоподобных клеток – 6–16 %, с постепенным уменьшением их числа после каждых 10 пассажей. Применение эмульсифицирующего («нано») фильтра привело к разрушению 56–78 % адипоцитов и 12–14 % фибробластоподобных клеток. При использовании фильтра с внутренним диаметром 1,4 мм, а затем сразу «нанофильтра», минуя фильтр диаметром 1,2 мм, получены следующие результаты (табл. 1).

В мазках заметно присутствие соединительной ткани в виде перемычек между комплексами оставшихся неповрежденными адипоцитов с морфологически неповрежденными фибробластоподобными клетками, располагающимися в соединительнотканных волокнах и находящимися в их структуре. Часть адипоцитов сохранила свою форму, однако большую часть занимал гомогенный жир (рис. 1).

Таблица 1

Морфологические характеристики адипоцитов и фибробластоподобных клеток при использовании различного числа пассажей через 1,4-миллиметровый фильтр и «нанофильтр»

Критерий	1,4 мм – 10 пассажей, далее «нанофильтр» – 5 пассажей	1,4 мм – 10 пассажей, далее «нанофильтр» – 10 пассажей	1,4 мм – 30 пассажей, далее «нанофильтр» – 10 пассажей
Морфологически неповрежденные адипоциты, %	40	28	20
Морфологически разрушеные адипоциты, %	24	40	50
Морфологически неповрежденные фибробластоподобные клетки, %	24	20	16
Морфологически разрушенные фибробластоподобные клетки, %	12	12	14



а *б*

Рис. 1. Морфологическая структура липографта: а – после фильтрации через 1,4 мм трансфер – 10 раз, «нанофильтр» 0,5 мм – 20 раз. Конгломерат адипоцитов с остатками соединительной ткани, в которой располагается большое количество морфологически целых фибробластоподобных клеток; б – после фильтрации через фильтр 1,4 мм – 30 раз, затем «нанофильтр» – 30 раз. Тонкие прослойки соединительной ткани с фибробластоподобными клетками

Если количество пассажей через фильтр 1,4 мм увеличить до 30 раз, а затем провести фильтрацию жира через «нанофильтр» 10 раз, то число морфологически целых адипоцитов составляет 20 %, однако морфологически целые фибробластоподобные клетки сохраняются в большом количестве – 18 %.

Таким образом, фильтрация через 1,4-миллиметровый фильтр, а далее через «нанофильтр» ведет к сохранению многочисленных остатков соединительной ткани в «наножире», содержащей в своей структуре фибробластоподобные клетки. Данный эффект сохранения прослоек соединительной ткани, содержащей ФПК от 16 до 24 %, в структуре липографта требует дальнейшего изучения, определения возможностей его эффективного применения с регенераторной целью.

В то же время необходимо отметить, что при фильтрации через фильтр 1,4 мм получен еще один вид жировой эмульсии: однородная эмульгированная жировая ткань, которую можно вводить шприцом с тонкой иглой, но при этом с высоким содержанием морфологически целых адипоцитов. Для данного протокола предпочтительно использовать фильтрацию с помощью анаэробного клеточного трансфера с внутренним диаметром 1,4 мм 10 раз, затем – «нанофильтром» 5 раз.

При фильтрации жира изначально через фильтр 1,2 мм, а далее через эмульсифицирующий («нано») фильтр значимо снижается количество морфологически целых адипоцитов (табл. 2).

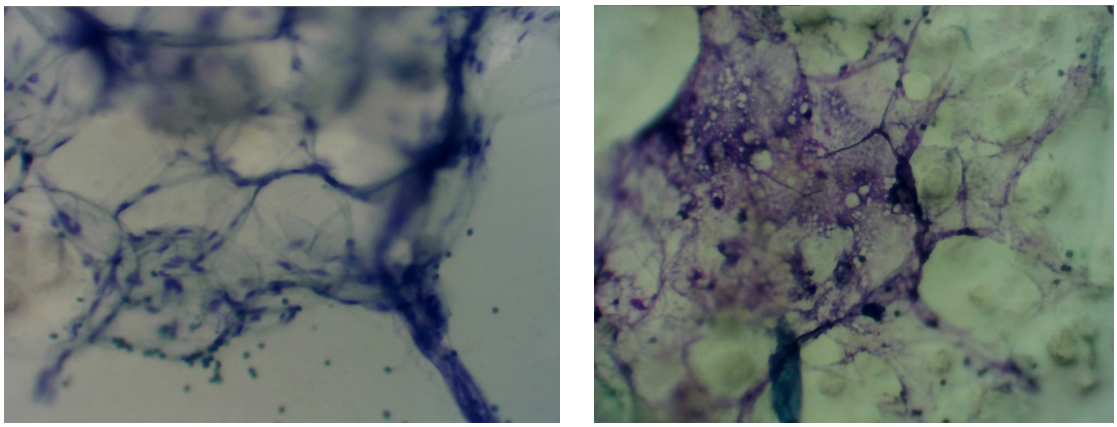
Почти в 100 % случаев определяются признаки разрушения адипоцитов, лежащих поодиночке. При возрастании количества пассажей через «нанофильтр» отмечается увеличение число разрушенных фибробластоподобных клеток (рис. 2, *а*). Оставшиеся неповрежденными единичные адипоциты лежат в основном в виде небольших конгломератов, вокруг которых определяются слабо выраженные прослойки соединительной ткани, которые могут сохранятся и при фильтрации через фильтр 1,2 мм – 30 раз, «нанофильтра» – 30 раз (рис. 2, *б*).

Таким образом, оптимальным по соотношению клеточного состава алгоритмом было проведение фильтрации липографта через 1,2-миллиметровый фильтр с помощью 10 пассажей, за счет чего сохраняется

Таблица 2

Морфологические характеристики адипоцитов и фибробластоподобных клеток при использовании различного числа пассажей через фильтр 1,2 мм и «нанофильтр»

Критерий	1,2 мм – 10 пассажей, далее «нанофильтр» – 10 пассажей	1,2 мм – 10 пассажей, далее «нанофильтр» – 20 пассажей	1,2 мм – 10 пассажей, далее «нанофильтр» – 30 пассажей	1,2 мм – 30 пассажей, далее «нанофильтр» – 10 пассажей	1,2 мм – 30 пассажей, далее «нанофильтр» – 20 пассажей	1,2 мм – 30 пассажей, далее «нанофильтр» – 30 пассажей
Морфологически целые адипоциты, %	28	8	4	20	8	0
Морфологически разрушеные адипоциты, %	40	56	68	44	66	76
Морфологически целые фибробластоподобные клетки, %	20	16	10	28	10	8
Морфологически разрушенные фибробластоподобные клетки, %	12	20	18	8	16	16



а *б*

Рис. 2. Морфологическая структура липографта после фильтрации: а – через фильтр 1,2 мм – 10 раз, затем «нанофильтр» – 10 раз. Разрушенные адипоциты, лежащие поодиночке; б – через фильтр 1,2 мм – 30 раз, затем «нанофильтр» – 30 раз. Гомогенный жир. Сохранены тонкие перемычки соединительной ткани

жизнеспособным оптимальное число фибробластоподобных клеток, а затем при помощи «нанофильтра» 20 пассажами, за счет чего разрушаются «ненужные» адипоциты, соблюдается оптимальный баланс минимального количества адипоцитов при сохранении фибробластоподобных клеток.

В эмульгированном «наножире» содержание жизнеспособных адипоцитов минимально, что подтверждается результатами текущего исследования и данными литературы [1]. В то же время жировая эмульсия содержит достаточное количество жизнеспособных клеток регенераторного ряда, в том числе фибробластоподобных клеток, по данным этой работы, а также мезенхимальных стромальных клеток, клеток стромально-васкулярной фракции и факторов роста – по данным литературы [1]. Исходя из указанного соотношения адипоцитов и клеток регенераторного ряда, применение жировой эмульсии («наножира») нецелесообразно для заполнения больших объемов мягких тканей. Использование его показано в тех случаях, когда основным ожидаемым эффектом от аутотрансплантации служит регенераторный: для коррекции рубцов и заполнения небольших дефектов мягких тканей с исходно низком регенераторным потенциалом, а также с эстетической целью [3].

По данным P. Tonnard et al. (2013), количество жизнеспособных стволовых клеток варьировалось от 1,9 до 3,0 (10^6) на 100 мл липоаспирата, независимо от метода обработки жировой ткани и при переходе от фильтра к фильтру [1]. В работе В.С. Васильева и соавт. [6] выявлены схожие данные: в гистологических мазках, полученных при использовании фильтра 1,2 мм и «нанофильтра», содержались клеточные конгломераты диаметром менее 0,5 мм, которые характеризовались уменьшением соотношения целых адипоцитов к остальным клеткам и разрушением тканевой структуры в процессе фильтрации. Однако для получения «наножира» авторы использовали 50-кратные пассажи жира, предварительно обработанного через фильтры 1,4 и 1,2 мм [6].

Osinga et al. (2015) продемонстрировали отсутствие влияния числа пассажей в рамках фильтрации через один анаэробный клеточный трансфер на число клеток стромально-васкулярной фракциии [7].

В исследовании X. Chen et al. (2020) сравнивали три протокола получения эмульгированного жира, в результате отмечено, что меньший диаметр фильтра создает более высокую механическую силу сдвига, которая разрушает большее количество жировых клеток во время процедуры эмульгирования, тем самым снижая жизнеспособность стволовых клеток из стромально-васкулярной фракции. «Наножир», полученный из 2-миллиметрового анаэробного клеточного трансфера, имел лучший эффект на омоложение кожи, чем 1,5-миллиметровые и 1,1-миллиметровые коннекторы [8].

Данные, полученные в текущей работе, подтверждают результаты исследований о том, что увеличение числа пассажей внутри одного анаэробного клеточного трансфера приводит к усилению травматизации адипоцитов и фибробластоподобных клеток. Также разработаны протоколы получения однородной жировой эмульсии с различными вариантами клеточного состава, включающие использование одного анаэробного клеточного трансфера перед применением эмульгирующего «нанофильтра» и уменьшения числа пассажей через каждый из них.

Выводы

1. Для получения «наножира» возможна оптимизация протокола фильтрации липографта с использованием одного анаэробного клеточного трансфера с внутренним диаметром 1,2 мм с помощью 10 пассажей, за счет чего сохраняется необходимое соотношение минимального числа адипоцитов при сохранении фибробластоподобных клеток.

2. Фильтрация через анаэробный клеточный трансфер с внутренним диаметром 1,4 мм, а далее через «нанофильтр» ведет к сохранению многочисленных остатков соединительной ткани, содержащей фибробластоподобные клетки, что требует дальнейшего изучения с целью определения возможностей его эффективного применения с регенераторной целью.

3. В то же время получен еще один вид липографта, однородная эмульгированная жировая ткань с высоким содержанием морфологически интактных адипоцитов, диаметр частиц которой позволяет вводить ее шприцом с тонкой иглой. Для этого производят фильтрацию жировой ткани с помощью анаэробного клеточного трансфера с внутренним диаметром 1,4 мм 10 раз, затем – с помощью «нанофильтра» 5 раз.

Библиографический список

1. *Tonnard P., Verpaele A., Peeters G., Hamdi M., Cornelissen M., Declercq H.* Nanofat grafting: basic research and clinical applications. Plast Reconstr Surg 2013; 132 (4): 1017–1026.

2. *Sesé B., Javier M., Ortega B., Matas-Palau A., Llull R.* Nanofat Cell Aggregates: A Nearly Constitutive Stromal Cell Inoculum for Regenerative Site-Specific Therapies. Plast Reconstr Surg 2019; 144 (5): 1079–1088.

3. *Vasilyev V., Vasilyev S., Vazhenin A., Teryushkova Z., Vasilyev Y., Vasilyev I., Semyonova A., Dimov G., Lomakin E.* An Algorithm for Treatment of Radiation-Induced Soft Tissue Damage with Products Based on Autologous Adipose Tissue. Plast Reconstr Surg Glob Open 2018; 6 (9): 155–156.

4. *Pascucci L., Mercati F., Marini C., Ceccarelli P., Dall'Aglio C., Pedini V., Gargiulo A.M.* Ultrastructural morphology of equine adipose-derived mesenchymal stem cells. Histol Histopathol 2010; 25 (10): 1277–1285.

5. *Khramtsova N., Plaksin S., Sotskov A., Ponomarev D.* Anaerobic fat transfers and emulsifiers for autologous fat grafting. Medical Measurements and Applications, MeMeA. Symposium Proceedings (SCOPUS) 2020.

6. *Васильев В., Васильев С., Терюшкова Ж., Васильев Ю., Васильев И., Еремин И., Димов Г., Ломакин Е.* Механизмы биологического действия различных продуктов на ос-

нове аутологичного липоаспирата и возможности их клинического применения. Материалы IV Национального конгресса по регенеративной медицине 2019; 6 (9): 50.

7. *Osinga R., Menzi N.R., Tchang L., Caviezel D., Kalbermatten D.F., Martin I., Schaefer D.J., Scherberich A., Largo R.D.* Effects of intersyringe processing on adipose tissue and its cellular components: implications in autologous fat grafting. Plastic and reconstructive surgery 2015; 135 (6): 1618–1628.

8. *Chen X., Hong S., Hong F., Yang B., Tong C., Zhang J.* Mechanical emulsification of lipoaspirate by different Luer-Lok connector changes the viability of adipose derived stem cells in Nanofat. J Plast Surg Hand Surg 2020; 54 (6): 344–351.

References

1. *Tonnard P., Verpaele A., Peeters G., Hamdi M., Cornelissen M., Declercq H.* Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2013; 132 (4): 1017-1026.

2. *Sesé B., Javier M., Ortega B., Matas-Palau A., Llull R.* Nanofat Cell Aggregates: A Nearly Constitutive Stromal Cell Inoculum for Regenerative Site-Specific Therapies. *Plast Reconstr Surg* 2019; 144 (5): 1079-1088.

3. *Vasilyev V., Vasilyev S., Vazhenin A., Teryushkova Z., Vasilyev Y., Vasilyev I., Semyonova A., Dimov G., Lomakin E.* An Algorithm for Treatment of Radiation-Induced Soft Tissue Damage with Products Based on Autologous Adipose Tissue. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018; 6 (9): 155-156.

4. *Pascucci L., Mercati F., Marini C., Ceccarelli P., Dall'Aglio C., Pedini V., Gargiulo A.M.* Ultrastructural morphology of equine adipose-derived mesenchymal stem cells. *Histol Histopathol* 2010; 25 (10): 1277-1285.

5. *Khramtsova N., Plaksin S., Sotskov A., Ponomarev D.* Anaerobic fat transfers and emulsifiers for autologous fat grafting. Medical Measurements and Applications, MeMeA. Symposium Proceedings (SCOPUS) 2020.

6. *Vasilyev V., Vasilyev S., Teryushkova Z., Vasilyev Y., Vasilyev I., Eremin I., Dimov G., Lomakin E.* Mechanisms of biological action various products based on Autologous lipoaspirate and the possibilities of their clinical application. *Materials of the IV National congress on regenerative medicine* 2019; 6 (9): 50 (in Russian).

7. *Osinga R., Menzi N.R., Tchang L., Caviezel D., Kalbermatten D.F., Martin I., Schaefer D.J., Scherberich A., Largo R.D.* Effects of intersyringe processing on adipose tissue and its cellular components: implications in autologous fat grafting. *Plastic and reconstructive surgery* 2015; 135 (6): 1618-1628.

8. *Chen X., Hong S., Hong F., Yang B., Tong C., Zhang J.* Mechanical emulsification of lipoaspirate by different Luer-Lok connector changes the viability of adipose derived stem cells in Nanofat. *J Plast Surg Hand Surg* 2020; 54 (6): 344-351.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.10.2021
Одобрена: 10.12.2021
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Совершенствование методик получения эмульгированного жира («наножира») / Н.И. Храмцова, С.А. Плаксин, Н.И. Гуляева, А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 66–73. DOI: 10.17816/pmj39166–73

Please cite this article in English as: Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Gulyaeva N.I., Sotskov A.Yu., Ponomarev D.N. Modification of emulsified fat (nanofat) obtaining procedures. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 66-73. DOI: 10.17816/pmj39166–73

УДК 616.12-007.2-053.3-089.86]: 519.283: 004
DOI: 10.17816/pmj39174–84

ПЕРСПЕКТИВЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ МЕЖСИСТЕМНОГО ШУНТИРОВАНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

Ю.С. Синельников[1]*, В.Б. Арутюнян[1], А.А. Породиков[1], А.Н. Биянов[2], Н.С. Поспелова[2], А.Г. Кучумов[3,4], В.С. Туктамышев[3]

[1]Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь,
[2]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[3]Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
[4]Казанский (Приволжский) федеральный университет, Россия

PROSPECTS OF MATHEMATICAL MODELLING FOR OPTIMIZATION OF INTERSYSTEM BYPASS GRAFTING IN CONGENITAL HEART DISEASES AMONG CHILDREN

Yu.S. Sinelnikov[1]*, V.B. Arutyunyan[1], A.A. Porodikov[1], A.N. Biyanov[2], N.S. Pospelova[2], A.G. Kuchumov[3,4], V.S. Tuktamyshev[3]

[1]S.G. Sukhanov Federal Center for Cardiovascular Surgery, Perm,
[2]E.A. Vagner Perm State Medical University,
[3]Perm National Research Polytechnic University,
[4]Kazan Federal University, Russian Federation

© Синельников Ю.С., Арутюнян В.Б., Породиков А.А., Биянов А.Н., Поспелова Н.С., Кучумов А.Г., Туктамышев В.С., 2022
тел.+7 342 239 87 33
e-mail: ysinelnikov@mail.ru

[Синельников Ю.С. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, главный врач, ORCID: 0000-0002-8294-662X; Арутюнян В.Б. – доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением, ORCID: 0000-0002-1730-9050; Породиков Артем Александрович – сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-3624-3226; Биянов А.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, ORCID: 0000-0002-9314-3558; Поспелова Н.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-0075-0226; Кучумов А.Г. – кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики; научный сотрудник, ORCID: 0000-0002-0466-175X; Туктамышев В.С. – кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры вычислительной математики, механики и биомеханики, ORCID: 0000-0002-3994-038].

© Sinelnikov Yu.S., Arutyunyan V.B., Porodikov A.A., Biyanov A.N., Pospelova N.S., Kuchumov A.G., Tuktamyshev V.S. , 2022
tel.+7 342 239 87 33
e-mail: ysinelnikov@mail.ru

[Sinelnikov Yu.S. (*contact person) – MD, PhD, cardiovascular surgeon, Chief Physician, ORCID: 0000-0002-8294-662X; Arutyunyan V.B. – MD, PhD, cardiovascular surgeon, Head of Cardiac Surgery Unit, ORCID: 0000-0002-1730-9050; Porodikov A.A. – cardiovascular surgeon, ORCID: 0000-0003-3624-3226; Biyanov A.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics, ORCID: 0000-0002-9314-3558; Pospelova N.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Children's Infectious Diseases, ORCID: 0000-0003-0075-0226; Kuchumov A.G. – Candidate of Physico-Mathematical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Culculus Mathematics and Biomechanics, ORCID: 0000-0002-0466-175X; Tuktamyshev B.S. – Candidate of Physico-Mathematical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Culculus Mathematics and Biomechanics, ORCID: 0000-0002-3994-038].

Цель. Проведен анализ факторов риска развития осложнений у 35 новорожденных и детей первого года жизни при проведении процедуры модифицированного шунтирования Блэлока – Тауссига (МБТШ). Изучены возможности математического моделирования системы «аорта – шунт – легочная артерия» для оценки эффективности функционирования шунта.
Материалы и методы. Исследование проводилось с 2016 по 2021 г. Медиана возраста на момент операции составила 10 (3,5–30) дней (от 1 до 180), медиана массы тела – 3,0 (2,8–3,54) кг. Медиана размера шунта составляла 3,5 мм (3,5–3,5), а медиана размера шунта на 1 кг массы тела – 1,11 (1,0–1,21) мм/кг. Увеличение размера шунта потребовалось 4 (11,4 %) пациентам из 35. В сотрудничестве с Пермским политехническим университетом в рамках программы оценки гидродинамического моделирования для оценки кровотока через МБТШ данные 4 пациентов были обработаны математически.
Результаты. Три (9 %) пациента из 35 умерли через 3 (2,5–11,0) дня из-за кардиореспираторной декомпенсации. Единственным прогностически неблагоприятным фактором риска смертности стали большие величины отношения – размер шунта к массе тела ($p = 0,023$). По данным математического моделирования было установлено, что поток крови по легочным артериям во всех анализируемых типах шунтов был не симметричен.
Выводы. Процедура МБТШ продолжает оставаться процедурой высокого риска, что связано со значительной заболеваемостью и смертностью в раннем послеоперационном периоде. Математическое моделирование системы «аорта – шунт – легочная артерия» перед операцией позволит выбрать оптимальный диаметр шунта и место его имплантации и станет одним из этапов к персонифицированной хирургии врожденных пороков сердца в будущем.
Ключевые слова. Кровь, детская кардиология, МБТШ, моделирование, биомеханика, атрезия легочной артерии.

Objective. To study the facilities of mathematical modelling of the system aorta-shunt-pulmonary artery for assessing the efficiency of shunt functioning.
Materials and methods. The risk factors for the development of complications in 35 newborns and infants of the first year of life were analyzed while carrying out the procedure of the modified Blalock-Taussig shunt (MBTShunt). The study lasted from 2016 to 2021. The age median at the time of operation was 10 (*Q*1–*Q*3: 3,5–30) days (from 1 to 180), the body mass median – 3,0 (*Q*1–*Q*3: 2,8–3,54) kg. The shunt size median was 3,5 mm (*Q*1–*Q*3: 3,5–3,5), and the median of shunt size per 1 kg of body mass – 1,11 (*Q*1–*Q*3: 1,0–1,21) mm/kg.
The shunt size was increased for 4 out of 35 (11.4%) patients. As a result of cooperation with Perm Polytechnic University, in the frameworks of the program of hydrodynamic modelling evaluation, the data from 4 patients were processed mathematically to assess blood flowing through the MBTShunt.
Results. Three (9 %) out of thirty five patients died in 3 (*Q*1–*Q*3: 2,5–11,0) (min–max 2–19) days because of cardiorespiratory decompensation. The only prognostically unfavorable risk factor for death was a large value of shunt size to body mass ratio (p=0.023). It was stated according to mathematical modelling data that the blood flow through the pulmonary arteries in all the analyzed types of shunts was not symmetric. An increase in the diameter of a shunt permits to improve a symmetry of blood flow through the left and right branches of the pulmonary artery.
Conclusions. The procedure of MBTShunt remains the procedure of high risk that is associated with a significant sickness rate and death rate in the early postoperative period. Mathematical modelling of the system aorta-shunt-pulmonary artery prior to the operation makes it possible to choose an optimal diameter of shunt and place of its implantation and will become one of the stages to personified surgery of congenital heart diseases in the future.
Keywords. Blood, pediatric cardiology, modelling, biomechanics, pulmonary artery atresia.

Введение

Прорывным решением в хирургическом лечении цианотических врожденных пороков сердца (ВПС), таких как тетрада Фалло, атрезия клапана легочной артерии, стало создание межсистемного шунта [1–3]. В 1945 г. кардиохирург Блэлок и кардиолог Тауссиг предложили выполнить анастомоз между подключичной и легочной артерия-

ми у ребенка с тетрадой Фалло [4]. В 1975 г. Де Леваль модифицировал технику, используя политетрафторэтиленовый шунт, который широко известен как модифицированный шунт Блэлока – Тауссига [5], ставший стандартной промежуточной паллиативной операцией при цианотических пороках сердца для обеспечения легочного кровотока. Анастомоз должен обеспечить достаточный, но не избыточный легочный кровоток без снижения сердечного выброса, повреждения легочных сосудов и объемной перегрузки желудочка, а также способствовать равномерному росту легочных артерий. Важно отметить, что установка модифицированного шунта Блэлока – Тауссига является процедурой высокого риска с общей смертностью от 2,3 до 16,0 % [6–8]. Одна треть смертей приходится на первые сутки после операции, две трети – первые 30 дней. Такой уровень смертности конкурирует с риском смертности многих операций неонатального периода на открытом сердце с искусственным кровообращением. По данным Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (англ. European Society for Vascular Surgery) за 2010 г., проведение операции с применением модифицированного шунта Блэлока – Тауссига имело существенно больший риск, чем артериальное переключение с закрытием дефекта межжелудочковой перегородки (смертность 6,9 %), и немного более безопасно, чем восстановление перерыва дуги аорты (смертность 8,1 %) [8–10].

В данном исследовании представлены собственные данные по результатам раннего послеоперационного периода после операции МБТ-шунтирования. Для анализа гемодинамических показателей и выбора оптимальных характеристик шунта с помощью математического моделирования была построена индивидуальная биомеханическая модель системы «аорта – шунт – легочная артерия».

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 35 процедур МБТШ, выполненных новорожденным и детям грудного возраста в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Минздрава РФ с 2016 по 2021 г. МБТШ, выполненное у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца или в рамках других сложных процедур, таких как унифокализация, было исключено. Двадцать шесть пациентов были новорожденными, 10 – младенцами. Двадцать три (66 %) пациента мужского пола и 12 (34 %) – женского. Демографические данные приведены в табл. 1. Диагноз был установлен с помощью трансторакальной эхокардиографии.

Таблица 1

Предоперационные клинические характеристики

Переменная	Медиана (диапазон)
Возраст, дни	10 (3,5–30)
Масса при операции	3,0 (2,8–3,54)
Длина тела, см	50 (45,5–52,5)
Сатурация, %	78 (71–81,5)
Вид порока	N (%)
Тетрада Фалло, абс. (%)	4 (11)
Двойное отхождение сосудов от правового желудочка, абс. (%)	5 (14)
Лёгочная атрезия 1 типа с дефектом межжелудочковой перегородки, абс. (%)	17 (49)
Лёгочная атрезия 2 типа с дефектом межжелудочковой перегородки, абс. (%)	2 (6)
Единый желудочек, включая легочную атрезию и дефект желудочковой перегородки, абс. (%)	7 (20)

Хирургическая техника. Все операции выполнялись через срединную стерно-

томию. После стернотомии удалялась правая доля тимуса, выделялся брахиоцефальный ствол до бифуркации и правая подключичная артерия в одном случае – для проксимального анастомоза. Выделялась правая легочная артерия до деления на сегментарные ветви. В случае центральных анастомозов выделялась и левая легочная артерия. При операциях off-pamp перед зажимом Сатинского вводился гепарин в объеме 100 МЕ/кг. Затем зажимом Сатинского пережимался брахиоцефальный ствол/подключичная артерия, в случае центральных анастомозов зажим накладывался на восходящую аорту. По нижней поверхности брахиоцефального ствола/подключичной артерии проводилась аортотомия. Затем формировался проксимальный анастомоз с косо срезанным сосудистым протезом Gore-Tex (W.L. Gore & Associates, Inc., AZ, USA). Зажим снимался, проверялся кровоток по шунту, затем клипировался большой клипсой (использовался лигоклип). Затем измерялась длина шунта до правой легочной артерии. Отсечение проводилось, учитывая некоторую податливость (растяжимость) протеза в сторону меньшей длины, поперечно. Дистальный конец шунта промывался для удаления крови из просвета. Затем проводились боковое отжатие правой легочной артерии зажимом Сатинского. Артериотомия и формирование дистального анастомоза. В случае центральных анастомозов первоначально формировался дистальный анастомоз со стволом легочной артерии, затем проксимальный анастомоз с восходящей аортой по типу «U»-графта. После зажима Сатинского на восходящей аорте и аортотомии использовались выкусыватели 3 и 3,5 мм соответственно. Во всех случаях применялась нить пролен 7, игла 9,3. Все швы проклеивались клеем гистокрил.

Тактика в отношении открытого артериального протока (ОАП) зависела от массы тела пациента. Детям, чей вес был менее 3 кг, ОАП оставляли открытым, применяли препараты простагладины, которые вводились пациенту с момента установки диагноза дуктус-зависимого порока. После стабилизации пациента на 1–2-е сутки принималось решение об отмене простагландинов, и ОАП, как правило, закрывался к 4–5-м суткам послеоперационного течения без отрицательных последствий для гемодинамики. Детям же, чей вес составлял 3,5 кг и выше, вне зависимости от операционной техники формирования анастомоза, открытый артериальный проток лигировали.

Основная стратегия была направлена на скорейшее закрытие грудной клетки. Но в тех случаях, когда интраоперационно наблюдались большие объемы сердца, для предотвращения симптома тесной грудной клетки либо нарушения ритма по типу фибрилляции желудочков, потребовавшей дефибрилляции, а также в случае замены шунта на графт другого диаметра, пациента оставляли с хирургическим диастазом грудины.

Первоначальная антикоагуляция после МБТШ – это внутривенное введение гепарина со скоростью 10 (10–15,5) ед./кг в час от начала операции и в дальнейшем после операции до восстановления энтерального питания, когда гепарин отменялся и назначался аспирин в дозе 8–10 мг/кг/сут. Уровень гепарина титровался для терапевтических уровней анализа гепарина в зависимости от значений АПТВ – 60–90 с.

Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS Statistics 19 (SPSS, Inc., США). Категориальные переменные представлены в виде чисел с процентами и сравнивались с использованием точного теста Фишера. Непрерывные переменные представлены в виде медианы с квартилями, представленными в виде *Me* (*Q*1–*Q*3), и сравнивались между группами с использованием теста Манна – Уитни. Значения $p < 0,05$ считались значимыми.

В сотрудничестве с Пермским политехническим университетом в рамках программы оценки гидродинамического моделирования для оценки кровотока через МБТШ данные четырех пациентов были обработаны математически. Используя МСКТ-ангиокардиографию четырех пациентов в раннем послеоперационном периоде, была построена индивидуальная биомеханическая модель системы «аорта – шунт – легочная артерия» для анализа гемодинамики в данной области. В трёх случаях шунт разного диаметра (3,5 и 4 мм) выполнялся между БЦА и правой ЛА. В одном случае осуществлялось формирование центрального шунта между восходящей аортой и бифуркацией ЛА. Был получен набор геометрических образов у четырех пациентов для последующего импорта в конечно-элементный решатель ANSYS Workbench (ANSYS inc, Cannonburg, USA) с целью решения гемодинамических задач. Кровь моделировалась как неньютоновская жидкость Каро (параметры модели $\eta\infty = 0{,}0035$ Па·с, $\eta 0 = 0{,}0056$ Па·с, $\lambda = 3{,}313$ с, $n = 0{,}3568$ (Siebert, 2009)). При проведении расчётов использовался метод конечных элементов. С помощью распространённых гемодинамических показателей (пристеночные касательные напряжения, осредненные за сердечный цикл пристеночные касательные напряжения, индекс колебаний касательных напряжений, относительное время пребывания) была проанализирована разница при различных вариантах установки шунтов.

Результаты и их обсуждение

В исследовании участвовали 35 детей, которым требовалась хирургическая коррекция ВПС с помощью МБТ-шунта. Медиана возраста этих детей была на момент операции 10 (3,5–30) дней, медиана массы тела – 3,0 (2,8–3,54) кг. Паллиативное шунтирование выполнено для бивентрикулярных сердец (тетралогия Фалло / правый желудочек с двойным выходом / атрезия легочной артерии – дефект межжелудочковой перегородки I и II типов) у 28 пациентов, с univентрикулярной гемодинамикой – у 7. Пациенты с гипопластическим синдромом левых отделов сердца были исключены из исследования.

Лабораторные данные следующие: медиана уровня гемоглобина до оперативного вмешательства составила 148 г/л (130–159), лейкоцитов $11{\cdot}10^9$/л (8,1–14,9). Значение медианы сатурации до операции составило 78 % (71–81,5).

В целом искусственное кровообращение использовалось у 21 пациента (60 %). Размер используемого шунта составлял 3,0 мм у 8 (21,6 %), 3,5 мм у 23 (62,2 %), 4,0 мм у 4 (10,8 %). Среднее соотношение «размер / масса шунта» составило 1,11 (1,0–1,21). Медиана размера шунта составляла 3,5 мм (3,5–3,5), а медиана размера шунта на 1 кг массы тела – 1,11 (1,0–1,21) мм/кг. Увеличение размера шунта потребовалось 4 пациентам (11,4 %) из 35.

У 15 (43 %) из 35 пациентов ОАП оставался открытым после операции МБТШ и закрывался на 5–6-е сутки без отрицательных последствий для гемодинамики. Значение медианы сатурации после операции составило 87 (82–91).

В 17 % (6 детям из 35) случаев пациента оставляли в палате реанимации с хирургическим диастазом грудины. Отсроченное ушивание проводилось на 2-е сутки после операции (лишь у одного пациента из 6 удалось закрыть на 4-е сутки).

После оперативного вмешательства медиана дозы аспирина у этих пациентов составляла 20 мг/сут (10–30) (табл. 2, 3).

В нашем исследовании единственным достоверным прогностически неблагоприятным фактором риска смерти стали большие величины отношения «размер шунта к массе тела» ($p = 0{,}023$) был значимым фактором риска смертности.

Таблица 2

Данные о процедуре шунтирования

Переменная		Количество
Размер шунта (мм), абс. (%)	3	8 (23)
	3,5	22 (63)
	4	5 (14)
Приток, абс. (%)	Брахиоцефальный ствол	27 (78)
	Восходящая аорта	7 (20)
	Подключичная артерия	1 (2)
Отток, абс. (%)	Правая лёгочная артерия	23 (66)
	Лёгочная бифуркация	9 (26)
	Лёгочный ствол	3 (8)
Аппарат ИК, абс. (%)		21 (60)
Абсолютный размер шунта, мм		3,5 (3,5–3,5)
Средний размер шунта/вес тела, мм/кг		1,11 (1,0–1,21)

Таблица 3

Сравнительная характеристика пациентов

Показатель	Живые, $n = 32$	Умершие, $n = 3$	p
	Me (*Q*1–*Q*3)	*Me* (*Q*1–*Q*3)	
Возраст на момент операции, сут	9,5 (3–30)	9 (6,5–12,5)	0,595
Рост, см	51,5 (47,8–54)	46 (45,5–52,5)	0,516
Масса на момент операции, кг	3,18 (2,9–3,58)	2,7 (2,62–2,85)	0,156
Диаметр шунта, мм	3,5 (3,38–3,5)	3,5 (3,5–3,75)	0,230
Шунт, мм/кг	1,1 (0,992–1,18)	1,38 (1,35–1,42)	**0,023**
Сатурация до операции, %	78 (71,5–80,8)	80 (75–82)	0,767
Сатурация через 48 ч после операции, %	86 (82–91)	87 (87–92)	0,329
Гемоглобин до операции, г/л	148 (130–157)	152 (140–172)	0,498
Лейкоциты до операции, 10^9/л	11,1 (8,23–15,0)	8,3 (6,65–9,75)	0,195
Время искусственного кровообращения, мин	31 (0–55,5)	48 (43,5–51,5)	0,361
Кровотечение первые 6 ч, мл	28,5 (17,8–48,3)	49 (33,5–49,5	0,575
Гемоглобин через 6 ч, г/л	137 (122–154)	131 (124–143)	0,883
Кровь перелита, мл	363 (180–626)	586 (445–646)	0,458
Плазма перелито, мл	240 (0–313)	230 (205–345)	0,811
Кровотечение за сутки, мл/кг	63,5 (45,3–110)	59 (56–74,5)	0,837
гепарин в первые сутки, ед/кг/ч	10 (10–17)	10 (7,5–10)	0,216
Время ОРИТ, сут	8 (6–12,3)	3 (2,5–11)	0,274

Трое (8,6 %) из 35 пациентов умерли через 3 (2,5–11,0) дня от проявлений кардиореспираторной декомпенсации. У этих пациентов установлены следующие ВПС: один – атрезия легочной артерии 2-го типа с дефектом межжелудочковой перегородки, второй – простая форма транспозиции магистральных сосудов с дефектом межпредсердной перегородки, дефектом межжелудочковой перегородки, подклапанным стенозом легочной артерии и третий – с выраженным стенозом клапана легочной

артерии и дефектом межжелудочковой перегородки.

При анализе факторов, которые могли повилять на летальный исход, были выявлены достоверно большие значения отношения «шунт (мм) / масса (кг)», которое составило – 1,38 мм/кг ($p = 0{,}023$). По остальным показателям достоверные отличия не выявлены.

Результаты оценки гидродинамического моделирования. Соотношение кровотоков малого и большого круга кровообращения (pQ/Qs) для шунтов 3,5–4 мм составило 1,3/1,6 и 1,4/2,1 соответственно. Поток по легочным артериям был несимметричен при всех типах шунтов (на 20 %), а при центральной конфигурации – более 40 % в пользу левой легочной артерии. Правое расположение шунта оказалось наиболее благоприятным с точки зрения распределения кровотока. Центральная позиция шунта значительно снижает давление перфузии коронарных артерий, даже боковая позиция большего диаметра шунта не так снижает коронарную перфузию, как центральный шунт меньшего диаметра.

Минусы исследования. Нам не была доступна информация об общем числе пациентов с ВПС, находящихся в Пермском крае, которым показано проведение МБТ-шунтирования. Поэтому результаты проведенного исследования не содержат полной информации. Нам не были предоставлены достоверные данные о состоянии пациентов в отдаленном периоде, поэтому не проведен анализ отдаленных результатов МБТ-шунтирования с использованием математического моделирования. Точность информации о пациенте могла снижаться вследствие возможных ошибок при переносе данных.

Операции по установке шунта Блэлока – Тауссига (МБТШ) являются актуальной проблемой у новорожденных из-за непредсказуемых краткосрочных и долгосрочных результатов. Оптимальный размер шунта, место его расположения являются важными факторами, влияющими на успех операции по шунтированию, поскольку идеальный шунт должен обеспечить равномерный рост легочных артерий, не вызывая искажения. Чрезмерная величина шунта приводит к значительному диастолическому стоку в краткосрочной перспективе и повышенному легочному сосудистому сопротивлению или нарушению работы желудочков и атриовентрикулярных клапанов в долгосрочной перспективе [1, 11–14].

Исследователями продолжает обсуждаться вопрос, касающийся функционирования открытого артериального протока (ОАП) как дополнительного источника кровоснабжения малого круга кровообращения. С одной стороны, ряд авторов отмечает необходимость его лигирования при проведении операции МБТШ [15, 16], с другой – указываются данные, которые обосновывают необходимость функционирования ОАП в раннем послеоперационном периоде [17]. Однако большая часть исследователей соглашаются с тем, что лигирование протока показано при наличии анастомоза диаметром более 3,5 мм и возрасте ребенка старше месяца, а оставлять функционирующий артериальный проток следует при малых диаметрах анастомоза (3–3,5 мм) и возрасте до месяца, мы старались придерживаться такой же тактики.

В литературе представлены данные о том, что масса тела является значительным фактором после МБТШ, даже при улучшении анестезии, хирургических методах, шунтировании и послеоперационном лечении. В наше исследование не входили пациенты с массой менее 2,5 кг, возможно, поэтому мы не нашли подтверждения этому факту [8, 11, 12].

Ряд исследователей отмечает, что превышение гемоглобина выше 180 г/л и гематокрита выше 45 % является фактором риска тромбоза шунта в раннем послеоперационном периоде [13, 18, 19]. В проведенном ис-

следовании не встречались показатели, близкие к описанным, но и не было отмечено какого-то решающего значения в уровне гемоглобина, количестве кровопотери по дренажам, наличия гемо- и плазмотрансфузии в раннем послеоперационном периоде и влиянии на функционирование шунта.

Учитывая важность индивидуального подбора модифицированного шунта Блэлока – Тауссига для обеспечения эффективного функционирования, основной научный поиск направлен на создание методик с учетом количественных оценок на основе применения биомеханики и математического моделирования, которые бы смогли учесть все гемодинамические особенности конкретного пациента.

В настоящее время методы вычислительной гидродинамики широко используются в клинической практике [16, 20–22].

Математическое моделирование и методы биомеханики позволяют оценить прогностические данные, которые не могут обеспечить современные методы визуализации. В настоящее время информационные технологии, разработка эффективных вычислительных алгоритмов позволяют реконструировать реалистичные и точные трехмерные модели, в которых учитывается уровень артериального давления, детальная анатомия, механизмы обратной связи в системе кровообращения и деформации стенки сосуда. У клинициста появляется возможность неинвазивно определить временные и пространственные изменяющиеся гемодинамические параметры, которые не могут быть изучены путем визуализации или клинических измерений [23].

У хирургов появляется возможность помимо имеющейся клинической информации о пациенте получить персонифицированную карту пациента с полным и детальным расчетом всех позиций шунтов, расчета всех возможных диаметров шунтов, что, безусловно, поможет сделать правильный интраоперационный выбор и снизить летальность и осложнения в данной группе больных. Возможно, это один из новых подходов к самой хирургии.

Выводы

Процедура МБТШ продолжает оставаться процедурой высокого риска, что связано со значительной заболеваемостью и смертностью в раннем послеоперационном периоде. Математическое моделирование системы «аорта – шунт – легочная артерия» перед операцией позволит выбрать оптимальный диаметр шунта и место его имплантации и станет одним из шагов к персонифицированной хирургии врожденных пороков сердца в будущем.

Библиографический список

1. *McKenzie E.D., Khan M.S., Samayoa A.X.* et al. The Blalock-Taussig shunt revisited: a contemporary experience. J Am CollSurg 2013; 216 (4): 699–704.

2. *Williams J.A., Bansal A.K., Kim B.J. et al.* Two thousand Blalock-Taussig shunts: a six-decade experience. Ann Thorac Surg 2007; 84: 2070–2075.

3. *Moulton A.L., Brenner J.I., Ringel R. et al.* Classic versus modified Blalock-Taussig shunts in neonates and infants. Circulation 1985; 72: II35–44.

4. Blalock a, taussig hb. The surgical treatment of malformations of the heart: in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. jama 1945; 128 (3): 189–202.

5. *de Leval M.R., McKay R., Jones M., Stark J., Macartney FJ.J* Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. Thorac Cardiovasc Surg 1981; 81 (1): 112–119.

6. *Gold J.P., Violaris K., Engle M.A. et al.* A five-year clinical experience with 112 Blalock-Taussig shunts. J CardSurg 1993; 8: 9–17.

7. *Verena Dirks, René Prêtre, Walter Knirsch, Emanuela R. Valsangiacomo Buechel, Burkhardt Seifert, Martin Schweiger, Michael Hübler and Hitendu Dave.* Modified Blalock Taussig shunt: a not-so-simple palliative procedure. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2013; 44: 1096–1102.

8. *Curzon C.L., Milford-Beland S., Li J.S. et al.* Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society Of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database. J Thorac Cardiovasc Surg 2008; 135: 546–555.

9. *Alsoufi B., Gillespie S., Mori M., Clabby M., Kanter K., Kogon B.* Factors affecting death and progression towards next stage following modified Blalock-Taussig shunt in neonates. Eur J Cardiothorac Surg 2016; 50: 169–177.

10. European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) congenital database, available at: http://www.eactscongenitaldb.org/db/publicreports.py?fncr42&dbname=database.

11. *Orlando Petrucci, O'Brien S.M., Jacobs M.L., Jacobs J.P., Manning P.B., Eghtesady P.* Risk factors for mortality and morbidity after the neonatal Blalock-Taussig shunt procedure. Ann Thorac Surg 2011; 92 (2): 642–652.

12. *Myers J.W., Ghanayem N.S., Cao Y. et al.* Outcomes of systemic to pulmonary artery shunts in patients weighing less than 3 kg: analysis of shunt type, size, and surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg 2014; 147: 672–677.

13. *Gedicke M., Morgan G., Parry A., Martin R., Tulloh R.* Risk factors for acute shunt blockage in children after modified Blalock-Taussig shunt operations. Heart Vessels 2010; 25 (5): 405–409.

14. *Shibata M., Itatani K., Oka N., Yoshii T., Nakamura Y., Kitamura T., Horai T., Miyaji K.* Optimal Graft Size of Modified Blalock-Taussig Shunt for Biventricular Circulation in Neonates and Small Infants. Int Heart J 2015; 56 (5): 533–536.

15. *Michio Yokota M.D. Ryusuke Murao-oka M.D.* Minoru Aoshima M.D. Shinichi Nomoto M.D. Yoshishada Shiraishi et al. Modified Blalock-Taussig shunt following long-term administration of prostaglandin E1 for ductus-dependent neonates with cyanotic congenital heart disease. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1985; 90 (3): 399–403.

16. *Neichuan Zhanga, Haiyun Yuanb, Xiangyu Chen, Jiawei Liu, Chengbin Zhou, Meiping Huang, Qifei Jian, Jian Zhuang* Hemodynamic of the patent ductus arteriosus in neonates with modified Blalock-Taussig shunts Computer Methods and Programs in Biomedicine 2020; 186: 105223

17. *Zahorec M., Hrubsova Z., Skrak P., Poruban R., Nosal M., Kovacikova L.* A comparison of Blalock-Taussig shunts with and without closure of the ductus arteriosus in neonates with pulmonary atresia. Ann Thorac Surg 2011; 92 (2): 653–658.

18. *Sahoo T.K., Chauhan S., Sahu M., Bisoi A., Kiran U.* Effects of hemodilution on outcome after modified Blalock-Taussig shunt operation in children with cyanotic congenital heart disease. J Cardiothorac Vasc Anesth 2007; 21: 179–183.

19. *Ruttmann T.G.* Haemodilution enhances coagulation. Br J Anaesth 2002; 88 (4): 470–472.

20. *Marsden A.L.* Simulation based planning of surgical interventions in pediatric cardiology. Phys Fluids (1994) 2013; 25 (10): 101303.

21. *Keshmiri, Amir; Andrews, Kirstie.* Vascular flow modelling using computational fluid dynamics. Handbook of Vascular Biology Techniques. Springer Nature 2015; 343–361.

22. *Malota Z., Nawrat Z., Kostka P., Mizerski J., Nowinski K., Waniewski J.* Physical and computer modelling of blood flow in a systemic-to-pulmonary shunt. Int J Artif Organs 2004; 27 (11): 990–999.

23. *DeCampli W.M., Ricardo Argueta-Morales I., Divo E., Kassab A.J.* Computational fluid dynamics in congenital heart disease. Cardiol. Young 2012; 22 (6): 800–808.

REFERENCES

1. *McKenzie E.D., Khan M.S., Samayoa A.X.* et al. The Blalock-Taussig shunt revisited: a contemporary experience. *J Am CollSurg* 2013; 216 (4): 699-704.

2. *Williams J.A., Bansal A.K., Kim B.J. et al.* Two thousand Blalock-Taussig shunts: a six-decade experience. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 2070-2075.

3. *Moulton A.L., Brenner J.I., Ringel R. et al.* Classic versus modified Blalock-Taussig shunts in neonates and infants. *Circulation* 1985; 72: II35-44.

4. Blalock a, taussig hb. The surgical treatment of malformations of the heart: in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. jama 1945; 128 (3): 189-202.

5. *de Leval M.R., McKay R., Jones M., Stark J., Macartney FJ.J* Modified Blalock-Taussig shunt. Use of subclavian artery orifice as flow regulator in prosthetic systemic-pulmonary artery shunts. *Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81 (1): 112-119.

6. *Gold J.P., Violaris K., Engle M.A. et al.* A five-year clinical experience with 112 Blalock-Taussig shunts. *J CardSurg* 1993; 8: 9-17.

7. *Verena Dirks, René Prêtre, Walter Knirsch, Emanuela R. Valsangiacomo Buechel, Burkhardt Seifert, Martin Schweiger, Michael Hübler and Hitendu Dave*. Modified Blalock Taussig shunt: a not-so-simple palliative procedure. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2013; 44: 1096-1102.

8. *Curzon C.L., Milford-Beland S., Li J.S. et al.* Cardiac surgery in infants with low birth weight is associated with increased mortality: analysis of the Society Of Thoracic Surgeons Congenital Heart Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 546-555.

9. *Alsoufi B., Gillespie S., Mori M., Clabby M., Kanter K., Kogon B.* Factors affecting death and progression towards next stage following modified Blalock-Taussig shunt in neonates. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 169-177.

10. European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) congenital database, available at: http://www.eactscongenitaldb.org/db/public-reports.py?fncr42&dbname=database.

11. *Orlando Petrucci, O'Brien S.M., Jacobs M.L., Jacobs J.P., Manning P.B., Eghtesady P.* Risk factors for mortality and morbidity after the neonatal Blalock-Taussig shunt procedure. *Ann Thorac Surg* 2011; 92 (2): 642-652.

12. *Myers J.W., Ghanayem N.S., Cao Y. et al.* Outcomes of systemic to pulmonary artery shunts in patients weighing less than 3 kg: analysis of shunt type, size, and surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 672-677.

13. *Gedicke M., Morgan G., Parry A., Martin R., Tulloh R.* Risk factors for acute shunt blockage in children after modified Blalock-Taussig shunt operations. *Heart Vessels* 2010; 25 (5): 405-409.

14. *Shibata M., Itatani K., Oka N., Yoshii T., Nakamura Y., Kitamura T., Horai T., Miyaji K.* Optimal Graft Size of Modified Blalock-Taussig Shunt for Biventricular Circulation in Neonates and Small Infants. *Int Heart J* 2015; 56 (5): 533-536.

15. *Michio Yokota M.D. Ryusuke Muraoka M.D.* Minoru Aoshima M.D. Shinichi Nomoto M.D. Yoshishada Shiraishi et al. Modified Blalock-Taussig shunt following long-term administration of prostaglandin E1 for ductus-dependent neonates with cyanotic congenital heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1985; 90 (3): 399-403.

16. *Neichuan Zhanga, Haiyun Yuanb, Xiangyu Chen, Jiawei Liu, Chengbin Zhou, Meiping Huang, Qifei Jian, Jian Zhuang* Hemodynamic of the patent ductus arteriosus in neonates with modified Blalock-Taussig shunts Computer Methods and Programs in Biomedicine 2020; 186: 105223

17. *Zahorec M., Hrubsova Z., Skrak P., Poruban R., Nosal M., Kovacikova L.* A comparison of Blalock-Taussig shunts with and without

closure of the ductus arteriosus in neonates with pulmonary atresia. *Ann Thorac Surg* 2011; 92 (2): 653-658.

18. *Sahoo T.K., Chauhan S., Sahu M., Bisoi A., Kiran U.* Effects of hemodilution on outcome after modified Blalock-Taussig shunt operation in children with cyanotic congenital heart disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 179-183.

19. *Ruttmann T.G.* Haemodilution enhances coagulation. *Br J Anaesth* 2002; 88 (4): 470-472.

20. *Marsden A.L.* Simulation based planning of surgical interventions in pediatric cardiology. *Phys Fluids* (1994) 2013; 25 (10): 101303.

21. *Keshmiri, Amir; Andrews, Kirstie.* Vascular flow modelling using computational fluid dynamics. Handbook of Vascular Biology Techniques. *Springer Nature* 2015; 343-361.

22. *Malota Z., Nawrat Z., Kostka P., Mizerski J., Nowinski K., Waniewski J.* Physical and computer modelling of blood flow in a systemic-to-pulmonary shunt. *Int J Artif Organs* 2004; 27 (11): 990-999.

23. *DeCampli W.M., Ricardo Argueta-Morales I., Divo E., Kassab A.J.* Computational fluid dynamics in congenital heart disease. *Cardiol. Young* 2012; 22 (6): 800-808.

Финансирование. Благодарность. А.А. Породиков и А.Г. Кучумов благодарят финансовую поддержку гранта РФФИ р_НОЦ_Пермский край № 20-41-596005.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.10.2021
Одобрена: 28.12.2021
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Перспективы математического моделирования для оптимизации межсистемного шунтирования при врожденных пороках сердца у детей / Ю.С. Синельников, В.Б. Арутюнян, А.А. Породиков, А.Н. Биянов, Н.С. Поспелова, А.Г. Кучумов, В.С. Туктамышев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 74–84. DOI: 10.17816/pmj39174–84

Please cite this article in English as: Sinelnikov Yu.S., Arutyunyan V.B., Porodikov A.A., Biyanov A.N., Pospelova N.S., Kuchumov A.G., Tuktamyshev V.S. Prospects of mathematical modelling for optimization of intersystem bypass grafting in congenital heart diseases among children. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 74-84. DOI: 10.17816/pmj39174–84

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-002.5-06: 616.98: 578.828.6]-078-036.22
DOI: 10.17816/pmj39185–93

ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И ЗАВИСИМОСТЬ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИИ ОТ УРОВНЯ ИММУНОДЕФИЦИТА И ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ

В.И. Сергевнин[1], О.В. Тукачёва[2]*

[1]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
[2]Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия

MANIFESTATIONS OF EPIDEMIC PROCESS OF TUBERCULOSIS AMONG HIV-INFECTED PATIENTS AND DEPENDENCE OF INFECTION FREQUENCY ON IMMUNODEFICIENCY LEVEL AND HIV VIRAL LOAD

V.I. Sergevnin[1], O.V. Tukacheva[2]*

[1]E.A. Vagner Perm State Medical University,
[2]Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Russian Federation

Цель. Оценить проявления эпидемического процесса туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и частоту возникновения инфекции в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки.
Материалы и методы. Изучены эпидемиологические проявления заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативного населения Пермского края за 2014–2019 гг. Определена частота туберкулеза у ВИЧ-инфицированных в зависимости от степени иммунодефицита ($n = 96$) и вирусной нагрузки ($n = 61$).

© Сергевнин В.И., Тукачёва О.В., 2022
тел. +7 950 448 63 42
e-mail: olga_tukacheva@mail.ru
[Сергевнин В.И. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены, ORCID: 0000-0002-2729-2248; Тукачёва О.В. (*контактное лицо) – врач-эпидемиолог, ORCID: 0000-0003-4991-8325].

© Sergevnin V.I., Tukacheva O.V., 2022
tel. +7 950 448 63 42
e-mail: olga_tukacheva@mail.ru
[Sergevnin V.I. – MD, PhD, Professor, Department of Epidemiology and Hygiene, ORCID: 0000-0002-2729-2248; Tukacheva O.V. (*contact person) – epidemiologist, ORCID: 0000-0003-4991-8325].

Результаты. В среднем заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфицированных оказалась в 36 раз выше, чем неинфицированных. Среди инфицированных ВИЧ и неинфицированных туберкулез значительно чаще регистрировался среди взрослых, причем преимущественно среди мужчин. Заболеваемость туберкулезом ВИЧ-инфицированных выше среди городского населения, тогда как ВИЧ-негативных – среди сельских жителей.

Выводы. ВИЧ-инфицированные являются группой риска по заболеваемости туберкулезом. С увеличением иммунодефицита и вирусной нагрузки частота развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных нарастает.

Ключевые слова. ВИЧ-инфицированные, показатели иммунодефицита и вирусной нагрузки, туберкулез, проявления эпидемического процесса.

Objective. To assess the manifestations of the epidemic process of tuberculosis (TB) in HIV-infected persons and the frequency of infection depending on the level of immunodeficiency and viral load.

Materials and methods. The epidemiological manifestations of TB incidence among HIV-infected and HIV-negative population of the Perm Region for 2014–2019 were studied. The frequency of TB in HIV-infected patients was determined depending on the level of immunodeficiency (96 patients) and viral load (61 patients).

Results. On average, the incidence of TB among HIV-infected persons was by 36 times higher than that of noninfected persons. Among those infected and noninfected with HIV, TB was registered significantly more often among adults, and mainly men. The incidence of TB among HIV-infected persons is higher among urban population, while HIV-negative – among rural residents. The incidence of TB in HIV-infected persons increases with an increase in the immunodeficiency and viral load.

Conclusions. Persons with HIV infection are at risk for TB. The incidence of TB in HIV-infected persons increases with an increase in immunodeficiency and viral load.

Keywords. HIV-infected persons, indicators of immunodeficiency and viral load, tuberculosis, manifestations of epidemic process.

Введение

Наиболее существенным фактором риска развития туберкулеза (ТБ) является ВИЧ-инфекция. Риск заражения микобактериями ТБ у больных ВИЧ-инфекцией ввиду снижения иммунологической реактивности возрастает в 20–37 раз в сравнении с ВИЧ-негативными лицами [1]. От пациентов с коинфекцией *Mycobacterium tuberculosis* выделяются чаще, чем от больных ТБ без ВИЧ-инфекции [2]. Кроме того, в структуре микобактерий, изолированных от больных ВИЧ-инфекцией, преимущественно выделяется генотип *Beijing,* отличающийся повышенной вирулентностью [3].

В Российской Федерации в период с 2010 по 2018 г. заболеваемость ВИЧ-ассоциированным ТБ (ТБ/ВИЧ) выросла в 1,7 раза – с 6,1 до 9,7 на 100 тыс. населения. К концу 2018 г. 20,7 % больных ТБ имели ВИЧ-инфекцию [4]. Заболеваемость ТБ/ВИЧ в 2018 г. составила 1764,3 на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных, что в 58,6 раза больше, чем заболеваемость ТБ ВИЧ-негативного населения (30,1 на 100 тыс. населения) [5].

ВИЧ и микобактерии ТБ являются синергистами, и их сочетание приводит к трудностям диагностики и лечения ТБ, тем самым увеличивая риск летального исхода в два раза [6]. В 2018 г. в России среди всех умерших пациентов с ТБ 39,0 % были инфицированы ВИЧ [4].

Риск развития ТБ у ВИЧ-инфицированных коррелирует с числом лимфоцитов CD4+. По данным Е.М. Богородской и соавт. [7],

при исследовании степени иммуносупрессии на момент выявления ТБ было установлено, что у 71,7 % пациентов уровень CD4+ лимфоцитов не превышал 350 кл/мкл. По данным Т.Ю. Кургановой и соавт. [8], у 64,7 % больных показатель CD4+ был менее 200 кл/мл. Аналогичные данные приводят и другие авторы [9–11].

Показано, что клинические проявления ТБ соответствуют степени нарушения иммунного статуса пациента. Если ТБ развивается на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, то заболевание часто проявляется легочной формой. В результате прогрессирования ВИЧ-инфекции иммунная система утрачивает способность сдерживать рост и распространение МБТ, поэтому чаще развиваются генерализованные, диссеминированные и внелегочные формы ТБ [12].

В зарубежной литературе представлены сообщения о том, что ТБ у ВИЧ-инфицированных чаще развивается при высокой вирусной нагрузке (ВН). Так, в Южной Африке под наблюдением в течение 2,7 года находились 4260 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Среди них было зарегистрировано 3819 случаев заболевания ТБ (8,6 %). Средняя ВН РНК ВИЧ составила 58000 копий/мл. Среди больных ВИЧ/ТБ доля с наименьшей ВН (0–999 копий/мл) была в 1,4 раза выше, чем с наивысшим уровнем (> 10 000 копий/мл) [13]. Установлено, что пациенты с подавлением вируса из-за антиретровирусной терапии имеют низкую вероятность развития активного ТБ [14]. Вместе с тем в отечественной литературе нам не удалось найти сведений относительно частоты возникновения ТБ у ВИЧ-инфицированных в зависимости от ВН.

Цель исследования – изучить проявления эпидемического процесса туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и частоту возникновения инфекции в зависимости от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки.

Материалы и методы исследования

Изучены эпидемиологические проявления заболеваемости ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и ВИЧ-негативного населения Пермского края за 2014–2019 гг. по данным отчетных форм № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и региональной информационно-аналитической медицинской системы «Единая информационная система здравоохранения Пермского края». Показатели заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных рассчитывали на 100 тыс. лиц, живущих с ВИЧ, среди населения без ВИЧ-инфекции – на 100 тыс. жителей.

По материалам ГКУЗ ПК «Пермский краевой центр по борьбе и профилактике со СПИД и инфекционными заболеваниями» изучена медицинская документация на 143 больных ТБ/ВИЧ, умерших в 2015–2021 гг. Анализировали амбулаторные карты (ф. 25), посмертные эпикризы (ф. № 170/у), протоколы патолого-анатомического вскрытия (ф. 013/у), а также сведения региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед». При оценке сроков возникновения одного заболевания относительно другого временем начала заболевания считали постановку первичного диагноза: ВИЧ-инфекции – по результату анализа крови методом иммунного блота, ТБ – по первичному диагнозу, установленному фтизиатрической службой на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Степень иммунодефицита (96 больных) и ВН (61 пациент из 96) была учтена по результатам обследований, проведенных за шесть месяцев до или после постановки диагноза ТБ. Иммунодефицит оценивали по количеству CD4+лимфоцитов стандартным методом (проточная цитофлуориметрия) с помощью систем для про-

точного цитофлюориметра BDFACSCalibur. ВН изучали путем детекции концентрации РНК ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции на автоматическом анализаторе Abbottm 2000rt с автоматической станцией пробоподготовки Abbottm 2000 sp.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 6 и WinPepi, версия 11.65 (автор – профессор Joe Abramson, Израиль). Сравнение показателей заболеваемости на уровне когорт ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных популяций осуществляли с расчетом средней арифметической (*M*), стандартной ошибки (*m*) и параметрического критерия Стьюдента. Оценку достоверности различий частоты возникновения ТБ в зависимости от уровня иммунодефицита и ВН по данным ограниченных по объему выборочных исследований проводили с помощью непараметрического критерия согласия χ^2 и точного критерия Фишера.

Результаты и их обсуждение

Сравнительная оценка интенсивности эпидемического процесса ТБ среди инфицированных и неинфицированных ВИЧ за 2014–2019 гг. выявила (рисунок), что показатель заболеваемости ТБ среди ВИЧ-инфицированных колебался от 2135,8 ± 84,5 до 2622,5 ± 120,1 и составил в среднем 2427,0 ± 105,8 на 100 тыс. лиц, живущих с ВИЧ. В то же время показатель заболеваемости ТБ среди ВИЧ-негативных колебался от 58,0 ± 1,5 до 75,7 ± 1,7 и в среднем оказался равным лишь 67,2 ± 1,6 на 100 тыс. жителей ($p = 0{,}001$). В целом среди ВИЧ-инфицированных заболеваемость ТБ оказалась в 36 раз выше, чем среди ВИЧ-неинфицированных, в отдельные годы это соотношение варьировалось от 34 до 37 раз.

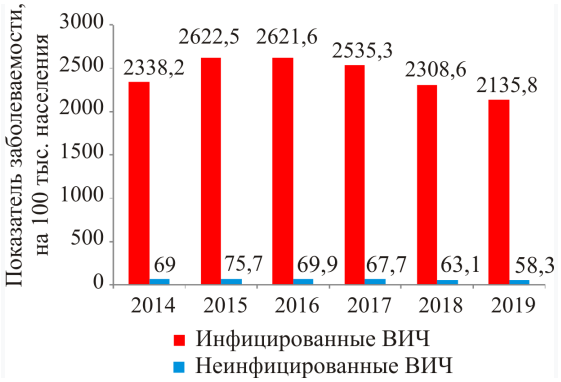


Рис. Заболеваемость туберкулезом инфицированных и неинфицированных ВИЧ

ТБ чаще регистрировался среди взрослых, чем среди детей. Среди ВИЧ-инфицированных показатель заболеваемости взрослых (24,7 ± 1,1) превышал таковой у детей (8,4 ± 4,6 на 1000) в 2,9 раза, а среди неинфицированных эти показатели (0,8 ± 0,1 и 0,1 ± 0,01) различались в 8 раз ($p = 0{,}007$ и 0,001 соответственно). При этом заболеваемость ТБ детей в группе инфицированных ВИЧ превышала заболеваемость в группе неинфицированных в 84 раза, среди взрослых – в 31 раз.

Среди ВИЧ-инфицированных взрослых заболеваемость ТБ распределялась равномерно и колебалась от 20,8 ± 2,4 в возрастной группе от 15 до 29 лет до 26,5 ± 6,9 в группе 50–59 лет. Среди неинфицированных отмечен повышенный уровень заболеваемости ТБ лиц в возрасте 30–49 лет (1,6 ± 0,1) и 40–49 лет (1,0 ± 0,1) по сравнению с пациентами в возрасте 15–29 лет (0,6 ± 0,1), 50–59 лет (0,6 ± 01) и старше 60 лет (0,3 ± 0,1) ($p = 0{,}001$ 0,019 во всех случаях).

В группе лиц, живущих с ВИЧ, заболеваемость ТБ мужчин (27,5 ± 1,5 на 1000) была выше заболеваемости женщин (19,9 ± 1,5) в 1,4 раза ($p = 0{,}023$). Среди ВИЧ-негативных заболеваемость мужчин (0,8 ± 0,2) была выше заболеваемости женщин (0,3 ± 0,01) в 2,7 раза ($p = 0{,}034$).

Заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных среди городского населения (25,7 ± 1,2 на 1000) была выше, чем среди сельского (18,5 ± 2,1) ($p = 0,016$). В то же время интенсивность эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-негативных была достоверно выше среди сельского населения (89,8 ± 3,9), чем у городских жителей (60,6 ± 1,7 на 1000) ($p = 0,001$). Возможно, что повышенный уровень заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных в условиях города обусловлен активностью аэрозольного механизма передачи возбудителей в скученных городских условиях на фоне более высокой иммуносупрессии у ЛЖВ среди городских жителей по сравнению с сельскими.

Среди 143 больных коинфекцией женщины составили 34,7 %, мужчины – 65,3 %. Средний возраст пациентов женского и мужского пола составил 36,0 ± 0,6 и 36,6 ± 0,6 г. соответственно. Доля лиц, не имеющих постоянной работы, оказалась равной 79,2 %. Количество умерших, имеющее начальное, незаконченное среднее или среднее образование, составило 50,7 %, среднее специальное образование имели 46,2 %, высшее образование – лишь 2,6 %. В анамнезе у 56,3 % больных имелся факт лишения свободы, 74,3 % умерших употребляли наркотические средства. Клинически ТБ у ВИЧ-инфицированных проявлялся чаще в виде ТБ внутригрудных лимфатических узлов (46,2 % больных), инфильтративного (20,9 %) и диссеминированного (20,9 %) ТБ, реже в форме очагового ТБ легких (3,5 %), туберкулезного плеврита (2,7 %), милиарного ТБ (0,7 %) и казеозной пневмонии (0,7 %).

Оценка сроков установления диагноза ТБ от первично установленной ВИЧ-инфекции показала (табл. 1), что ТБ регистрировался в разное время в течение 16 лет после ВИЧ-инфицирования. Средний срок

Таблица 1

Сроки установления диагноза туберкулеза от первично установленной ВИЧ-инфекции

Срок возникновения туберкулеза от первично установленной ВИЧ-инфекции	Количество больных	
	абс.	% [95 % ДИ]
До года	40	27,9 [20,7–36,0]
1 г (от 1 до 2)	15	10,5 [5,9–16,7]
2 г (от 2 до 3)	10	7,0 [3,4–12,4]
3 г (от 3 до 4)	11	7,7 [3,9–13,3]
4 г (от 4 до 5)	8	5,6 [2,4–10,7]
5 лет (от 5 до 6)	9	6,3 [2,9–11,6]
6 лет (от 6 до 7)	15	10,5 [5,9–16,7]
7 лет (от 7 до 8)	9	6,3 [2,9–11,6]
8 лет (от 8 до 9)	5	3,5 [1,1–7,9]
9 лет (от 9 до 10)	3	2,1 [0,4–6,0]
10 лет (от 10 до 11)	2	1,4 [0,1–4,5]
11 лет (от 11 до 12)	1	0,7 [0,02–3,8]
12 лет (от 12 до 13)	3	2,1 [0,4–6,0]
13 лет (от 13 до 14)	4	2,7 [0,7–7,0]
14 лет (от 14 до 15)	3	2,1 [0,4–6,0]
15 лет (от 15 до 16)	2	1,4 [0,1–4,5]
16 лет (от 16 до 17)	3	2,1 [0,4–6,0]
Всего	143	100

Таблица 2

Иммунологические показатели больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом

Кол-во CD4+ клеток/мкл	Медиана CD4+ клеток	Кол-во больных	
		абс.	% [95 % ДИ]
< 200	66 ± 8,0	61	63,5 [53,1–73,1]
200–349	260 ± 11,0	21	21,9 [14,1–31,5]
350–499	400 ± 18,3	8	8,3 [3,7–15,7]
> 500	740 ± 65,6	6	6,3 [2,3–13,1]
Всего	156 ± 19,0	96	100

Таблица 3

Вирусологические показатели больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом

Степень вирусной нагрузки (кол-во копий/мл)	Медиана РНК ВИЧ, копий/мл	Кол-во больных	
		абс.	% [95 % ДИ]
> 10000	3479884 ± 3061,3 (4,9 ± 0,08 $\log_{10}$)	54	88,5 [77,8–95,3]
< 1000	23567 ± 539,4 (3,2 ± 0,2 $\log_{10}$)	7	11,5 [4,7–22,2]
Всего	91914 ± 156339,9 (4,9 ± 0,1 $\log_{10}$)	61	100

возникновения ТБ после ВИЧ-инфицирования составил 4,6 ± 0,4 г. При этом наиболее часто ТБ возникал в течение первого года после выявления ВИЧ-инфекции. Доля заболевших ТБ в этот период составила 27,9 %, тогда как через иные интервалы (2, 3, 4 года и т.д.) этот показатель колебался от 0,7 до 10,5 % (p = 0,001 во всех случаях). Повышенная частота возникновения ТБ в первый год после диагностики ВИЧ-инфекции связана, по-видимому, с преимущественно тяжелым течением ВИЧ-инфекции у таких пациентов по сравнению с теми, кто заболел ТБ в более поздние сроки.

Оценка возникновения ТБ в зависимости от степени иммунных нарушений у ВИЧ-инфицированных показала (табл. 2), что ТБ наиболее часто встречался у пациентов при количестве CD4+ < 200 клеток/мкл (медиана 66 ± 8,0) – в 63,5 % случаев, реже при количестве 200–349 клеток/мкл (медиана 260 ± 11,0) – в 21,9 % (χ^2 = 34,0; p = 0,001). При количестве CD4+ 350–499 (медиана 400 ± 18,3) и > 500 клеток/мкл (медиана 740 ± 65,6) частота ТБ (8,3 и 6,3 %) оказалась еще ниже, чем в первом и втором случаях (χ^2 от 6,8 до 69,3; p – от 0,002 до 0,001). Коэффициент корреляции между количеством заболевших ТБ и медианой CD4+ клеток составил 0,83 (t = 2,1).

Изучение вирусологических показателей у больных ВИЧ-инфекцией, заболевших ТБ, позволило установить (табл. 3), что доля пациентов с ВН > 10 тыс. копий РНК ВИЧ/мл (медиана 4,9 ± 0,08 $\log_{10}$) составила 88,5 %, тогда как доля больных с ВН < 10 тыс. копий РНК ВИЧ/мл (3,2 ± 0,2 $\log_{10}$) оказалась равной лишь 11,5 % (χ^2 = 72,4; коэффициент Фишера = 0,000001; p = 0,001). Эти результаты указывают, что с увеличением ВН частота развития ТБ у ВИЧ-инфицированных нарастает, что согласуется с данными зарубежной литературы [13, 14].

Таким образом, эпидемический процесс ТБ среди ВИЧ-инфицированных более интенсивный, чем среди ВИЧ-негативных лю-

дей. В среднем заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных оказалась в 36 раз выше, чем неинфицированных. Среди инфицированных и неинфицированных ВИЧ ТБ значительно чаще регистрируется среди взрослых, чем среди детей, причем преимущественно среди мужчин. Заболеваемость ТБ ВИЧ-инфицированных выше среди городского населения, тогда как интенсивность эпидемического процесса ТБ среди ВИЧ-негативных, напротив, выше среди сельских жителей. ТБ у ВИЧ-инфицированных чаще возникает на фоне выраженной иммуносупрессии и высокой ВН.

Выводы

1. ВИЧ-инфицированные являются группой риска заболеваемости туберкулезом.

2. С увеличением иммунодефицита и вирусной нагрузки частота развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных нарастает.

Библиографическийсписок

1. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. Clin Infect Dis 2010; 50: 201–207.

2. *Зимина В.Н., Микова О.Е., Варецкая Т.А. и др.* Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом. Туберкулез и болезни легких 2017; 95 (7): 17–23.

3. *Микова О.Е., Жданова С.Н., Сергевнин В.И. и др.* Высокая распространённость генотипа B0/W148 Mycobacterium tuberculosis у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулёзом, в Пермском крае и Иркутской области. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2016; 1 (5): 142–145.

4. Нечаева О.Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России. Туберкулёз и болезни лёгких 2019; 97 (11): 7–17.

5. Галкин В.Б., Еленкина Ж.В., Епифанцева Н.А. и др. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. М.: РИО ЦНИИОИЗ 2017; 52.

6. Вирус иммунодефицита человека – медицина. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр 2010; 752.

7. Богородская Е.М., Синицын М.В., Белиловский Е.М. и др. Влияние ВИЧ-инфекции на структуру показателя заболеваемости туберкулезом в условиях мегаполиса. Туберкулёз и социально значимые заболевания 2016; 3: 3–17.

8. Курганова Т.Ю., Мельникова Т.Н., Ковалев Н.Ю. и др. Эпидемиология трех коинфекций: ВИЧ, вирусного гепатита и туберкулеза – в Вологодской области как модель развития инфекций в Северо-Западном федеральном округе. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2021; 13 (1): 7–16.

9. Загдын З.М., Сивачева И.Л., Зверкова Е.А. Роль антиретровирусной терапии в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ретроспективное когортное клиническое исследование). Журнал инфектологии 2018; 10 (1): 89–95.

10. Girardi E., Sabin C.A., Arminio M.d' et al. Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe and North America. Clin Infect Dis 2005; 41 (12): 1772–82.

11. Hermans S.M., Kiragga A.N., Schaefer P. et al. Incident Tuberculosis during Antiretroviral Therapy Contributes to Suboptimal Im-

mune Reconstitution in a Large Urban HIV Clinic in Sub-Saharan Africa. PLoS One 2010; 5 (2): 1–8.

12. Покровский В.И., Литвинов В.И., Ловачева О.В., Лазарева О.Л. Туберкулезный менингит. М. 2005; 244.

13. Fenner Lukas, Atkinson Andrew, Boulle Andrew et al. HIV viral load as an independent risk factor for tuberculosis in South Africa: collaborative analysis of cohort studies. Journal of the International AIDS society 2017; 20 (1).

14. Lange Christoph, van Leth Frank, Sester Martina for the TBnet. Viral Load and Risk of Tuberculosis in HIV Infection. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2016; 71 (2): 51–53.

REFERENCES

1. Getahun H., Gunneberg C., Granich R., Nunn P. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 201-207.

2. Zimina V.N., Mikova O.E., Varetskaya T.A. et al. Detection of tuberculous mycobacteria in sputum and intensity of bacillary excretion in tuberculosis patients with various HIV status. *Tuberculosis and lung Diseases* 2017; 95 (7): 17-23 (in Russian).

3. Mikova O.E., Zhdanova S.N., Sergevnin V.I. et al. High prevalence of genotype B0 / W148 Mycobacterium tuberculosis in HIV infected patients in connection with tuberculosis in Perm and Irkutsk Regions. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2016; 1 (5): 142-145 (in Russian).

4. Nechaeva O.B. Socially significant infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2019; 97 (11): 7-17 (in Russian).

5. *Galkin V.B., Elenkina Zh.V., Epifantseva N.A. et al. TB /* HIV in the Russian Federation. Epidemiology, features of clinical manifestations and treatment results. Moscow: Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation 2017; 52 (in Russian).

6. Human immunodeficiency virus - medicine. Ed. N.A. Belyakov and A.G. Rakhmanova. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center 2010; 752 (in Russian).

7. *Bogoroskaya E.M., Sinitsin M.V., Belilovsky E.M. и др.* Impact of the hIV-InfectIon on the Incidence of tuberculosis structure In the moscow city megapolis. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2016; 3: 3-17 (in Russian).

8. Kurganova T.Yu., Melnikova T.N., Kovalev N.Yu. и др. Epidemiology of three coinfections: HIV, viral hepatitis and tuberculosis in the Vologda region as a model of infection development in the northwestern federal district. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2021; 13 (1): 7-16 (in Russian).

9. *Zagdyn Z.M., Sivacheva I.L., Zverkova E.A., Beltyukov M.V., Sokolovich E.G.* Antiretroviral Rolle in tuberculosis prevention among people living with human immunodeficiency virus (retrospective cohort clinical study). *Journal Infectology* 2018; 10 (1): 89-95 (in Russian).

10. Girardi E., Sabin C.A., Arminio M.d' et al. Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy in Europe and North Amer*ica. Clin Infect Dis* 2005; 41 (12): 1772-1782.

11. Hermans S.M., Kiragga A.N., Schaefer P. et al. Incident Tuberculosis during Antiretroviral Therapy Contributes to Suboptimal Immune Reconstitution in a Large Urban HIV Clinic in Sub-Saharan Africa. *PLoS One* 2010; 5 (2): 1-8.

12. *Pokrovsky V.I., Litvinov V.I., Lovacheva O.V., Lazareva O.L.* Tuberculous meningitis. Moscow 2005; 244 (in Russian).

13. Fenner Lukas, Atkinson Andrew, Boulle Andrew et al. HIV viral load as an independent risk factor for tuberculosis in South Africa: collaborative analysis of cohort studies. *Journal of the International AIDS society* 2017; 20 (1).

14. Lange Christoph, van Leth Frank, Sester Martina for the TBnet. Viral Load and Risk of Tuberculosis in HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2016; 71 (2): 51-53.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.10.2021
Одобрена: 11.01.2022
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сергевнин, В.И. Проявления эпидемического процесса туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных и зависимость частоты возникновения инфекции от уровня иммунодефицита и вирусной нагрузки / В.И. Сергевнин, О.В. Тукачёва // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 85–93. DOI: 10.17816/pmj39185–93

Please cite this article in English as: Sergevnin V.I., Tukacheva O.V. Manifestations of epidemic process of tuberculosis among HIV-infected patients and dependence of infection frequency on immunodeficiency level and hiv viral load. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 85-93. DOI: 10.17816/pmj39185–93

УДК 576.8.093.16:616.995.1(470.46)
DOI: 10.17816/pmj39194–103

КОНТАМИНАЦИЯ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ГЕЛЬМИНТНО-ПРОТОЗОЙНЫМИ ИНВАЗИЯМИ

Т.В. Никешина[1,2]*, Р.С. Аракельян[2], Г.Л. Шендо[1], А.В. Коваленко[2], А.А. Киселева[2], О.А. Аракелянц[2]

[1]Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области,
[2]Астраханский государственный медицинский университет, Россия

CONTAMINATION OF WATER BODIES OF ASTRAKHAN REGION WITH HELMINTH-PROTOZOAN INFESTATIONS

T.V. Nikeshina[1,2]*, R.S. Arakelyan[2], G.L. Shendo[1], A.V. Kovalenko[2], A. A. Kiseleva[2], O.A. Arakelyants[2]

[1]Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region,
[2]Astrakhan State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучить и провести ретроспективный анализ обсемененности воды Астраханской области за 2010–2019 гг. гельминтно-протозойными инвазиями.

Материалы и методы. За анализируемый период было проведено исследование 80 962 проб, отобранных с объектов окружающей среды.

Результаты. Доля проб, не отвечающих санитарно-паразитологическим показателям, составила 1,2 % (951 проба). Доля проб воды, отобранной и исследованной на паразитологические показатели (яйца и личинки гельминтов, цисты патогенных кишечных простейших и ооцисты криптоспоридий), – 7,5 % (6033 пробы). Пробы воды отбирались из различных водоисточников: вода централизованного водоснабжения, вода плавательных бассейнов, вода из открытых водоемов, сточная вода, вода из скважин и бутилированная вода.

© Никешина Т.В., Аракельян Р.С., Шендо Г.Л., Коваленко А.В., Киселева А.А., Аракелянц О.А., 2021
тел. +7 851 234 14 94
e-mail: astrfguz@yandex.ru
[Никешина Т.В. (*контактное лицо) – врач-эпидемиолог; Аракельян Р.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Шендо Г.Л. – главный врач; Коваленко А.В. – председатель студенческого научного кружка по инфекционным и паразитарным болезням, студентка V курса педиатрического факультета; Киселева А.А. – заместитель председателя студенческого научного кружка по инфекционным и паразитарным болезням, студентка 5 курса лечебного факультета; Аракелянц О.А. – студентка II курса лечебного факультета].

© Nikeshina T.V., Arakelyan R.S., Shendo G.L., Kovalenko A.V., Kiseleva A.A., Arakelyants O.A., 2022
tel. +7 851 234 14 94
e-mail: astrfguz@yandex.ru
[Nikeshina T.V. (*contact person) – epidemiologist; Arakelyan R.S. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Epidemiology; Shendo G.L. – Chief Physician; Kovalenko A.V. – Chairman of Student Scientific Circle on Infectious and Parasitic diseases, fifth year student of Pediatric Faculty; Kiseleva A.A. – Deputy Chairman of Student Scientific Circle on Infectious and Parasitic diseases, fifth year student of Faculty of Medicine; Arakelyants O.A. – second year student of Faculty of Medicine].

Выводы. В результате исследования были получены данные, свидетельствующие о том, что отсутствие положительных находок в пробах воды с объектов центрального водоснабжения, говорит о качественной фильтрации и профилактике данных объектов; наличие цист дизентерийной амебы и мертвых личинок стронгилид в пробах воды, плавательных бассейнов, а также наличие яиц и личинок гельминтов и цист патогенных кишечных простейших в открытых водоемов, свидетельствует о фекальном загрязнении данных объектов; наличие положительных находок в пробах сточных вод и воды из скважин показывают, что на данных объектах не обеспечивается надежная дегельминтизация и дезинвазия сточных вод.
Ключевые слова. Стронгилиды, токсокары, яйца аскарид, водоисточники, сточная вода.

Objective. To study and carry out the retrospective analysis of water contamination with helminth-protozoan infestations in Astrakhan Region for 2010-2019.
Materials and methods. During the analyzed period, 80962 samples taken from environmental objects were examined.
Results. The percentage of samples that did not meet sanitary and parasitological indicators was 1.2 % (951 samples). The proportion of water samples collected and examined for parasitological parameters (eggs and larvae of helminths, cysts of pathogenic intestinal protozoa and oocysts of cryptosporidia) was 7.5 % (6033 samples). Water samples were taken from various water sources: water from centralized water supply, water from swimming pools, water from open reservoirs, waste water, water from wells, and bottled water.
Conclusions. To conclude, the results were obtained indicating that the absence of positive findings in water samples from central water supply facilities indicates a high-quality filtration and prevention of these objects; the presence of cysts of dysentery amoeba and dead strongylid larvae in water samples, swimming pools, as well as the presence of eggs and larvae of helminths and cysts of pathogenic intestinal protozoa in open reservoirs, indicates fecal contamination of these objects; the presence of positive findings in samples of wastewater and water from wells shows that reliable deworming and disinfection of wastewater is not provided at these facilities.
Keywords. Strongylids, toxocars, ascarid eggs, water sources, waste water.

Введение

Инфекционные и паразитарные болезни широко распространены во всем мире и представляют медицинскую, социальную и экономическую проблемы для здравоохранения, в том числе и в России [1–4]. Среди этих проблем, несомненно, одной из важных и социально значимых является профилактика паразитарных инвазий. Распространение паразитарных болезней среди населения во многом зависит от эколого-паразитарного состояния среды его обитания. В настоящее время значительно расширился круг актуальных проблем инфекционных и паразитарных болезней, передающихся человеку через объекты окружающей среды. Элементы внешней среды, выступающие в роли объектов исследования в санитарной паразитологии, могут служить факторами передачи паразитозов, индикаторами возможного риска заражения населения и вероятности распространения возбудителей паразитарных болезней в среде обитания человека [5]. Существенное место в оценке активности эпидемического процесса при паразитарных болезнях принадлежит результатам санитарно-паразитологических исследований, поскольку они способствуют определению состояния одного из ключевых элементов паразитарной подсистемы этих заболеваний – механизма передачи заразного начала [6].

В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется взаимосвязи человеческой деятельности, среды обитания и здоровья населения. Изменение социально-экономических отношений, антропогенное преобразование природы приводит к изменению

условий жизни не только населения, но и условий обитания в окружающей среде возбудителей инфекционных и паразитарных болезней. Распространение паразитарных болезней среди населения во многом зависит от эколого-паразитологического состояния среды обитания, так как в ней многие виды паразитов проходят одну из стадий своего биологического цикла, могут длительное время выживать в ней, сохраняя свою инвазивность. Важной составной частью эпиднадзора за паразитарными болезнями является санитарно-паразитологический контроль объектов окружающей среды, выявление факторов, способствующих их возникновению и распространению, в том числе через воду [7].

В настоящее время доказано, что паразитозы – широкая группа болезней, в значительной степени определяющая состояние здоровья населения. Они являются причиной задержки психического и физического развития детей, снижают трудоспособность взрослого населения. Вызывая аллергизацию организма пораженного человека, снижают сопротивляемость инфекционным и соматическим заболеваниям, эффективность вакцинопрофилактики. По оценке Всемирного банка, экономический ущерб от кишечных гельминтозов занимает четвертое место среди всех болезней и травм [8].

В последние годы Всемирная организация здравоохранения разрабатывает международные нормы в области качества воды и охраны здоровья человека в виде руководств, которые используются в качестве базы для регулирования и установления стандартов по всему миру. Директива 98/83/ЕС «О качестве воды, предназначенной для употребления людьми» была разработана и принята для реализации на практике политики Евросоюза относительно соблюдения высоких стандартов качества питьевой воды. Помимо всестороннего контроля за составом питьевой воды в документе делается акцент на обеспечение защиты здоровья людей от воздействия вредных веществ в воде [9].

Но, к сожалению, экологическая обстановка в большинстве водоемов по-прежнему остается тяжелой. Это напрямую или косвенно зависит от наличия гидрографической сети, нестабильности уровневого режима и слабых водообменных процессов, малой способности к самоочищению из-за хронического недостатка воды, чрезмерного заиления и зарастания, значительного загрязнения различными стоками и отходами. Неудовлетворительное состояние наблюдается не только в открытых водоемах, оно характерно и для замкнутых. Перечисленные негативные изменения в экосистемах, безусловно, не только стали причиной ухудшения структуры биоразнообразия водных животных, но и оказали существенное влияние на состояние их жизнеспособности [10].

Цель работы – изучить и провести ретроспективный анализ обсемененности воды Астраханской области за 2010–2019 гг. гельминтно-протозойными инвазиями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в лабораторных подразделениях ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» (областной и районные центры) в 2010–2019 гг.

Всего было исследовано 80 962 пробы, отобранных с объектов окружающей среды, выполнено 97 180 исследований. Доля проб, не отвечающих санитарно-паразитологическим показателям, составила 1,2 % (951 проба), доля проб воды в структуре всех санитарно-паразитологических исследований объектов окружающей среды – 7,5 % ($n = 6033$). Пробы воды отбирались из различных водоисточников: централизованное водоснабжение, плавательные бассейны, открытые водоемы (реки, озера, ильмени),

Таблица 1

Число проб воды, исследованной на паразитарную чистоту за 2010–2019 гг.

Объект	Всего отобрано, абс.	Не соответствует норме, абс.	Экстенсивность инвазии, %
Централизованное водоснабжение	1564	1	0,06
Плавательные бассейны	1762	2	0,1
Открытые водоемы	1730	62	3,6
Сточная вода	685	102	14,9
Вода из скважин	283	11	3,9
Бутилированная вода	9	–	–
Всего	6033	178	3,0

сточная вода, вода из скважин и бутилированная вода (табл. 1).

Пробы на исследования в лабораторные подразделения ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» доставлялись с соответствующей документацией под определенным шифром.

Все исследования воды проводились согласно нормативным документам [11–13].

Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи программы Microsoft Office Exel и BioStat Professional 5.8.4. Определяли процентное выражение ряда данных (%).

Результаты и их обсуждение

Наибольшее число исследованных проб воды за анализируемый период было отобрано из открытых водоемов и плавательных бассейнов – 29,2 % ($n = 1762$) и 28,7 % ($n = 1730$) соответственно (рис. 1).

Число неудовлетворительных проб воды плавательных бассейнов составило 0,1 % ($n = 2$): были обнаружены цисты дизентерийной амебы (2017 г.) и мертвые личинки стронгилид (2018 г.).

Число положительных находок в исследованных пробах воды открытых водоемов составило 3,6 % ($n = 62$) (рис. 2). Не отвечающих санитарно-паразитологическим показателям в 2014 г. было 5,6 % проб ($n = 12$), в том числе: неоплодотворенные яйца аскарид, яйца описторхиса и лентеца широкого – по 1,4 % (по 3), личинки стронгилид – 0,9 % (2) и цисты дизентерийной амебы – 0,5 % (одна проба).

В 2016 г. число неудовлетворительных проб составило 8,2 % (20): личинки стронгилид – 5,8 % (14), неоплодотворенные яйца аскарид, яйца токсокар и описторхиса – по 0,4 % (по одной пробе).

В 2010 и 2011 гг. было исследовано по 9,2 % (по 160 проб) – все пробы в 2010 г. соответствовали гигиеническим нормативам, в 2011 г. в одной (0,6 %) были обнаружены яйца *остриц*.

В 2012 г. исследовано 9,1 % (158), из которых не отвечали нормативам 0,6 % (одна проба), где обнаружены неоплодотворенные яйца аскарид. В 2013 г. на паразитарную чистоту было исследовано 11,8 % (205) проб воды из открытых водоемов. Число неудовлетворительных проб составило 3,9 % (8) – были обнаружены: цисты лямблий – 1,5 % (3), дизентерийной амебы – 1,0 % (2), яйца описторхиса и личинки стронгилид – по 0,5 % (по одной пробе).

В 2015 г. исследования проб воды из открытых водоемов составили 9,3 % (161), из которых с положительными находками

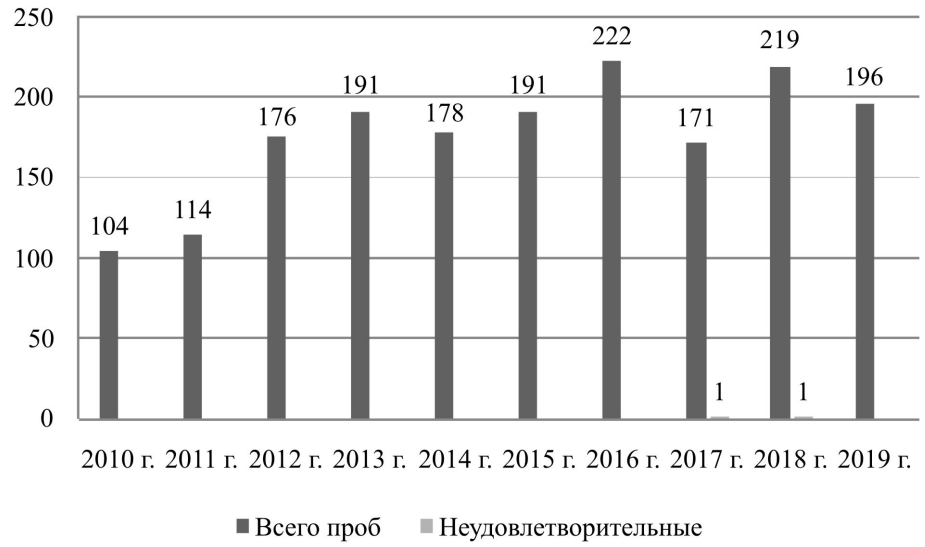


Рис. 1. Число исследованных / неудовлетворительных проб воды, отобранной из плавательных бассейнов

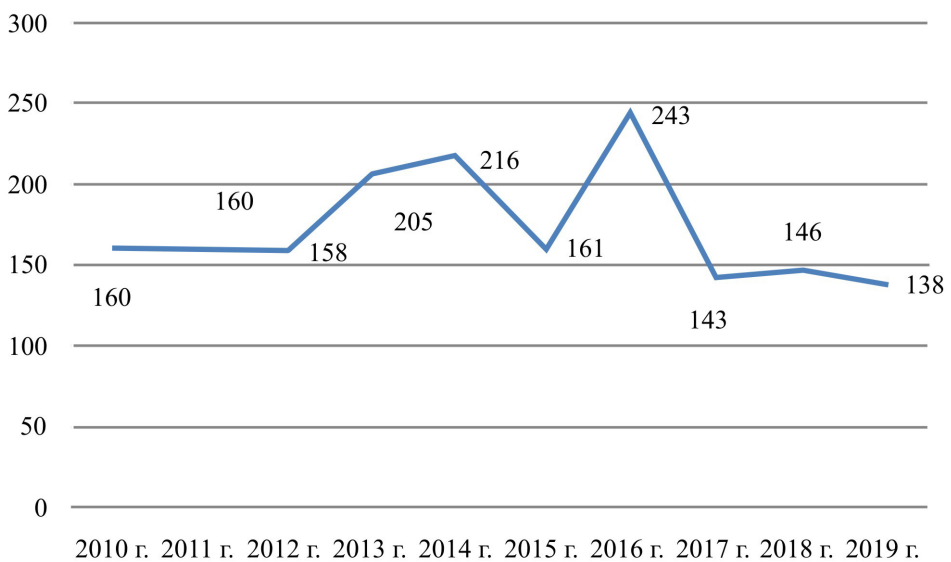


Рис. 2. Число исследованных проб воды, отобранных из открытых водоемов

оказались 3,1 % (5) – обнаружены личинки стронгилид – 2,5 % (4) и яйца описторхиса – 0,6 % (одна проба). В 2017 г. отобрано и исследовано 8,2 % (143), из которых 4,2 % (6) не соответствовали норме. В данных пробах были обнаружены личинки стронгилид – 2,1 % (3), а также неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides*, яйца токсокар и цисты дизентерийной амебы – по 0,7 % (по одной пробе).

В 2018 г. исследовано 8,4 % (146), из которых с положительным результатом оказались 4,1 % (6) – были обнаружены личинки стронгилид – 2,7 % (4) и бластоцисты – 1,4 % (2). Доля исследованных проб из открытых водоемов в 2019 г. составила 8,0 % (138), из которых в 2,2 % (3) были обнаружены мертвые личинки стронгилид.

Доля проб воды централизованного водоснабжения – 25,9 % (1564). Положительная находка в виде яиц остриц отмечались в 2014 г. и составила 0,1 % (одна проба) (рис. 3).

Также были проведены исследования сточной воды, отобранной с различных очистных сооружений – 11,4 % (685), из которых 14,9 % (102) составили пробы с неудовлетворительными показателями – были обнаружены возбудители гельминтно-протозойных инвазий человека. Так, наибольшее число положительных находок в пробах сточной воды отмечалось в 2012 и 2017 гг.: в 2012 г. – 11,7 % (80) проб, из которых неудовлетворительными оказались 17,5 % (14): обнаружены неоплодотворенные яйца *Ascaris lumbricoides*, яйца токсокар и цисты дизентерийной амебы – по 3,8 % (по 3), яйца лентеца широкого и *остриц* – по 2,5 % (по 2) и личинки стронгилид – 1,3 % (одна проба). В 2017 г. было также исследовано 11,7 % (80) проб сточной воды, из которых положительными оказались 22,5 % (18): были обнаружены: яйца токсокар – 7,5 % (6), личинки стронгилид – 8,8 % (7), цисты дизентерийной амебы и бластоцисты – по 2,5 % (по 2) и яйца лентеца широкого – 1,3 % (одна проба) (табл. 2).

Относительно большое число неудовлетворительных находок в сточной воде отмечалось в 2013 г. – 15,6 % (10), в 2014 г. – 14,1 % (12), в 2016 г. – 15,8 % (12) и в 2018 г. – 17,5 % (11). В остальные годы число положительных находок в пробах сточной воды составляло менее 10: 2010 г. – 12,5 % (9), 2011 г. – 10,2 % (6), 2015 г. – 14,1 % (9) и 2019 г. – 2,8 % (одна проба).

Также за анализируемый период проводились исследования воды из скважин – 4,7 % (283), из которых положительные находки

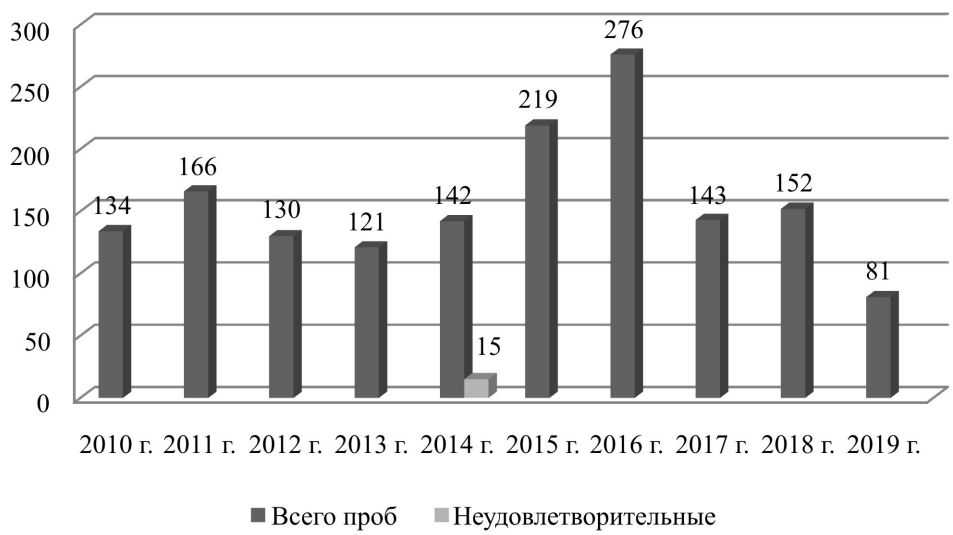


Рис. 3. Число исследованных / неудовлетворительных проб воды, отобранной с объектов централизованного водоснабжения

Таблица 2

Число исследованных проб сточной воды за 2010–2019 гг.

Годы	Всего отобрано проб, абс.	В том числе не соответствуют норме, абс.		Экстенсивность инвазии, %
		всего, абс.	Возбудитель	
2010	72	9	Яйца *Ascaris lumbricoides* – 2, яйца *Toxocara canis* – 2, яйца *Diphyllobothrium latum* – 4, личинки *Strongyloides stercoralis* – 1	12,5
2011	59	6	яйца *Diphyllobothrium latum* – 4, яйца *Enterobius vermicularis* – 1, яйца *Toxocara canis* – 1	10,2
2012	80	14	яйца *Enterobius vermicularis* – 2, яйца *Ascaris lumbricoides* – 3, яйца *Toxocara canis* – 3, яйца *Diphyllobothrium latum* – 2, личинки *Strongyloides stercoralis* – 1, цисты *Entamoeba histolytica* – 3	17,5
2013	64	10	Яйца *Opisthorchis felineus* – 1, яйца *Ascaris lumbricoides* – 2, яйца *Toxocara canis* – 2, яйца *Diphyllobothrium latum* – 1, личинки *Strongyloides stercoralis* – 3, цисты *Entamoeba histolytica* – 1	15,6
2014	85	12	Яйца *Enterobius vermicularis* – 1, яйца *Ascaris lumbricoides* – 2, яйца *Toxocara canis* – 3, личинки *Strongyloides stercoralis* – 4, цисты *Entamoeba histolytica* – 2	14,1
2015	64	9	Яйца *Ascaris lumbricoides* – 1, яйца *Toxocara canis* – 3, яйца *Diphyllobothrium latum* – 2, личинки *Strongyloides stercoralis* – 3	14,1
2016	76	12	Яйца *Ascaris lumbricoides* – 1, яйца *Toxocara canis* – 2, яйца *Opisthorchis felineus* – 1, яйца *Diphyllobothrium latum* – 2, личинки *Strongyloides stercoralis* – 6	15,8
2017	80	18	Яйца *Toxocara canis* – 6, яйца *Diphyllobothrium latum* – 1, личинки *Strongyloides stercoralis* – 7, цисты *Entamoeba histolytica* – 2, *Blastocystis hominis* – 2	22,5

Окончание табл. 2

Годы	Всего отобрано проб, абс.	В том числе не соответствуют норме, абс.		Экстенсивность инвазии, %
		всего, абс.	Возбудитель	
2018	69	11	Яйца *Opisthorchis felineus* – 1, яйца *Toxocara canis* – 2, личинки *Strongyloides stercoralis* – 5, цисты *Entamoeba histolytica* – 3	17,5
2019	36	1	Яйца *Ascaris lumbricoides* – 1	2,8

были обнаружены в 3,9 % (11). В частности, данные пробы были исследованы в 2011 г.: 25,8 % (73), в том числе с положительным результатом исследования – одна проба (1,4 %), которая идентифицирована как яйца токсокар. В 2012 г. было исследовано 59,4 % (168), в 1,2 % ($n = 2$) были обнаружены яйца токсокар.

В 2014 г. проводились исследования проб воды, отобранных из скважин, – 14,8 % (42). Положительные находки отмечались в 19,0 % (8): яйца токсокар – 11,9 % (5), личинки стронгилид – 4,8 % (2) и цисты дизентерийной амебы – 2,4 % (одна проба).

Кроме перечисленных выше проб, отобранных с различных объектов водоиспользования, в 2010 г. были проведены исследования 33 проб (0,04 % от числа всех исследованных проб воды) бутилированнной воды – все они соответствовали норме.

Выводы

1. Отсутствие положительных находок в пробах воды, отобранных с объектов центрального водоснабжения, свидетельствует о качественной фильтрации и профилактических мероприятиях, проводимых на данных объектах.

2. Наличие цист дизентерийной амебы и мертвых личинок *Strongyloides stercoralis* в пробах воды, отобранных из плавательных бассейнов, а также наличие яиц и личинок гельминтов и цист патогенных кишечных простейших в открытых водоемов свидетельствует о фекальном загрязнении данных объектов.

3. Наличие положительных находок в пробах сточных вод и воды из скважин свидетельствует о том, что на данных объектах не обеспечивается надежная дегельминтизация и дезинвазия сточных вод.

Библиографический список

1. *Галимзянов Х.М., Мирекина Е.В., Курятникова Г.К., Полухина А.Л., Франк Г.Н., Бедлинская Н.Р., Акмаева Л.Р., Бикбаева Ю.Н., Никешина Т.В.* Современные клинико-эпидемиологические особенности Лихорадки Западного Нила на территории Астраханской области. Астраханский медицинский журнал 2018; 13 (4): 124–130.

2. *Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Рубальский О.В., Михайловская Т.И.* Динамика клинических проявлений и каталазной активности сыворотки крови у больных коксиеллезом моложе 50 лет. Астраханский медицинский журнал 2012; 7 (2): 64–68.

3. *Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Черенова Л.П., Бедлинская Н.Р.* Анализ современной эпидемиологической ситуации и клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки на территории Астраханской области. Астраханский медицинский журнал 2019; 14 (4): 36–45.

4. *Мирекина Е.В., Лазарева Е.Н., Хок М.М., Аракельян А.С., Бедлинская Н.Р.,*

Саидов Р.Т., Сирадегян С.Э. Состояние дыхательной системы у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ). Международный журнал экспериментального образования 2013; 3: 143.

5. *Кузьмичев Б.Ю., Черенова Л.П.* Клинико-эпидемиологическая характеристика бешенства в Астраханской области. Концепт 2016; 1: 671-675.

6. *Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Ненадская С.А.* Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области. Медицинский вестник Юга России 2020; 11 (3): 79–83.

7. *Кратенко И.С., Чегодайкина Н.С., Павленко Р.Г.* Санитарно-паразитологический контроль водоснабжения в Харьковской области. Актуальные проблемы транспортной медицины 2008; 4 (14): 078–081.

8. *Лабуткина Е.Ю.* Паразитарное загрязнение воды на территории Вологодской области. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2005; 6 (2): 184–185.

9. *Джолочиева М.К., Шаршенова А.А.* О применении метода мембранной фильтрации при оценке качества питьевой воды в Кыргызской Республике. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2019; 6: 48–52.

10. *Степаненко Е.А., Каниева Н.А., Григорьева Т.Н.* Мониторинговые исследования санитарного состояния окуня обыкновенного (Perca Fluviatiluis L.) в условиях открытых и закрытых водоемов Волжского бассейна. Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство 2020; 2: 36–44.

11. МУК 4.2.1884-04. Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов: методические указания. М. 2004.

12. МУК 4.2.2314-08. Методы санитарно-паразитологического анализа воды: методические указания. М. 2008.

13. МУК 4.2.2661-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований: методические указания. М. 2010.

References

1. *Galimzyanov Kh.M., Mirekina E.V., Kuryatnikova G.K., Polukhina A.L., Frank G.N., Bedlinskaya N.R., Akmaeva L.R., Bikbaeva Yu.N., Nikeshina T.V.* Modern clinical and epidemiological features of West Nile Fever in the Astrakhan region. *Astrakhan medical journal* 2018; 13 (4): 124–130 (in Russian).

2. *Karpenko S.F., Galimzyanov H.M., Kasimova N.B., Rubalsky O.V., Mikhailovskaya T.I.* Dynamics of clinical manifestations and catalase activity of blood serum in patients with coxyellosis younger than 50 years. *Astrakhan medical journal* 2012; 7 (2): 64–68 (in Russian).

3. *Mirekina E.V., Galimzyanov H.M., Cherenova L.P., Bedlinskaya N.R.* Analysis of the current epidemiological situation and clinical manifestations of Crimean hemorrhagic fever in the Astrakhan region. *Astrakhan medical journal* 2019; 14 (4): 36–45 (in Russian).

4. *Mirekina E.V., Lazareva E.N., Khok M.M., Arakelyan A.S., Bedlinskaya N.R., Saidov R.T., siradegyan S.E.* the state of the respiratory system in patients with Congo-Crimean hemorrhagic fever (ccgl). *International journal of experimental education* 2013; 3: 143 (in Russian).

5. *Kuzmichev B.Yu., cherenova L.P.* Clinical and epidemiological characteristics of rabies in the Astrakhan region. *Scientific and methodological electronic journal Concept* 2016; 1: 671–675 (in Russian).

6. *Tverdokhlebova T.I., Demidova L.L., Farmer, I.V., Chernikov M.P., Dumbadze O.S., Kovalev E.V., Karpushenko G.V., Nenetskaya*

S.A. Sanitary-parasitological monitoring of environmental objects in Rostov region. *Medical Bulletin of the South of Russia* 2020; 11 (3): 79–83 (in Russian).

7. *Kratenko I.S., Chegodaykina N.S., Pavlenko R.G.* Sanitary and parasitological control of water supply in the Kharkiv region. *Actual problems of transport medicine* 2008; 4 (14): 078–081 (in Russian).

8. *Labutkina E.Yu.* Parasitic water pollution in the Vologda region. *Bulletin of the St. Petersburg state medical Academy named after I.I. Mechnikov* 2005; 6 (2): 184–185 (in Russian).

9. *Dzholochieva M.K., Sharshenova A.A.* on the application of the membrane filtration method in assessing the quality of drinking water in the Kyrgyz Republic. *International journal of applied and fundamental research* 2019; 6: 48–52 (in Russian).

10. *Stepanenko E.A., Kanieva N.A., Grigorieva T.N.* Monitoring studies of the sanitary condition of common perch (Perca Fluviatiluis L.) in open and closed reservoirs of the Volga basin. *Bulletin of the Astrakhan state technical University. Series: Fish industry* 2020; 2: 36–44 (in Russian).

11. MUC 4.2.1884-04. Sanitary-microbiological and sanitary-parasitological analysis of water of surface water bodies: methodical instructions. Moscow 2005 (in Russian).

12. MUC 4.2.2314-08. methods of sanitary and parasitological analysis of water: methodical instructions. Moscow 2008 (in Russian).

13. MUC 4.2.2661-10. Control Methods. Biological and microbiological factors. Methods of sanitary and parasitological research: methodical instructions. Moscow 2010 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.06.2021
Одобрена: 03.08.2021
Принята к публикации: 15.11.2021

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Контаминация водных объектов Астраханской области гельминтно-протозойными инвазиями / Т.В. Никешина, Р.С. Аракельян, Г.Л. Шендо, А.В. Коваленко, А.А. Киселева, О.А. Аракелянц // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 94–103. DOI: 10.17816/pmj39194–103

Please cite this article in English as: Nikeshina T.V., Arakelyan R.S., Shendo G.L., Kovalenko A.V., Kiseleva A.A., Arakelyants O.A. Contamination of water bodies of Astrakhan region with helminth-protozoan infestations. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 94-103. DOI: 10.17816/pmj39194–103

УДК 614.25+159.942.22
DOI: 10.17816/pmj391104–111

ОЦЕНКА УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЖИЗНЬЮ И ВЛИЯНИЯ РАБОТЫ НА ЛИЧНУЮ ЖИЗНЬ ЗАВЕДУЮЩИХ КЛИНИЧЕСКИМИ ОТДЕЛЕНИЯМИ

С.Ю. Яроцкий[1], Я.П. Сандаков[2]*, А.В. Кочубей[2], В.В. Кочубей[2]

[1]Московский областной госпиталь для ветеранов войн,
[2]Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия

ASSESSMENT OF LIFE SATISFACTION AND IMPACT OF WORK ON PERSONAL LIFE AMONG HEADS OF CLINICAL DEPARTMENTS

S.Yu.Yarotsky[1], Ya.P. Sandakov[2]*, A.V. Kochubey[2], V.V. Kochubey[2]

[1]Moscow Regional Hospital for War Veterans,
[2]Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution" Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care" of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Цель. Изучить удовлетворенность жизнью и влияние работы на личную жизнь у заведующих клиническими отделениями.

Материалы и методы. Выполнен заочный опрос 216 заведующих клиническими отделениями по стандартизированным анкетам с расчетом индекса удовлетворенности жизнью и индексов взаимовлияния работы и личной жизни. Средний возраст респондентов 47,9 ± 8,08 г., средний стаж 23,1 ± 8,60 г.

Результаты. Средний индекс удовлетворенности жизнью 6,0 ± 0,951. Есть слабая обратная корреляция индекса с возрастом ($r = –0,2$; $p = 0,004$) и стажем ($r = –0,2$; $p = 0,001$). Значения индекса удовлетворенности жизнью не зависят от пола ($t = 0,23$; $p = 0,818$), места работы ($t = 0,14$; $p = 0,886$), от наличия квалификационной категории ($t = 0,36$; $p = 0,722$), ученой степени ($t = 1,8$; $p = 0,073$), второго

© Яроцкий С.Ю., Сандаков Я.П., Кочубей А.В., Кочубей В.В., 2022
тел. +7 916 377 34 35
e-mail: sand_2004@mail.ru
[Яроцкий С.Ю. – главный врач; Сандаков Я.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инновационного медицинского менеджмента; Кочубей А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой экономики и маркетинга в здравоохранении; Кочубей В.В. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры экономики и маркетинга в здравоохранении].

© Yarotsky S.Yu., Sandakov Ya.P., Kochubey A.V., Kochubey V.V., 2022
tel. +7 916 377 34 35
e-mail: sand_2004@mail.ru
[Yarotsky S.Yu. – Chief Physician; Sandakov Ya.P. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Department of Innovation Medical Management; Kochubey A.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Economy and Marketing in Public Health; Kochubey V.V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Economy and Marketing in Public Health].

высшего образования ($t = 1,67$; $p = 0,097$), от работы в «красной зоне» ($t < 0,001$; $p = 1,000$). Средний индекс негативного вмешательства работы в личную жизнь – 1,59 ± 0,474 и личной жизни в работу – 1,04 ± 0,123, позитивного влияния работы на личную жизнь – 2,64 ± 0,897 и личной жизни на работу – 3,35 ± 0,882. Есть значимая разница индекса негативного вмешательства личной жизни в работу респондентами разного пола ($t = 3,24$; $p = 0,001$), работавших в стационарах ($t = 3,14$; $p = 0,002$) и в «красной зоне» ($t = -3,29$; $p = 0,01$). Есть отрицательная слабая корреляция индекса удовлетворенности жизнью и индекса позитивного влияния личной жизни на работу ($r = -0,34$; $p < 0,001$) и работы на личную жизнь ($r = -0,37$; $p < 0,001$).

Выводы. Индекс удовлетворенности жизни заведующих отделениями высокий – 6,0 из 7. Но снижение оценок позитивного взаимовлияния работы и личной жизни при повышении индекса удовлетворенности диктуют необходимость продолжения исследований.

Ключевые слова. Удовлетворенность сотрудников, удовлетворенность жизнью, влияние работы на личную жизнь, заведующие отделениями.

Objective. To study life satisfaction and the impact of work on personal life among heads of clinical departments.

Materials and methods. A correspondence survey of 216 heads of clinical departments was conducted using standardized questionnaires with the calculation of the life satisfaction index and the indices of interaction between work and personal life. The average age of the respondents was 47.9 ± 8.08 years; the average length of service was 23.1 ± 8.60 years.

Results. The average life satisfaction index is 6.0 ± 0.951. There is a weak inverse correlation of the index with age $r = -0.2$; $p = 0.004$ and length of service $r = -0.2$; $p = 0.001$. The values of the life satisfaction index do not depend on gender ($t = 0.23$, $p = 0.818$), place of work ($t = 0.14$; $p = 0.886$), availability of qualification category ($t = 0.36$; $p = 0.722$), academic degree ($t = 1.8$; $p = 0.073$), second higher education ($t = 1.67$; $p = 0.097$), work in "red zone" ($t<0,001$; $p = 1,000$). The average index of negative interference of work in personal life is 1.59 ± 0.474 and personal life in work is 1.04 ± 0.123, positive influence of work on personal life is 2.64 ± 0.897 and personal life on work is 3.35 ± 0.882. There is a significant difference in the index of negative interference of personal life in work by respondents of different sexes ($t = 3.24$; $p = 0.001$) who worked in hospitals ($t = 3.14$; $p = 0.002$) and in the "red zone" ($t = -3.29$; $p = 0.01$). There is a negative weak correlation between the life satisfaction index and the index of the positive impact of personal life on work ($r = -0.34$; $p<0,001$) and work on personal life ($r = -0.37$; $p<0,001$).

Conclusions. The life satisfaction index of department heads is high – 6.0 out of 7. However, a decrease in the ratings of the positive interaction of work and personal life with an increase in the satisfaction index dictates the need to continue research.

Keywords. Employee satisfaction, life satisfaction, impact of work on personal life, heads of departments.

Введение

Удовлетворение жизнью является важнейшим компонентом благополучия, поэтому исследования его детерминант имеют большое значение и проводятся во всем мире [1–5]. Кроме того, удовлетворенность сотрудников является одним из непременных условий системы непрерывного улучшения качества [6]. В начале 2000-х гг. о низкой удовлетворенности жизнью врачей, в том числе профессиональной, говорилось как о факте [7, 8]. Однако обзор англоязычной литературы, опубликованной за четверть века, обнаружил только пять публикаций, основанных на оригинальных исследованиях удовлетворенности врачей [9–13]. Причем только одно из них показывало на снижение удовлетворенности жизнью у врачей общей практики в Массачусетсе, США [13]. Но исследования последнего десятилетия 21 века показывают положительное изменение удовлетворенности жизнью врачей США. Результаты оценки удовлетворенности жизнью

и работой врачей в США в 2017 г. лучше, чем в 2011 и 2014 гг. [1]. Результаты национального опроса врачей в Канаде показали, что большинство врачей удовлетворены своей нынешней профессиональной жизнью [14]. Лонгитюдное исследование, проведенное в Норвегии, также выявило рост удовлетворенности жизнью и работой за период 1992–2004 гг. [15]. Вместе с тем опрос китайских врачей обнаружил относительно низкую удовлетворенность работой со средней оценкой в 19,61 балла из максимальных 30 [16]. Причем конфликт между работой и семьей снижает удовлетворенность профессиональной жизнью. Российские исследования также показывают худшую удовлетворенность жизнью у врачей по сравнению с немедицинскими работниками [5]. В связи с этим *цель исследования* – изучение удовлетворенности жизнью и взаимовлияния работы и личной жизни заведующих клиническими отделениями. Результаты исследования позволят определить необходимость и спектр усилий по повышению качества профессиональной жизни врачей, по достижению баланса между их профессиональной и личной жизнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заочное анкетирование проводилось среди слушателей курсов дополнительного профессионального образования Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА в течение 2019–2021 гг. Для опроса использованы две анкеты, стандартизированные Институтом социальных исследований университета Мичигана, США [17]: опросник Динера и анкета оценки влияния работы на личную жизнь (табл. 1).

Таблица 1

Анкеты, использованные в заочном опросе

Опросник	Утверждение
Измерения удовлетворенности жизнью	Q3a. Во многом моя жизнь близка к идеалу Q3b. Условия моей жизни отличные Q3c. Я доволен своей жизнью Q3d. До сих пор я получал от жизни то, что хочу Q3e. Если бы я мог снова прожить свою жизнь, я бы почти ничего не изменил
Измерения влияния работы на личную жизнь	Q48a. Мой рабочий график затрудняет выполнение личных обязанностей Q48b. Из-за моей работы у меня нет сил заниматься семейными делами или другими важными людьми в моей жизни Q48c. Проблемы на работе отвлекают меня, когда я не на работе Q48d. Моя домашняя жизнь мешает мне выполнять работу вовремя Q48e. Моя семья или личная жизнь истощают мою энергию, которая мне нужна для работы Q48f. Я занят своими личными обязанностями, пока я на работе Q48g. Моя работа оставляет мне достаточно времени, чтобы заниматься своими личными обязанностями Q48h. Моя работа дает мне силы заниматься делами семьи и другими важными людьми в моей жизни Q48i. Благодаря работе я в лучшем настроении дома Q48j. Мои личные обязанности оставляют мне достаточно времени, чтобы делать свою работу Q48k. Моя семья или личная жизнь дает мне энергию для работы Q48l. У меня хорошее настроение на работе благодаря моей семье или личной жизни

Первая анкета дает семь вариантов согласия с утверждениями, от «1» – совершенно не согласен, до «7» – полностью согласен. Индекс удовлетворенности жизнью – среднее значение оценок по всем утверждениям. Вторая анкета дает четыре варианта ответа на утверждение, где «1» – редко, «2» – иногда, «3» – часто, «4» – большая часть времени. Анкета содержит четыре области измерения: негативное вмешательство работы в личную жизнь (*a–c*), негативное вмешательство личной жизни в работу (*d–f*), позитивное влияние работы на личную жизнь (*g–i*), позитивное влияние личной жизни на работу (*j–l*). Каждая область измеряется путем усреднения оценок по утверждениям, входящим в одну группу.

Характеристика респондентов. Всего опрошено 216 заведующих отделениями медицинских организаций (табл. 2). Средний возраст в общей группе респондентов 47,9 ± 8,08 г., средний стаж 23,1 ± 8,60 г.

Результаты и их обсуждение

По опроснику Динера средний балл 6,0 ± 0,951. Имеется слабая обратная корреляция с возрастом ($r = -0,2$; $p = 0,004$) и стажем ($r = -0,2$; $p = 0,001$). Значения индекса удовлетворенности жизнью не зависят от пола (мужчины – 5,99 ± 0,957, женщины – 6,02 ± 0,947; $t = 0,23$; $p = 0,818$), места работы (поликлиника – 6,01 ± 0,955, стационар – 5,99 ± 0,951; $t = 0,14$; $p = 0,886$), от наличия квалификационной категории (без таковой – 5,97 ± 0,953 и с категорией – 5,02 ± 0,953; $t = 0,36$; $p = 0,722$), ученой степени (без таковой – 6,07 ± 0,928 и со степенью – 5,82 ± 0,989; $t = 1,8$; $p = 0,073$), второго высшего образования (без такового – 6,11 ± ± 0,926 и с образованием – 5,90 ± 0,966; $t = 1,67$; $p = 0,097$), от работы в «красной зоне» (работавшие – 6,00 ± 0,951 и не работавшие в «красной зоне» – 6,00 ± 0,956; $t < 0,001$; $p = 1,000$). Средний балл по отдельным утверждениям и значимость разницы оценок по отдельным утверждениям анкеты в зависимости от характеристик респондентов представлены в табл. 3.

Из приведенных данных видно, что не влияют на степень согласия с отдельными утверждениями пол, разные условия оказания медицинской помощи, работа в «красной зоне», квалификационная категория, второе высшее образование, ученая степень (кроме утверждения Q3a). Есть обратная корреляция позитивности утверждения с возрастом и стажем по утверждениям Q3a ($r = -0,3$; $p<0,001$ и $r = -0,3$; $p<0,001$), Q3d ($r = -0,24$; $p<0,001$ и $r = -0,29$; $p<0,001$), Q3e ($r = -0,15$; $p = 0,031$). Значимо меньший балл по сравнению с другими утверждениями опросника набрало утверждение Q3a ($t = 2,9$; $p = 0,004$). Значимо большие баллы набрали утверждения Q3c и Q3e, разницы в средних баллах между этими утверждениями нет ($t = 1,50$; $p = 0,136$). Как показывают средние значения, удовлетворенность жизнью заведующих отделениями высокая – 6 баллов из 7. Возраст и стаж имеют отрицательное влияние на удовлетворенность жизнью, но данное влияние очень слабое. Максимальная степень согласия дана на утверждения Q3c «Я доволен своей жизнью» и Q3e «Если бы я мог снова прожить свою жизнь, я бы почти ничего не изменил». Отсутствие значимой разницы между степенью согласия по этим утверждениям косвенно свидетельствует о правдивости респондентов.

Средние значения по областям измерения опросника «Влияние работы на личную жизнь» и значимость разницы средних значений в разных группах приведены в табл. 4. Данные демонстрируют, что характеристики респондентов не имели влияния на большинство областей измерения. Обнаружена очень слабой силы прямая корреляция с возрастом оценок негативного вмешательства работы в личную жизнь ($r = 0,16$; $p = 0,019$) и позитивного

Таблица 2

Характеристика респондентов

Респондент	Количество, абс. (%)	Средний возраст, лет	Средний стаж, лет	Разницы возраста
Мужчины	123 (56,9)	44,77 ± 7,62	20,06 ± 8,44	$t = 7{,}44$; $p<0{,}001$*
Женщины	93 (43,1)	52,15 ± 6,65	27,06 ± 7,08	
Работающие в стационаре	117 (54,2)	44,79 ± 7,72	20,10 ± 8,57	$t = 6{,}87$; $p<0{,}001$*
Работающие в поликлиниках	99 (45,8)	51,68 ± 6,85	26,59 ± 7,23	
Работали в «красной зоне»	114 (52,8)	44,81 ± 7,80	20,14 ± 8,67	$t = 6{,}62$; $p<0{,}001$*
Не работали в «красной зоне»	102 (47,2)	51,46 ± 6,88	26,35 ± 7,26	
Имеют квалиф. категорию	138 (63,9)	48,22 ± 7,86	23,28 ± 8,28	$t = 0{,}648$; $p = 0{,}197$
Без квалиф. категории	78 (36,1)	47,47 ± 8,49	22,72 ± 9,18	
С ученой степенью	138 (63,9)	50,09 ± 8,36	24,87 ± 9,16	$t = 2{,}536$; $p = 0{,}012$*
Без ученой степени	153 (70,8)	47,07 ± 7,82	22,30 ± 8,27	
Без второго высшего образования	105 (48,6)	48,02 ± 7,94	22,96 ± 8,29	$t = 0{,}123$; $p = 0{,}902$
Имеют второе высшее образование	108 (51,4)	47,88 ± 8,25	23,18 ± 8,92	

Таблица 3

Средний балл и значимость разницы оценок по пунктам анкеты Динера

№	Средний балл	Разница средних значений у респондентов, *p*					
		разного пола	стационар и поликлиника	+/– «красная зона»	+/– категория	+/– ученая степень	+/– второе высшее образование
Q3a	5,35 ± 1,672	0,551	0,560	0,738	0,670	0,016*	0,206
Q3b	6,13 ± 1,056	0,961	0,961	0,923	0,761	0,476	0,072
Q3c	6,44 ± 0,776	0,263	0,292	0,198	0,717	0,082	0,229
Q3d	5,58 ± 1,609	0,848	0,751	0,768	0,839	0,236	0,162
Q3e	6,38 ± 0,485	0,751	0,806	0,834	0,691	0,227	0,083

Таблица 4

Средние значение и значимость разницы оценок по четырем областям измерения

№	Средние значения	Разница средних значений у респондентов, *p*					
		разного пола	стационар и поликлиника	+/– «красная зона»	+/– категория	+/– ученая степень	+/– второе высшее образование
a–c	1,59 ± 0,474	0,865	0.889	0,909	0,840	0,098	0,860
d–f	1,04 ± 0,123	0,001*	0,002*	0,001*	0,085	0,853	0,483
g–i	2,64 ± 0,897	0,739	0,874	0,727	0,892	0,102	0,098
j–l	3,35 ± 0,882	0,934	0,961	0,924	0,844	0,040*	0,432

влияния личной жизни на работу ($r = 0{,}14$; $p = 0{,}035$). Влияния стажа на эти области, а также возраста и стажа на иные две области не обнаружено. Есть отрицательная корреляция слабой степени индекса удовлетворенности жизнью и оценок позитивного влияния личной жизни на работу ($r = -0{,}34$; $p<0{,}001$) и работы на личную жизнь ($r = -0{,}37$; $p<0{,}001$). Корреляции индекса удовлетворенности жизнью с оценкой негативного вмешательства работы в личную жизнь, личной жизни в работу – нет.

Результаты измерения влияния работы на личную жизнь позволяют говорить, что заведующие отделениями редко отмечают отрицательное взаимовлияние работы и личной жизни. Более того, респонденты в большей степени видят позитивность взаимовлияния работы и личной жизни. С возрастом оценка отрицательного вмешательства работы в личную жизнь и позитивного влияния личной жизни на работу усиливается.

Более часто отмечали негативное влияние личной жизни на работу мужчины, респонденты, работавшие в стационарах и в «красной зоне». Надо отметить, что среди работавших в «красной зоне» значимо больше мужчин ($t = 34{,}16$; $p<0{,}001$) и сотрудников стационаров ($t = 61{,}05$; $p<0{,}001$). То есть решающим фактором в оценке негативности влияния личной жизни на работу было пребывание в «красной зоне».

Фактически результаты данного опроса говорят о высокой значимости для большинства заведующих клиническими отделениями профессиональной жизни, и в некоторой степени подчинённости личной жизни работе. Например, при возрастающей нагрузке на работе заведующие отделениями склонны видеть негативное влияние личной жизни на работу, а не наоборот. Противоречивые суждения вызывают более высокая оценка положительного, чем отрицательного, взаимовлияния работы и личной жизни, и падения восприятия позитивности взаимовлияния работы и личной жизни при росте индекса удовлетворённости жизнью. С одной стороны, высокая оценка позитивности взаимовлияния личной жизни и работы говорит об удовлетворенности профессиональной жизнью. С другой – повышение удовлетворенности жизнью ведет к худшему восприятию профессиональной жизни. Беспокойство вызывают данные, показывающие, что с увеличением возраста и стажа происходит снижение удовлетворенности жизнью и рост негативной оценки вмешательства работы в личную жизнь.

Выводы

1. Индекс удовлетворенности жизни заведующих отделениями довольно высокий – 6,0 из максимальных 7. Заведующие отделениями в большинстве случаев указывают на редкое отрицательное взаимовлияние работы и личной жизни.

2. Имеется отрицательное, но очень слабое влияние возраста и стажа на позитивность оценки удовлетворенности жизнью. С возрастом также усиливается восприятие как отрицательного влияния работы на личную жизнь, так и положительного влияния личной жизни на работу.

3. Мужчины, заведующие отделениями стационаров, респонденты, работавшие в «красной зоне», чаще отмечали негативное влияние личной жизни на работу.

4. Позитивность оценки взаимовлияния работы и личной жизни отмечается респондентами чаще, чем негативность взаимовлияния. Вместе с тем чем выше удовлетворенность жизнью, тем ниже оценка позитивности взаимовлияния работы и личной жизни.

5. Противоречивость ряда полученных данных, а также обнаруженные связи удовлетворенности жизни, взаимовлияния личной жизни и работы с возрастом, стажем требуют продолжения опросов с увеличением выборочной совокупности и введения дополнительных характеристик (специальности, продолжительности рабочего дня, совмещения, дохода и т.д.).

Библиографический список

1. *Shanafelt T.D., West C.P., Sinsky C., Trockel M. et al.* Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Integration in Physicians and the General US Working Population

Between 2011 and 2017. Mayo Clin Proc 2019; 94 (9): 1681–1694.

2. *Pulcrano M., Evans S.R., Sosin M.* Quality of Life and Burnout Rates Across Surgical Specialties: A Systematic Review. JAMA Surg 2016; 151 (10): 970–978.

3. *Németh A.* Orvosok kiégettségének összefüggése az egészséggel, életérzéssel, alvás-körülményekkel [Burnout among doctors and its correlations with health, life satisfaction and sleep]. Orv Hetil 2016; 157 (16): 623–630.

4. *Rosta J., Nylenna M., Aasland O.G.* Job satisfaction among hospital doctors in Norway and Germany. A comparative study on national samples. Scand J Public Health 2009; 37 (5): 503–508.

5. *Синбухова Т.Д., Петриков С.С., Шабанов А.К., Плотников Г.П. и др.* Открытые вопросы удовлетворенности жизнью и профессионального выгорания в анестезиологии и реанимации. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского 2019. 8 (3): 266–273.

6. *Rosenberg C., et al.,* The professional responsibility for the quality of health care. A discussion of methods. Panel discussion. Bull N Y Acad Med 1976; 52 (1): 86–92.

7. *Smith R.* Why are doctors so unhappy? BMJ 2001; 322: 1073–1074.

8. *Zuger A.* Dissatisfaction with medical practice. N Engl J Med 2004; 350: 69–75.

9. *Magee M., Hojat M.* Impact of health care system on physicians' discontent. J Community Health 2001; 26: 357–365.

10. *Goldacre M.J., Lambert T.W., Parkhouse J.* Views of doctors in the United Kingdom about their own professional position and the National Health Service reforms. J Public Health Med 1998; 20: 86–92.

11. *Forsberg E., Axelsson R., Arnetz B.* Performance-based reimbursement in health care. Consequences for physicians' cost awareness and work environment. Eur J Public Health 2002; 12: 44–50.

12. *Von Vultee P.J., Arnetz B.* The impact of management programs on physicians' work environment and health. A prospective, controlled study comparing different interventions. J Health Organ Manag 2004; 18: 25–37.

13. *Murray A., Montgomery J.E., Chang H., Rogers W.H. et al.* Doctor discontent. A comparison of physician satisfaction in different delivery system settings, 1986 and 1997. J Gen Intern Med 2001; 16: 452–459.

14. *Baerlocher M.O.* Happy doctors? Satisfaction with professional life. CMAJ. 2006; 174 (8): 1079. doi: 10.1503/cmaj.051405

15. *Nylenna M., Gulbrandsen P., Førde R., Aasland O.G.* Unhappy doctors? A longitudinal study of life and job satisfaction among Norwegian doctors 1994–2002. BMC Health Serv Res 2005; 5: 44.

16. *Deng S., Yang N., Li S., Wang W. et al.* Doctors' Job Satisfaction and Its Relationships With Doctor-Patient Relationship and Work-Family Conflict in China: A Structural Equation Modeling. Inquiry 2018; 55: 46958018790831.

17. *Smith J., Fisher G., Ryan L., Clarke P. et al.* HRS Psychosocial and Lifestyle Questionnaire 2006–2010: Documentation Report, available at: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=28o4x-EAAAAJ&alert_preview_top_rm=2&citation_for_view=28o4x-EAAAAJ: _xSYboBqXhAC

References

1. *Shanafelt T.D., West C.P., Sinsky C., Trockel M. et al.* Changes in Burnout and Satisfaction With Work-Life Integration in Physicians and the General US Working Population Between 2011 and 2017. *Mayo Clin Proc* 2019; 94 (9): 1681-1694.

2. *Pulcrano M., Evans S.R., Sosin M.* Quality of Life and Burnout Rates Across Surgical Specialties: A Systematic Review. *JAMA Surg* 2016; 151 (10): 970-978.

3. *Németh A.* Orvosok kiégettségének összefüggése az egészséggel, életérzéssel, alvás-körülményekkel [Burnout among doctors and its correlations with health, life satisfaction and sleep]. *Orv Hetil* 2016; 157 (16): 623-330.

4. *Rosta J., Nylenna M., Aasland O.G.* Job satisfaction among hospital doctors in Norway and Germany. A comparative study on national samples. *Scand J Public Health* 2009; 37 (5): 503-508.

5. *Sinbukhova T.D., Petrikov S.S., Shabanov A.K., Plotnikov G.P. et al.* Open questions of life satisfaction and professional burnout in anesthesiology and intensive care. Emergency medical care. Journal named after N.V. Sklifosovsky 2019; 8 (3): 266-273 (in Russian).

6. *Rosenberg, C. et al.* The professional responsibility for the quality of health care. A discussion of methods. Panel discussion. *Bull N Y Acad Med* 1976; 52 (1): 86-92.

7. *Smith R.* Why are doctors so unhappy? *BMJ* 2001; 322: 1073-1074.

8. *Zuger A.* Dissatisfaction with medical practice. *N Engl J Med* 2004; 350: 69-75.

9. *Magee M, Hojat M.* Impact of health care system on physicians' discontent. *J Community Health* 2001; 26: 357-365.

10. *Goldacre M.J., Lambert T.W., Parkhouse J.* Views of doctors in the United Kingdom about their own professional position and the National Health Service reforms. *J Public Health Med* 1998; 20: 86-92.

11. *Forsberg E., Axelsson R., Arnetz B.* Performance-based reimbursement in health care. Consequences for physicians' cost awareness and work environment. *Eur J Public Health* 2002; 12: 44-50.

12. *von Vultee P.J., Arnetz B.* The impact of management programs on physicians' work environment and health. A prospective, controlled study comparing different interventions. *J Health Organ Manag* 2004; 18: 25-37.

13. *Murray A., Montgomery J.E., Chang H., Rogers W.H. et al.* Doctor discontent. A comparison of physician satisfaction in different delivery system settings, 1986 and 1997. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 452-459.

14. *Baerlocher M.O.* Happy doctors? Satisfaction with professional life. *CMAJ* 2006; 174 (8): 1079.

15. *Nylenna M., Gulbrandsen P., Førde R., Aasland O.G.* Unhappy doctors? A longitudinal study of life and job satisfaction among Norwegian doctors 1994–2002. BMC Health Serv Res 2005; 5: 44.

16. *Deng S., Yang N., Li S., Wang W. et al.* Doctors' Job Satisfaction and Its Relationships With Doctor-Patient Relationship and Work-Family Conflict in China: A Structural Equation Modeling. *Inquiry* 2018; 55: 46958018790831.

17. *Smith J., Fisher G., Ryan L., Clarke P. et al.* HRS Psychosocial and Lifestyle Questionnaire 2006–2010: Documentation Report, available at: https://scholar.google.com/citations? view_op=view_citation&hl=en&user=28o4x-EAAAAJ&alert_preview_top_rm=2&citation_for_view=28o4x-EAAAAJ: _xSYboBqXhAC

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.01.2022
Одобрена: 28.01.2022
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Оценка удовлетворенности жизнью и влияния работы на личную жизнь заведующих клиническими отделениями / С.Ю. Яроцкий, Я.П. Сандаков, А.В. Кочубей, В.В. Кочубей // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 104–111. DOI: 10.17816/pmj391104–111

Please cite this article in English as: Yarotsky S.Yu., Sandakov Ya.P., Kochubey A.V., Kochubey V.V. Assessment of life satisfaction and impact of work on personal life among heads of clinical departments. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 104-111. DOI: 10.17816/pmj391104–111

УДК 616.973
DOI: 10.17816/pmj391112–118

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

М.А. Румянцева[1]*, Н.В. Исаева[2]

[1]Краевой клинический кожно-венерологический диспансер, г. Пермь,
[2]Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

EVALUATION OF QUALITY AND EFFECTIVENESS OF RENDERING MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH GONOCOCCAL INFECTION IN MEDICAL INSTITUTIONS

M.A. Rumyantseva[1]*, N.V. Isaeva[2]

[1]Perm Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary,
[2]E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить интенсивность эпидемического процесса в многолетней динамике заболеваемости гонореей и дать оценку качества и эффективности медицинской помощи пациентам с данной инфекцией в медицинских организациях города Перми.

Материалы и методы. В работе использованы данные официальной статистики Пермского краевого клинического кожно-венерологического диспансера, официальная статистическая форма 12 «Сведения о числе заболеваний», а также формы отчетности, принятые Министерством здравоохранения Пермского края. При выполнении работы использовали эпидемиологические описательно-оценочные и аналитические исследования типа «случай – контроль», социологические (метод анкетирования) и статистические методы.

Результаты. Многолетняя динамика заболеваемости гонококковой инфекцией среди населения Перми за 1990–2020 гг. характеризовалась ярко выраженной тенденцией к снижению, среднегодовой темп убыли был равен 7,5 %. Несмотря на сложившуюся тенденцию к снижению заболеваемости гонококковой инфекцией, в период 2018–2020 гг., произошла активизация эпидемического процесса гонококковой инфекции с темпом роста 137,5 %. В рамках специально проведенных исследований установлено, что в частные клиники за медицинской помощью обращались 55,4 % заболевших, в госу-

© Румянцева М.А., Исаева Н.В., 2022
тел. +7 342 206 10 59
e-mail: mashagreat@mail.ru
[Румянцева М.А. (*контактное лицо) – врач-дерматовенеролог; Исаева Н.В. – заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1].

© Rumyantseva M.A, Isaeva N.V., 2022
tel. +7 342 206 10 59
e-mail: mashagreat@mail.ru
[Rumyantseva M.A. (*contact person) – dermatovenerologist; Isaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Public Health and Healthcare].

дарственные (ГБУЗ ПК КККВД) – 44,6 % (p>0,05). В общей сумме 76,5 % больных гонореей остались бесконтрольными со стороны медицинских служб. И, соответственно, в 3/4 очагов не проведен активный поиск источников возбудителя инфекции. Так, в ходе изучения медицинской документации по 666 очагам эпидемиологическая диагностика проведена лишь в 166 (24,9 %), в 500 очагах источник возбудителя инфекции не обнаружен и активно не обследован. При этом из 500 в 340 (68,0 %) очагах остались необследованными по одному половому партнеру, в 125 (25,0 %) – по два-три половых партнера и в 35 (7,0 %) очагах – более трех половых партнеров.

Выводы. В последние годы в Перми произошла активизация заболеваемости гонококковой инфекцией, которая превысила в 2,5 раза общероссийские показатели. Частота обращения пациентов с гонококковой инфекцией в государственные и частные клиники составляет 55,4 и 44,6 % соответственно. 75 % больных гонореей медицинская помощь оказывается не в полном объеме, неполно и некачественно. В государственных учреждениях таких пациентов 15 %, в частных клиниках – 85 %.

Ключевые слова. Гонококковая инфекция, многолетняя динамика заболеваемости, медицинская помощь в организациях города Перми.

Objective. To assess the intensity of epidemic process in a long-term dynamics of gonorrhea sickness rate and evaluate the quality and effectiveness of rendering medical care to patients with this infection in medical institutions of Perm.

Materials and methods. In this work, the data of official statistics of the State Budgetary Institution of Public Healthcare "Perm Regional Clinical Dermatovenerological Dispensary" are presented: official statistical form 12 "Information on the number of diseases" as well as accounting forms accepted by the Ministry of Public Health of Perm Krai. Epidemiological, descriptive-evaluative and analytical studies of the type "case-control, sociological (questioning method) and statistical methods were used.

Results. A long-term dynamics of gonococcal infection morbidity among the population of Perm for 1990–2020 was characterized by a marked tendency to decrease, an average annual decrease rate was 7.5 %. Despite the tendency to decline, from 2018 to 2020, there was observed an activation of epidemic process of the gonococcal infection. The growth rate was 137.5 %. Based on special investigations, it was established that 55.4 % of patients addressed to private clinics, 44.6 % (p>0.05) – to state ones (SBIPH PK RCDVD). In general, 76.5 % of patients from state and private clinics remained uncontrolled from the side of medical services. Thus, in three thirds of the foci, an active search of the sources of the infectious agent was not carried out. While studying medical documentation of 666 foci, epidemic diagnostics was performed only in 166 (24.9 %), in 500 foci the infectious agent source was not detected and investigated. At the same time, out of 500 foci, in 340 (68.0 %) one sexual partner for each focus remained unexamined, in 125 (25.0 %) foci – two-three sexual partners, and in 35 (7.0 %) foci – more than three sexual partners.

Conclusions. Recent years have witnessed the activation of epidemiological process of gonococcal infection in Perm. The gonococcal infection morbidity 2.5 times exceeded the indicators in the country as a whole. Patients with gonococcal infection addressed to state and private clinics in 55.4 % and 44.6 % of cases, respectively. Three thirds of patients with gonorrhea receive medical care not in a full volume, and with bad quality. In the state institutions, such patients make 15 %, in private ones – 85 %.

Keywords. Gonococcal infection, long-term dynamics of morbidity, medical care, Perm.

Введение

Гонококковая инфекция является одной из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 60 млн случаев заболевания. В Российской Федерации за последние годы отмечается снижение показателей заболеваемости гонококковой инфекцией, однако они остаются достаточно высокими. В 2021 г. уровень заболеваемости составил 7,9 на 100 тыс. населения [1].

Известно, насколько существенный вклад вносят ИППП, в первую очередь гонорея, в снижение фертильности женщин и мужчин детородного возраста [2]. В связи с этим в соответствии с Указом президента РФ от 7 мая 2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития РФ на период до 2024 года», где приоритетное внимание уделяется общественному здоровью населения, подчеркнута необходимость улучшения демографической ситуации с учетом специфики конкретного региона.

Анализ накопленной к настоящему моменту информации, характеризующей заболеваемость гонококковой инфекцией в различных странах мира, в том числе в России, свидетельствует, что на фоне общей тенденции к снижению ее уровня сохраняются ярко выраженные медико-социальные и клинико-эпидемиологические особенности гонореи на отдельных территориях.

Цель исследования – оценить интенсивность эпидемического процесса в многолетней динамике заболеваемости гонореей и дать оценку качества и эффективности медицинской помощи пациентам с данной инфекцией в медицинских организациях Перми.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные официальной статистики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пермский краевой клинический кожно-венерологический диспансер» (ГБУЗ ПК КККВД): формы 9 и 34 (204 единицы (2003–2020 гг.)), форма федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний», а также формы отчетности, принятые Министерством здравоохранения Пермского края (336 единиц (1992–2020 гг.)), анкеты пациентов ГБУЗ ПК КККВД (292 анкеты (2019–2020 гг.)), амбулаторные карты пациентов ГБУЗ ПК КККВД, форма N-025/у (666 карт). Анкеты были разработаны лично авторами и включали вопросы, позволяющие оценить качество и эффективность медицинской помощи пациентам с гонококковой инфекцией: диагноз, какие методы использованы для верификации диагноза, врач какой специальности диагностировал гонорею. Были ли выявлены другие ИППП совместно с гонококковой инфекцией, чем лечили, критерии выписки, был ли пациент поставлен на диспансерный учет, снят ли с диспансерного учета, проводились ли повторные курсы антибиотикотерапии.

При выполнении работы использовали эпидемиологический описательно-оценочный, социологический (метод анкетирования), статистический методы и метод исследования. Рассчитана многолетняя динамика заболеваемости гонореей, определена прямолинейная эпидемическая тенденция по функции параболы $y_1 = a + bx$. Исследованы темп роста и темп прироста. Качество и эффективность оказываемой медицинской помощи пациентам с гонореей оценивали на основании клинических рекомендаций «Гонококковая инфекция» Российского общества дерматологов и косметологов от 02.2021 г. [3–6].

Результаты и их обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости гонококковой инфекцией (ГИ) среди жителей Перми в 1990–2020 гг. характеризовалась неравномерным распределением по годам (рис. 1).

Максимальный уровень заболеваемости ГИ был выявлен в 1995 г. и составил 217,0 на 100 тыс. населения. Минимальный показатель (16,0 на 100 тыс. населения) отмечен в 2018 г. и был в 13,6 раза ниже такового в 1995 г. Амплитуда колебаний составила 201,0 случай на 100 тыс. населения. Средне-

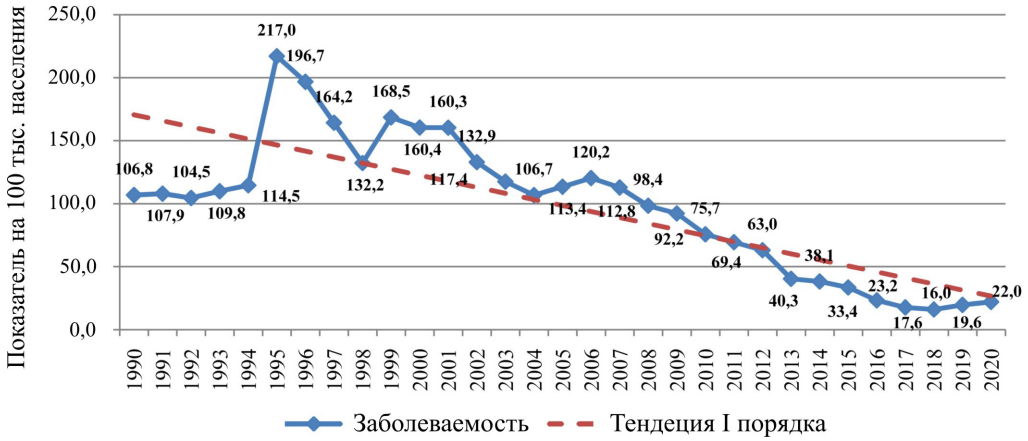


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости гонореей среди населения Перми за 1990–2020 гг.

многолетний уровень заболеваемости, установившийся за исследуемый период, равен 98,6 на 100 тыс. населения.

Многолетняя динамика заболеваемости гонококковой инфекцией среди населения Перми за 1990–2020 гг. характеризовалась ярко выраженной тенденцией к снижению, среднегодовой темп убыли был равен 7,5 %.

Однако в 2018–2020 гг. произошла активация эпидемического процесса гонококковой инфекции, когда показатель заболеваемости увеличился с 16,0 до 22,0 % на 100 тыс. населения. Темп роста составил 137,5 %.

Достаточно высокий показатель заболеваемости гонореей, превысивший в 2018–2020 гг. среднероссийский уровень в 2,5 раза, определил необходимость оценки качества и эффективности медицинской помощи пациентам с гонококковой инфекцией в г. Перми.

Медицинская помощь пациентам с гонококковой инфекцией в Перми осуществляется в медицинских организациях государственных и негосударственных форм собственности (государственные и частные клиники).

В соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по гонококковой инфекции от 02.2021 г. больные с подозрением на гонококковую инфекцию должны пройти следующий перечень исследований: клинико-лабораторные исследования для верификации диагноза. Контроль излеченности через 14 дней после лечения культуральным методом или методом NASBA – или через 30 дней методом ПЦР или ПЦР-РВ после лечения (для диагностики полной элиминации возбудителя – контроль лечения) – так называемый первый этап диспансерного наблюдения. Если возбудитель не обнаружен – пациент снимается с учета с выздоровлением. Если на первом этапе диспансерного наблюдения обнаруживается возбудитель, то исключается реинфекция, определяется чувствительность *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам – так называемый второй этап диспансерного наблюдения. Назначаются антибактериальные препараты других фармакологических групп согласно результатам определения чувствительности выделенных изолятов, и проводят лечение, после чего снова контролируют излеченность через 14 дней после лечения культуральным методом или методом NASBA – или через 30 дней методом ПЦР или ПЦР-РВ – так называемые третий этап диспансерного учета [3, 7, 8].

В рамках специально проведенных исследований установлено, что в частные клиники за медицинской помощью обраща-

лись – 55,4 % заболевших, в государственные (ГБУЗ ПК КККВД) – 44,6 % (p>0,05) (рис. 2).

Все заболевшие пациенты, обратившиеся в ГБУЗ ПК КККВД, были официально зарегистрированы и прошли определенные клинико-лабораторные исследования, лечебный контроль и диспансерное наблюдение. В частных клиниках официально зарегистрированы лишь 55,8 % больных гонореей. Соответственно, можно предположить, что 44,2 % пациентов не оказана необходимая медицинская помощь.

Впрочем, и в государственных клиниках контроль эффективности лечения и диспансерного наблюдения за переболевшими носил весьма ограниченный характер. Так, только у 85,0 % пациентов государственных клиник проконтролирована эффективность лечения – первый этап диспансеризации. И лишь 15,0 % реконвалесцентов осуществлено второе и третье диспансерное наблюдение.

В общей сумме 76,5 % пациентов с гонореей остались бесконтрольными со стороны медицинских служб. И, соответственно, в 3/4 очагов не проведен активный поиск источников возбудителя инфекции. Так, в ходе изучения медицинской документации по 666 очагам эпидемиологическая диагностика проведена лишь в 166 (24,9 %), в 500 очагах источник возбудителя инфекции не обнаружен и активно не обследован. При этом из 500 в 340 (68,0 %) очагах остались необследованными по одному половому партнеру, в 125 (25,0 %) очагах – по два-три половых партнера и в 35 (7,0 %) очагах – более трех половых партнеров (рис. 3).

Определенные проблемы имели место и в диагностике гонококковой инфекции. Оказалось, что в 73,8 % случаев для подтверждения диагноза «гонорея» использовали бактериоскопический метод исследования [2, 4, 9]. У каждого четвертого пациента применяли ПЦР и лишь в 0,3 % случаев – бактериологический метод (рис. 4).

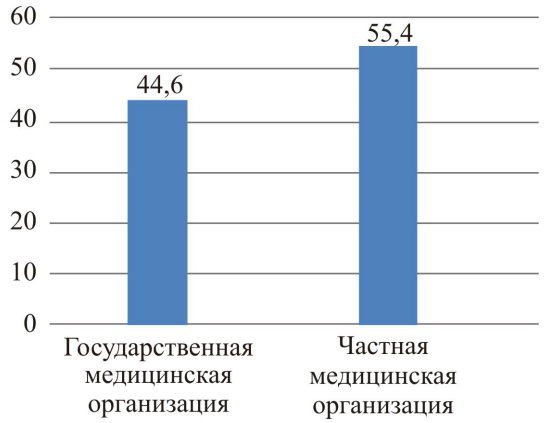


Рис. 2. Распределение заболевших гонококковой инфекцией по месту обращения в медицинские организации Перми различных форм собственности, %

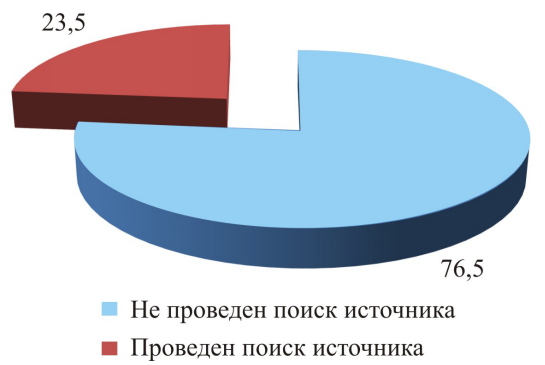


Рис. 3. Доля очагов гонореи, в которых не проведен поиск источника возбудителя и не обследованы контактные лица, %

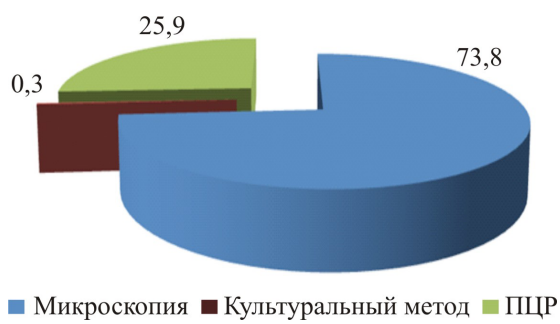


Рис. 4. Распределение пациентов по методам подтверждения диагноза, %

Как показали ранее проведенные исследования, для мужчин более эффективен бактериологический метод [5, 6]. В отношении женщин такой подход, по мнению многих авторов, повышает риск ошибочного подтверждения клинического диагноза, с одной стороны, а с другой – снижает эффективность ранней диагностики и своевременной выявляемости гонококковой инфекции, что может способствовать хронизации инфекционного процесса и развитию различных осложнений, в том числе бесплодия [5].

При изучении медицинской документации установлено, что среди лиц, перенесших гонококковую инфекцию, несвоевременно, неполно и некачественно прошли лечение 84,5 % пациентов против 15,5 %, которые прошли лечение своевременно, полно и качественно. Пациентов, перенесших гонорею и своевременно, полно и качественно прошедших диспансеризацию, – 42,1 %; лиц, перенесших гонорею и несвоевременно, неполно и некачественно прошедших диспансеризацию, – 57,9 %.

Выводы

1. В последние годы в Перми произошла активизация эпидемического процесса при гонококковой инфекции, заболеваемость которой превысила в 2,5 раза общероссийские показатели.

2. Частота обращения пациентов с гонококковой инфекцией в государственные и частные медицинские организации составила 55,4 и 44,6 % соответственно.

3. 75 % больных гонореей медицинская помощь оказывается не в полном объеме, несвоевременно и некачественно. В государственных учреждениях таких пациентов было 15 %, в частных клиниках – 85 %.

Библиографический список

1. *Елькин В.Д. и др.* Анализ многолетней динамики заболеваемости гонореей в Пермском крае. Практическая медицина 2009; 5 (37): 106–108.

2. *Гомберг М.А.* Гонорея: современное состояние вопроса с диагностикой и лечением. Consiliummedicum. Дерматология 2011; 1: 31–33.

3. Ведение больных инфекциями, передаваемыми половым путём, и урогенитальными инфекциями: клинические рекомендации. Рос. о-во дерматовенерологов и косметологов. М.: Дел. экспресс 2012; 112.

4. Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта. Под ред. Д. Морюса и др. СПб.: Н-Л 2012; 288.

5. *Кубанова А.А. и др.* Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии 2011; 5: 54–63.

6. *Рахматулина М.Р.* Гонококковая инфекция: тактика диагностики и терапии согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям. Вестник дерматологии и венерологии 2015; 2: 41–48.

7. Кожные и венерические болезни: учебник. Под ред. О.Ю.Олисовой. 2-е. изд., доп. М.: Практическая медицина 2019; 296.

8. Дерматовенерология: национальное руководство. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 1024.

9. STI Treatment pocket European Guidelines 2019; 7, avaliable at: https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/07/Pocket Guideline2019.pdf

References

1. *Elkin V.D. et al.* Analysis of the long-term dynamics of the incidence of gonorrhea in the

Perm region. *Practical medicine* 2009; 5 (37): 106-108 (in Russian).

2. *Gomberg M.A.* Gonorrhea: the current state of the issue with diagnosis and treatment. *Consiliummedicum. Dermatology* 2011; 1: 31-33 (in Russian).

3. Clinical guidelines "Management of patients with sexually transmitted infections and urogenital infections". Ros. about-in dermatovenereologists and cosmetologists. Moscow: Del. express 2012; 112 (in Russian).

4. Guidelines for laboratory diagnosis of infections of the urogenital tract. Ed. D. Morus I dr. St. Petersburg: N-L, 2012; 288 (in Russian).

5. *Kubanova A.A. et al.* Modern directions and prospects for the development of laboratory diagnostics of sexually transmitted infections. *Bulletin of dermatology and venereology* 2011; 5: 54-63 (in Russian).

6. *Rakhmatulina M.R.* Gonococcal infection: tactics of diagnosis and therapy according to Russian and foreign clinical guidelines. Bulletin of dermatology and venerology 2015; 2: 41-48 (in Russian).

7. Skin and venereal diseases: textbook. Ed. O.Yu. Olisova. 2nd. ed., add. Moscow: Practical medicine, 2019; 296 (in Russian).

8. Dermatovenereology. National leadership. Ed. Yu.K. Skripkina, Yu.S. Butova, O.L. Ivanova. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 1024 (in Russian).

9. STI Treatment pocket European Guidelines 2019; page 7. avaliable at: https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/07/Pocket Guideline2019.pdf

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 07.02.2022
Одобрена: 11.02.2022
Принята к публикации: 14.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Румянцева, М.А. Оценка качества и эффективности медицинской помощи пациентам с гонококковой инфекцией в медицинских организациях / М.А. Румянцева, Н.В. Исаева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 112–118. DOI: 10.17816/pmj391112–118

Please cite this article in English as: Rumyantseva M.A., Isaeva N.V. Evaluation of quality and effectiveness of rendering medical care to patients with gonococcal infection in medical institutions. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 112-118. DOI: 10.17816/pmj391112–118

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.441-002-008.6-06-07-08
DOI: 10.17816/pmj391119–123

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТИРЕОТОКСИКОЗА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

С.Н. Стяжкина[1,3], Е.В. Чернядева[2], В.В. Карманова[1]*, К.И. Сажина[1], В.И. Коробейников[3]
[1]Ижевская государственная медицинская академия,
[2]Отделение эндокринологии № 1 Республиканской клинической больницы, г. Ижевск,
[3]Хирургическое отделение № 1 Республиканской клинической больницы, г. Ижевск, Россия

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THYROTOXICOSIS IN PATIENTS WITH SEVERE COMORBID PATHOLOGY: CLINICAL CASE

S.N. Styazhkina[1,3], E.V. Chernyadeva[2], V.V. Karmanova[1]*, K.I. Sazhina[1], V. I. Korobeinikov[3]
[1]Izhevsk State Medical Academy,
[2]Republican Clinical Hospital, Endocrinology Department №1, Izhevsk,
[3]Republican Clinical Hospital, Surgical Department №1, Izhevsk, Russian Federation

Представлено описание клинического случая из практики: этапы диагностики и успешного лечения тиреотоксикоза у пациента с тяжелой коморбидной патологией.

С целью уточнения состояния щитовидной железы проведены диагностические и лабораторные методы исследования: ультразвуковое исследование (выявлено увеличение тиреоидного объема до 182 см^{2,} изоэхогенный узел в левой доле до 1 см, усиление васкуляризации щитовидной железы), спиральная компьютерная томография (картина диффузно-узлового зоба с частично ретростернальным распо-

© Стяжкина С.Н., Чернядева Е.В., Карманова В.В., Сажина К.И., Коробейников В.И., 2022
тел. +7 917 388 64 71
e-mail: karmanova-nika@mail.ru
[Стяжкина С.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения Удмуртской Республики, заслуженный работник высшей школы РФ; Чернядева Е.В. – врач-эндокринолог, преподаватель-исследователь; Коробейников В.И. – кандидат медицинских наук, врач-хирург высшей квалификационной категории, заслуженный работник здравоохранения Удмуртской Республики; Карманова В.В. (*контактное лицо) – студент; Сажина К.И. – студент].

© Styazhkina S.N., Chernyadeva E.V., Karmanova V.V., Sazhina K.I., Korobeinikov V.I., 2022
tel. +7 917 388 64 71
e-mail: karmanova-nika@mail.ru
[Styazhkina S.N. – MD, PhD, Professor, Honored Worker of Public Health of UR, Honored Worker of Higher School of the Russian Federation; Chernyadeva E.V. – endocrinologist, Lecturer-Researcher; Karmanova V.V. (*contact person) – student; Sazhina K.I. – student; Korobeinikov V. I. – Candidate of Medical Sciences, surgeon of the Highest Qualification Category, Honored Worker of Public Health of UR].

ложением левой доли щитовидной железы.), исследования гормонов, результаты которых выявили тиреотоксикоз. В дальнейшем выполнена тиреоидэктомия. Поэтапно, с техническими трудностями и высокой кровоточивостью тканей удалены обе доли щитовидной железы с перешейком. Пациент был выписан через 10 дней в удовлетворительном состоянии.
Тиреотоксикоз, безусловно, сложная хирургическая патология, при которой требуется правильность оценки диагноза с помощью инструментальных, клинических и лабораторных методов исследования, а также успешного хирургического вмешательства. Во внимание приходится принимать не только нормализацию гормонального статуса пациента, но и возможность рецидива заболевания, противопоказания из-за возраста, физиологического статуса, а также коморбидных патологий.
Ключевые слова. Тиреотоксикоз, токсический зоб, тиреоидэктомия, щитовидная железа.

Objective. To demonstrate the stages of diagnostics and successful treatment of thyrotoxicosis in a patient with severe comorbid pathology.
Materials and methods. A clinical case report of a patient with toxic goiter is presented.
Results. To specify the state of the thyroid gland, diagnostic and laboratory methods were applied: ultrasound examination (thyroid volume increased up to 182 cm^2, isoechogenic nodule in the left lobe – up to 1 cm, thyroid vascularization increased), spiral computed tomography (picture of diffuse nodular goiter with partial retrosternal location of the left thyroid lobe), hormone studies, the results of which revealed thyrotoxicosis. Thyroidectomy was subsequently carried out. Both thyroid lobes with isthmus were removed step-by-step with technical difficulties and high bleeding of tissues. The patient was discharged in 10 days in a satisfactory state.
Conclusions. Thyrotoxicosis is certainly a complex surgical pathology, in which correct assessment of the diagnosis by instrumental, clinical and laboratory methods is required, as well as successful surgical intervention. Not only normalization of hormonal status of a patient has to be taken into account, but also the possibility of disease relapse, contraindications due to age, physiological status, and comorbid abnormalities.
Keywords. Thyrotoxicosis, toxic goiter, thyroidectomy, thyroid gland.

Введение

Тиреотоксикоз – это клинический синдром, характеризующейся токсическим действием на ткани избыточного количества гормонов щитовидной железы, которые встречаются при различных заболеваниях [1]. Избыток этих гормонов влияет на функционирование различных органов и систем. Распространенность заболеваний щитовидной железы в течение последних лет имеет выраженную тенденцию к росту [1, 2]. Этому способствует влияние неблагоприятных факторов внешней среды, таких как ухудшение общей экологической обстановки, увеличение радиоактивного фона, происходящие в некоторых регионах, и другие факторы.

Синдром тиреотоксикоза встречается при следующих заболеваниях:

1) тиреотоксиоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов щитовидной железой: болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб, токсическая аденома, йодиндуцированный тиреотоксикоз, ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза, трофобластический тиреотоксикоз, синдром неадекватной секреции ТТГ;

2) тиреотоксикоз, обусловленный продукцией тиреоидных гормонов вне щитовидной железы: эктопированный зоб, фолликулярный рак щитовидной железы и его функционирующие метастазы;

3) тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов щитовидной железы: медикаментозный гипертиреоз, аутоиммуный тиреоидит, безболевой и послеродовый тиреоидит, подострый тиреоидит Де Кервена, тиреотоксикоз вследствие повышенной чувствительности тканей к тирео-

идным гормонам, тиреотоксикоз вследствие радиационного тиреодита.

Наиболее частыми причинами являются болезнь Грейвса и узловой/многоузловой токсический зоб [3]. Болезнь Грейвса – наиболее распространенная причина тиреотоксикоза в богатых йодом географических районах, где ежегодно регистрируется 20–30 случаев на 100 тыс. человек [1]. Данное заболевание встречается чаще у женщин и имеет популяционную распространенность 1–1,5 %. Примерно у 3 % женщин и 0,5 % мужчин данное заболевание развивается в течение жизни. Причем пик заболеваемости приходится на пациентов в возрасте 30–60 лет. Все большее распространение патологии щитовидной железы наблюдается у пациентов пожилого и старческого возраста. Основное отличие пациентов данной возрастной группы – высокий индекс коморбидности [5]. Выбор лечения – радикального или медикаментозного – при диффузном токсическом зобе нередко представляется сложной задачей. Избыток тиреоидных гормонов разобщает процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, что ведет к снижению энергетических запасов организма в макроэргических связях АТФ, повышенному образованию тепла [1, 4]. Энергетический дефицит восполняется за счет ускорения всех метаболических процессов, что в конечном итоге и определяет клиническую картину тиреотоксикоза. Выраженность синдрома тиреотоксикоза зависит от тяжести и продолжительности заболевания. Изменения касаются практически всех органов и систем [1].

Клинический случай

Представлен клинический случай из практики. Пациент М., 59 лет, поступивший в эндокринологическое отделение Республиканской клинической больницы № 1 г. Ижевска с жалобами на периодическое удушье, боли при глотании. Больным себя считает около 8 лет, когда стал отмечать слабость, быструю утомляемость, одышку, а также постепенное снижение массы тела при сохранном аппетите. Кроме того, больной обнаружил на ощупь образование на шее, деформирующее ее контур. Обратился к врачу. В 2010 г. был выявлен диффузно-узловой токсический зоб II степени.

Сопутствующие заболевания: оперированный аортальный порок сердца, протезирование в 2001 г. по поводу острого инфекционного эндокардита. Ишемическая болезнь. Стабильная стенокардия напряжения, ФК2. Избыток массы тела (ИМТ – 26,18 кг/м^2). Киста левой почки. Метаболический синдром, жировой гепатоз. Хронический гепатит и хронический панкреатит. Артериальная гипертензия.

С 2001 г. принимает варфарин по одной таблетке в день. Показанием является протезированный аортальный клапан.

При осмотре пациента: астеническое телосложение, избыточное питание (рост – 167 см, вес – 73 кг).

Щитовидная железа при пальпации безболезненная, плотная, неоднородной консистенции, подвижная, увеличена до IV степени (по ВОЗ), сдавливает трахею, вследствие этого у пациента наблюдались одышка и затруднение дыхания (рисунок).

ЧСС = 100 уд/мин, АД = 120/70 мм рт. ст.

ЭКГ: умеренная синусовая брадикардия с частотой 59 в мин. Рубцовые изменения миокарда нижней области.

СКТ щитовидной железы: картина диффузно-узлового зоба с частично ретростернальным расположением левой доли щитовидной железы.

По результатам УЗИ щитовидной железы выявлено увеличение тиреоидного объема до 182 см^2, наличие изоэхогенного узла до 1 см в левой доле, а также усиление васкуляризации ткани железы.

Рис. Продольный размер щитовидной железы составил 9×7 см, а поперечный 10×6 см

Результаты и их обсуждение

С целью уточнения функционального состояния щитовидной железы проведено исследование гормонов. Результаты исследования выявили тиреотоксикоз: тиреотропный гормон – 0,0072 мМЕ/мл (0,23–3,40), свободный тироксин – 11,6 пмоль/л (7,86–14,41).

04.09.2021 переведен в хирургическое отделение по поводу тиреоидэктомии. При обследовании результаты общего и биохимического анализов крови не обнаружили отклонений. Гемоглобин до операции – 123 г/л, после операции – 111 г/л.

Из-за невозможности проведения радиойодтерапии (тяжелая коморбидная патология, увеличение тиреоидного объема щитовидной железы до 182 см^2) было решено осуществить крайне опасное оперативное вмешательство. Дата операции 06.10.2021, продолжительность 45 мин. Под интубационным наркозом выполнили воротникообразный разрез в области передней поверхности шеи по Кохеру. Наблюдалась повышенная кровоточивость тканей. Левая доля щитовидной железы 10×12 см, перешеек 8×8 см, правая доля 12×14×15 см. Поэтапно с техническими трудностями и высокой кровоточивостью тканей удалены обе доли щитовидной железы с перешейком. Наложен гемостатический тахокомб, дренирование резиновыми полосками. Послойное ушивание операционной раны. Кровопотеря составила 1000 мл. По классификации анестезиологического риска операция оценена на 4 балла. Через 10 дней пациент выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендован прием L-тироксина в дозировке 100 мг. Качество жизни хорошее, получает лечение у кардиолога, терапевта.

Пациенту проведено исследование крови на свертываемость (таблица).

Выводы

Данный клинический случай подтверждает суждение, что тиреотоксикоз относится к сложной хирургической патологии. У больных с таким диагнозом требуется тщательный сбор анамнеза, проведение клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе успешного хирургического вмешательства. В последнее время наблюдается большее распространение патологии щитовидной железы

Исследование показателей свертываемости крови у пациента с 21.09 по 9.10.2021

Дата	21.09.2021	29.09.2021	30.10.2021	01.10.2021	2.10.2021	3.10.2021	9.10.2021
Протромбиновое время, с	29,100	34,3	25,1	18,700	14,9	16,8	14,2
МНО*, ед.	2,080	2,87	2,11	–	–	1,370	1,21
Фибриноген, г/л	5,380	3,89	4,15	4,870	5,810	5,200	–

Примечание: * МНО – международное нормализованное отношение, одно из исследований на протромбин.

у пациентов пожилого и старческого возраста. Основным отличием пациентов данной возрастной группы является высокий индекс коморбидности. Подобные операции должны выполняться квалифицированными специалистами с большим опытом работы в медицинской практике.

Библиографический список

1. *Хамнуева Л.Ю., Андреева Л.С., Хантакова Е.А.* Синдром тиреотоксикоза: этиология, патогенез, диагностика, лечение: учебное пособие. Иркутск: ИГМУ 2018; 52.

2. *Петунина Н.А., Трухина Л.В.* Болезни щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 74–106.

3. *Стяжкина С.Н., Леднева А.В., Порываева Е.Л., Братчикова К.А., Вершинина Н.С.* Влияние экологических факторов на структуру заболеваний щитовидной железы в Удмуртии. Научный альманах 2015; 11 (4): 149–154.

4. *Styazhkina S.N., Ledneva A.V., Poryvaeva E.L.* Assessing Quality of Life in Patients with Graves' Disease Following Thyroidectomy. Creative surgery and oncology 2019; 9 (1): 26–30.

5. *Стяжкина С.Н., Порываева Е.Л., Гребнева М.А., Крылова Л.Р., Панкратова И.А.* Психоэмоциональное состояние пациентов с заболеваниями щитовидной железы в ближайшем и отдаленном периодах. С овременные проблемы науки и образования. М. 2015.

References

1. *Khamnueva L.Y., Andreeva L.S., Khantakova E.A.* Thyrotoxicosis syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment: textbook. Irkutsk: IGMU 2018; 52 (in Russian).

2. *Petunina H.A., Trukhina L.V.* Diseases of the thyroid gland. Moscow: GEOTAR-Media 2011; 74-106 (in Russian).

3. *Stjazhkina S.N., Ledneva A.V., Poryvaeva E.L., Bratchikova K.A., Vershinina N.S.* Vlijanie jekologicheskih faktorov na strukturu zabolevanij shhitovidnoj zhelezy v Udmurtii. *Nauchnyj al'manah* 2015; 11 (4): 149-154 (in Russian).

4. *Styazhkina S.N., Ledneva A.V., Poryvaeva E.L.* Assessing Quality of Life in Patients with Graves' Disease Following Thyroidectomy. Creative surgery and oncology 2019; 9 (1): 26-30.

5. *Stjazhkina S.N., Poryvaeva E.L., Grebneva M.A., Krylova L.R., Pankratova I.A.* Psihojemocional'noe sostojanie pacientov s zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy v blizhajshem i otdalennom periodah. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. Moscow 2015 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 10.10.2021
Одобрена: 13.01.2022
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Особенности диагностики и лечения тиреотоксикоза у пациента с тяжелой коморбидной патологией: клинический случай / С.Н. Стяжкина, Е.В. Чернядева, В.В. Карманова, К.И. Сажина, В.И. Коробейников // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 119–123. DOI: 10.17816/pmj391119–123

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Chernyadeva E.V., Karmanova V.V., Sazhina K.I., Korobeinikov V.I. Features of diagnostics and treatment of thyrotoxicosis in patients with severe comorbid pathology: clinical case. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 119-123. DOI: 10.17816/pmj391119–123

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-092.19
DOI: 10.17816/pmj391124–132

МОДИФИКАЦИЯ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ

А.Ю. Максимова, И.Е. Валамина, Л.Г. Полушина, С.В. Цвиренко, В.В. Базарный*
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

MODIFICATION OF LIVER REPARATIVE REGENERATION IN LABORATORY ANIMALS AFTER PARTIAL HEPATECTOMY

A.Yu. Maksimova, I.E. Valamina, L.G. Polushina, S.V. Tsvirenko, V.V. Bazarnyi*
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Цель. Изучение влияния цитофлавина на адаптивный рост печени после частичной гепатэктомии.
Материалы и методы. Экспериментальное исследование было проведено на 60 самцах белых мышей в возрасте 7–8 месяцев и массой 24–31 г. Все животные были разделены на три группы: 1-я – интактные мыши; 2-я – контрольные мыши, оперированные, вместо препарата получали физиологический раствор NaCl; 3-я – основная группа животных, которым была выполнена частичная гепатэктомия, после чего

© Максимова А.Ю., Валамина И.Е., Полушина Л.Г., Цвиренко С.В., Базарный В.В., 2022
тел. +7 912 288 85 90
e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru
[Максимова А.Ю. – младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; Валамина И.Е. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины; Полушина Л.Г. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории; Цвиренко С.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики и бактериологии; Базарный В.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории].

© Maksimova A.Yu., Valamina I.E., Polushina L.G., Tsvirenko S.V., Bazarnyi V.V., 2022
tel.: +7 912 288 85 90
e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru
[Maksimova A.Yu. – junior researcher, Central Scientific Research Laboratory; Valamina I.E. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine; Polushina L.G. – Candidate of Medical Sciences, senior researcher, Central Scientific Research Laboratory; Tsvirenko S.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Bacteriology; Bazarnyi V.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, head researcher, Central Scientific Research Laboratory].

они получали препарат цитофлавин. Частичную гепатэктомию выполняли по методике C. Mitchell, H. Willenbring (2008). Препарат цитофлавин (Россия) вводили внутрибрюшинно в дозе 0,014 мл на 10 г массы тела в течение семи суток ежедневно. Проводили морфологическое и морфометрическое исследование гепатобиоптатов. Статистический анализ осуществлялся методами непараметрической статистики.
Результаты. Выявлено, что через трое суток после частичной гепатэктомии в печени животных основной группы в 25 раз уменьшалось количество дистрофически измененных гепатоцитов, увеличивался митотический индекс на фоне сохраненного радиарно-балочного строения. Отмечалось увеличение размера цитоплазмы и ядра в 1,5 раза относительно интактной группы ($p < 0,05$), что связано с адаптивной гипертрофией. При этом на 3-и сутки в контрольной группе количество дистрофически измененных клеток было в несколько раз больше относительно интактных животных и сопровождалось увеличением цитоплазмы гепатоцитов в результате вакуольной дистрофии после частичной гепатэктомии.
Выводы. Использование цитофлавина приводит к повышению митотической активности частично резецированной печени, при этом уровень двуядерных клеток снижается. Уменьшаются и проявления дистрофии гепатоцитов. Сопоставление в динамике морфометрических показателей гепатоцитов у животных контрольной группы и получавших цитофлавин после частичной гепатэктомии позволяет считать, что изучаемый препарат стимулирует восстановительные процессы в печени при индуцированной регенерации.
Ключевые слова. Частичная гепатэктомия, регенерация печени, цитофлавин.

Objective. To investigate the effect of cytoflavin on the adaptive liver growth after partial hepatectomy (PH).
Materials and methods. An experimental study was conducted on 60 male white mice aged 7–8 months, weighing 24–31 g. All animals were divided into three groups: group 1 – intact mice; group 2 – operated control mice, who received saline NaCl instead of the drug; group 3 – the main group of animals, who underwent partial hepatectomy, after which they received cytoflavin. Partial hepatectomy was performed by Claudia Mitchell and Holger Willenbring technique (2008). The preparation cytoflavin (Russia) was injected intraperitoneally at a dose of 0.014 ml /10 g of body weight for 7 days once daily. Morphological and morphometric studies of hepatobiopsy specimens were conducted. Statistical analysis was carried out using the methods of nonparametric statistics.
Results. It was found that 3 days after PH, in the liver of animals of the main group, the number of dystrophically altered hepatocytes decreased by 25 times, the mitotic index increased against the background of the preserved radial-beam structure. There was an increase in the size of the cytoplasm and nucleus by 1.5 times relative to the intact group ($p < 0.05$), that is associated with adaptive hypertrophy. At the same time, on the 3rd day, in the control group the number of dystrophically altered cells was several times higher than in the intact animals and was accompanied by an increase in the cytoplasm of hepatocytes as a result of vacuolar degeneration after PH.
Conclusions: The use of cytoflavin leads to an increase in the mitotic activity of the partially resected liver, while the level of binuclear cells decreases. The manifestations of hepatocyte dystrophy also decrease. Comparison of the dynamics of the morphometric parameters of hepatocytes in animals of the control group and those who received cytoflavin after PH suggests that the studied drug stimulates the recovery processes in the liver during induced regeneration.
Keywords. Partial hepatectomy, liver regeneration, cytoflavin.

Введение

Стимуляция восстановительных процессов в печени после повреждения по-прежнему остается актуальной и трудно решаемой задачей современной гепатологии [1–3]. Ранее коллективом кафедры патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета были изучены морфофункциональные аспекты регенерации печени после частичной гепатэктомии (ЧГ). В частности, было установлено, что адаптивный рост печени после ЧГ, осуществляемый только за счет имеющихся ресурсов в системе, имеет две пролиферативные волны, которые заканчиваются к первым 72 ч

после операции. Однако иногда метаболического потенциала бывает недостаточно для (спонтанной) адаптации и полного восстановления структуры, функций органа по причине обширного и/или длительного повреждения печени [4–6]. В связи с этим большую популярность набирают исследования, связанные с поиском способов коррекции, стимуляции адаптивного роста печени после повреждения на модели регенерирующей печени с использованием различных фармакологических препаратов [7]. Ранее такие препараты были объединены в группу гепатопротекторных средств, призванных повышать устойчивость печени к патологическим воздействиям. Более точное описание предложил академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин: «Гепатопротекторы – это фармакотерапевтическая группа разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов» [8]. Из-за разнообразия данной группы, которое обусловлено отсутствием однонаправленного механизма действия, общего сырья и/или активного компонента, не существует единой классификации. По типу сырья и/или активного компонента гепатопротекторы были подразделены: на препараты растительного происхождения, животного происхождения, содержащие эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты или их производные, витамины-антиоксиданты и витаминоподобные соединения, препараты разных групп. Наиболее часто используемой является классификация, основанная на механизме действия на печень: антиоксиданты, средства, осуществляющие репарацию мембран гепатоцитов, и стимуляторы регенерации паренхимы печени [9].

При выборе препарата для стимуляции регенерации печени полагали, что он должен обеспечить оптимизацию пластических и энергетических процессов, кровоснабжение органа. Одним из средств с известными антигипоксантными и антиоксидантными свойствами является янтарная кислота. Поэтому гепатопротекторные свойства сукцината в последние годы активно изучаются [10, 11]. Известным отечественным препаратом, содержащим янтарную кислоту, является цитофлавин. В его состав также входят инозин, никотинамид и рибофлавин, участвующие в цикле трикарбоновых кислот, что может обеспечить применение препарата как средства метаболической терапии в условиях индуцированной регенерации органа.

Цель исследования – оценка влияния цитофлавина на адаптивный рост печени после частичной гепатэктомии.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование было проведено на 60 самцах белых мышей в возрасте 7–8 месяцев и массой 24–31 г. Выполнение исследований было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 4 от 19.04.2019. Все животные с помощью метода рандомизации были разделены на три группы наблюдения: 1-я – интактные мыши ($n = 20$); 2-я – контрольные мыши, оперированные, вместо препарата получали физиологический раствор NaCl ($n = 20$); 3-я – основная группа животных, которым была выполнена частичная гепатэктомия, после чего они получали препарат цитофлавин ($n = 20$).

Частичную гепатэктомию выполняли по методике Claudia Mitchell и Holger Willenbring (2014) [12]. Препарат цитофлавин (Россия) вводили внутрибрюшинно в дозе 0,014 мл на 10 г массы тела в течение 7 сут ежедневно однократно. Первое введение производили в конце операции до

послойного ушивания брюшины. При выборе режима дозирования руководствовались общепринятыми экспериментальными подходами, изложенными в литературе [13]. Животных выводили из опыта путем передозировки эфирным наркозом на 3-и и 7-е сут.

Для оценки восстановительных процессов в печени проводили морфологическое исследование гепатобиоптатов, полученных на 3-и и 7-е сут. Биоптаты печени 4×4×5 мм и фиксировали 10%-ным раствором формалина в течение 24 ч. Обработка материала и приготовление парафиновых блоков осуществлялись на гистопроцессоре MICROM EC 350-2 (Thermo Fisher Scientific, USA) по методике, рекомендованной производителем.

Приготовление срезов осуществлялось путем резки блока при помощи специального устройства ротационного микротома LEICA RM 2245 (Leica Biosystems Nussloch GmbH, Germany), который позволил получить серийные срезы толщиной 4 мкм, пригодные для окрашивания и микроскопии. Окрашивание срезов происходило в два этапа: предварительная обработка и собственно окраска. На первом этапе проводили депарафинирование срезов, помещенных на предметное стекло, с помощью ксилола и спирта, далее следовала промывка проточной водой. После срезы окрашивали гематоксилином и эозином, просветляли, заключая в прозрачную среду, накрывали покровным стеклом и высушивали в термостате 48 ч. Далее готовые гистологические микропрепараты изучали при увеличении 100, 200 и 400 раз. Для морфометрического исследования использовали компьютерную программу анализа изображений (Phenix Phmias 3.0). При морфометрии оценивали следующие показатели: митотический индекс (‰) (МИ), количество двуядерных клеток на 1000 гепатоцитов (‰), количество дистрофически измененных клеток на 1000 гепатоцитов (‰), площадь ядра (мкм^2), площадь цитоплазмы (мкм^2) и ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯИЦ).

Установлено, что выборки не подчиняются закону нормального распределения, поэтому для статистического анализа использовали непараметрические критерии: медиана (*Me*) и 25-й, 75-й квартили (*Q*1; *Q*3). Для выявления различий количественных признаков на двух независимых выборках использовали непараметрический двусторонний критерий Манна – Уитни. Для выявления различий в двух зависимых выборках применяли критерий Уилкоксона. Обработку результатов проводили с использованием компьютерной статистической программы Statistica, версия 10.0 (Dell (StatSoft), USA).

Результаты и их обсуждение

Морфология регенерации печени после ЧГ ранее уже была описана другими авторами [2–5], и полученные нами данные им не противоречили. Гистологическое исследование срезов ткани печени животных интактной группы позволило выявить следующее: выраженное балочно-радиальное строение долек печени, гепатоциты полигональной формы, с эозинофильной цитоплазмой, ядра округлые, средних размеров, хроматин нежно-зернистый. Портальные тракты не расширены, встречались единичные лимфоциты. Кроме того, в некоторых портальных трактах обнаруживались небольшие группы скопления эозинофилов (рисунок, *а*). В то же время в контрольной группе (оперированных и нелеченых животных) на 3-и сутки после ЧГ в ткани печени отмечались выраженные дисциркуляторные нарушения. В частности, в портальных трактах был резко увеличен просвет печеночной вены, в центральной вене также обнаруживалось расширение просветов и полнокровие. Кроме того, отмечалось расширение синусоидов, в них

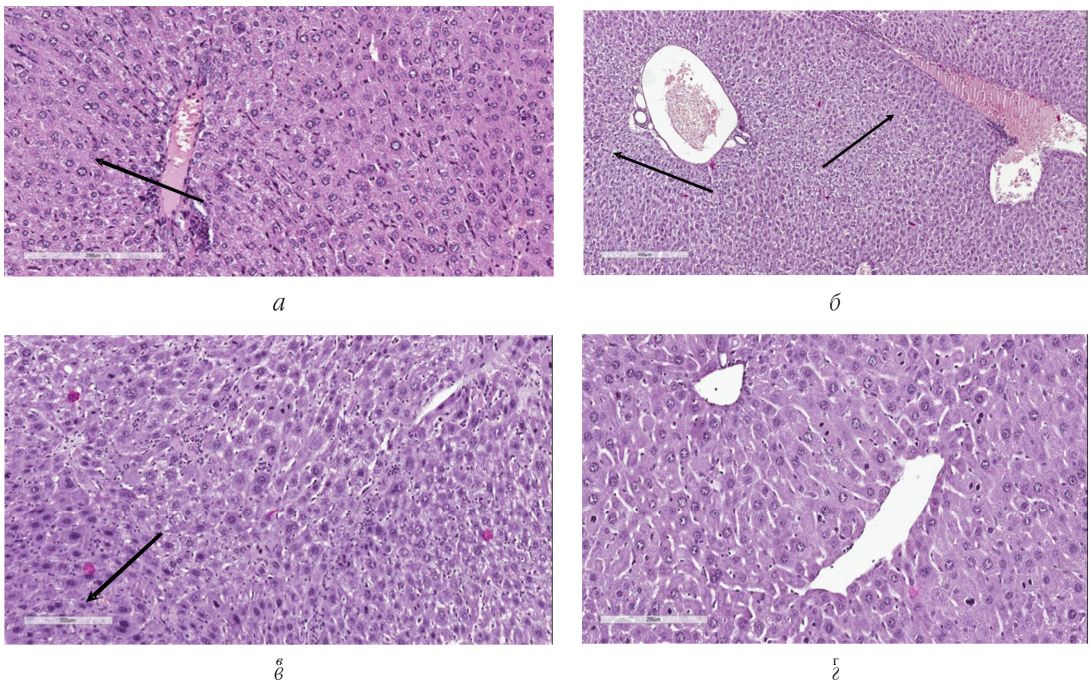


Рис. Печень: а – интактная группа. Балочное строение сохранено, гепатоциты полигональной формы. Печеночная вена в портальном тракте (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200; б – частичная гепатэктомия – 3-и сут. Резкое полнокровие печеночной вены в портальном тракте и центральной вене (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×400; в – частичная гепатэктомия – 7-е сут. Гепатоциты с крупными гиперхромными ядрами, встречаются фигуры митозов (стрелка). В синусоидах мононуклеарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.×200; г – частичная гепатэктомия и цитофлавин – 3-и сут. Просветы сосудов расширены, без выраженного полнокровия. Балочно-радиарное строение сохранено. Окраска гематоксилином и эозином. Ув ×200

встречались единичные лимфоциты (рисунок, *б*). Имела место дискомплексация печеночных балок. Во всех отделах печеночных долек гепатоциты были в состоянии вакуольной дистрофии, встречались очаговые некрозы.

Морфологическое исследование печени на 7-е сут после ЧГ показало, что в синусоидах в большом количестве определялись мононуклеары и в небольшом количестве присутствовали сегментоядерные нейтрофилы. Гепатоциты были часто увеличены в размерах, с крупными гиперхромными ядрами, определялись фигуры митозов, двуядерные гепатоциты (рисунок, *в*). Вместе с тем при гистологическом исследовании ткани печени животных основной группы была отмечена большая сохранность архитектоники органа. На 3-и сут сохранялось балочно-радиарное строение, при этом просветы сосудов были расширены, без выраженного полнокровия. Дистрофические изменения обнаружены только в гепатоцитах центральных зон. В большом количестве определялись митозы (рисунок, *г*). К 7-м сут дистрофических изменений практически нет, морфологическое состояние печени близко к таковой в контрольной группе.

Для объективной оценки адаптивного роста использовали количественные показа-

тели: МИ, количество двуядерных и дистрофически измененных клеток на 1000 гепатоцитов на 3-и и 7-е сут, площадь ядра, цитоплазмы и ядерно-цитоплазматическое соотношение (ядерно-цитоплазматический индекс – ЯЦИ) (таблица).

В контрольной группе животных, не получавших препарат, была выявлена тенденция к увеличению митотической активности на 3-и сут, которая сохранялась до 7-го дня. Вместе с тем наблюдалось достоверное уменьшение двуядерных клеток в 2,7 раза относительно такового у интактных животных. Количество дистрофически измененных клеток составило 77 %, что в разы больше, чем в группе неоперированных и нелеченых животных. При этом площадь цитоплазмы гепатоцитов была в 1,5 раза больше относительно интактной группы. Изменение размера, вероятно, обусловлено адаптивной реакцией клеток, а именно дистрофическими изменениями (гидропическая-вакуольная дистрофия), которые возникают в результате прогрессирующего энергодефицита после ЧГ. Однако более корректной характеристикой изменения размеров клетки является ЯЦИ, который был в три раза меньше относительно соответствующих данных животных интактной группы. К 7-м сут в контрольной группе наблюдали тенденцию к повышению количества двуядерных гепатоцитов, сопровождавшуюся снижением дистрофически измененных клеток в 15,4 раза относительно 3-х сут.

Морфометрические показатели печени лабораторных животных контрольной и основной групп после частичной гепатэктомии на 3-и и 7-е сут

Показатель	Интактная группа	Контрольная группа		Основная группа	
		ЧГ, 3-и сут	ЧГ, 7-е сут	ЧГ+Ц, 3-и сут	ЧГ+Ц, 7-е сут
Митотический индекс, ‰	0,01 (0; 0,1)	0,15 (0; 0,16); $p_1 = 0,12$	0,13 (0; 0,14); $p_3 = 0,21$	2,92* (0; 5,0); $p_2 = 0,01$	0,21 (0; 1,0); $p_4 = 0,34$
Двуядерные клетки на 1000 гепатоцитов, ‰	15,0 (11,7; 16,2)	5,5 (4,0; 12,0); $p_1 = 0,01$	10,0 (7,7; 10,5); $p_3 = 0,1$	11,0 (7,7; 12,5); $p_2 = 0,01$	5,0 (3,7; 7,0); $p_4 = 0,02$
Дистрофически измененные клетки на 1000 гепатоцитов, ‰	0,2 (0; 0,4)	77,0 (65,0; 91,3); $p_1 = 0,02$	5,0 (0,3; 6,2); $p_3 = 0,06$	3,0* (1,3; 3,2); $p_2 = 0,13$	2,0 (0,5; 5,9); $p_4 = 0,13$
Площадь цитоплазмы гепатоцита, мкм^2	8,2 (8,1; 9,8)	13,6 (12,2; 16,1); $p_1 = 0,01$	12,8 (10,5; 17,8); $p_3 = 0,01$	12,5 (9,8; 15,9); $p_2 = 0,01$	11,9 (7,8; 16,9); $p_4 = 0,01$
Площадь ядра гепатоцита, мкм^2	7,3 (6,6; 8,2)	6,7 (6,2; 7,5); $p_1 = 0,3$	9,0 (8,2; 10,3); $p_3 = 0,01$	11,2* (9,8; 11,8); $p_2 = 0,01$	10,9** (9,6; 11,3); $p_4 = 0,01$
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,9 (0,6; 1,1)	0,3 (0,2; 0,3); $p_1 = 0,01$	1,2 (0,8; 1,5); $p_3 = 0,07$	0,8 * (0,6; 1,2); $p_2 = 0,06$	0,9 (0,5; 1,3); $p_4 = 0,2$

Примечание:

p_1 – достоверность различий между интактной и контрольной группами на 3-и сут;

p_2 – достоверность различий между интактной и основной группами на 3-и сут;

p_3 – достоверность различий между интактной и контрольной группами на 7-е сут;

p_4 – достоверность различий между интактной и основной группами на 7-е сут;

* достоверность различий между контрольной и основной группами на 3-и сут;

** достоверность различий между контрольной и основной группами на 7-е сут.

В основной группе животных (ЧГ + цитофлавин) при анализе морфометрической характеристики было установлено, что активация процессов восстановления ткани печени отмечается уже на 3-и сут после операции. Достоверные различия между контрольной и основной группами были выявлены по показателям: митотический индекс, дистрофически измененные клетки, ЯЦИ. Значение МИ было больше у мышей, получавших цитофлавин после операции, по сравнению с показателями мышей после ЧГ и данных интактной группы ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации клеточного деления. Количество дистрофически измененных гепатоцитов было меньше в 25 раз относительно данных контрольной группы. Установлено увеличение размера цитоплазмы и ядра в 1,5 раза относительно соответствующих данных интактной группы, что связано с адаптивной гипертрофией. Вместе с тем ЯЦИ был близок к значению неоперированных и нелеченых животных и в 2,6 раза превышал ЯЦИ контрольной группы. На 7-е сут в основной группе прослеживалась положительная динамика к уменьшению количества двуядерных клеток в три раза и к снижению митотической активности относительно данных интактной группы.

Обсуждая полученные результаты, установлено, что при применении цитофлавина уже на 3-и сут наблюдается восстановление ткани печени в ответ на повреждение. Данная картина обусловлена как активной клеточной регенерацией, которая подтверждается значительным увеличением МИ, по сравнению с показателями группы ЧГ, так и гипертрофией клеток, которая находит свое отражение в высоких значениях площади цитоплазмы и ядра на фоне сохранности архитектоники органа. Активная клеточная регенерация, скорее всего, обусловлена как прямым действием сукцината на стимуляцию пролиферации самих гепатоцитов, так и звездчатых клеток, относящихся к их потенциальным предшественникам и продуцирующих целый комплекс ростовых факторов [10, 11].

Выводы

1. Цитофлавин оптимизирует течение восстановительных процессов в печени в условиях индуцированной регенерации за счет гипертрофии и клеточного деления.

2. Вероятным механизмом этого является активация пролиферативной активности гепатоцитов и их энергетического обмена.

Библиографический список

1. *Forbes S.J., Newsome P.N.* Liver regeneration – mechanisms and models to clinical application. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13 (8): 473–485.

2. *Gilgenkrantz H., Collin de l'Hortet A.* Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. Am J Pathol 2018; 188 (6): 1316–1327.

3. *Michalopoulos G.K., Bhushan B.* Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021; 18 (1): 40–55.

4. *Базарный В.В., Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Юсупова В.Ч., Петрунина Е.М.* К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени. Вестник Уральской медицинской академической науки 2019; 16 (3): 357–364.

5. *Маклакова И.Ю., Цвиренко С.В., Базарный В.В., Гребнев Д.Ю.* Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звездчатых клеток печени на морфофункциональное состояние печени после введения CCl4. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2021; 65 (3): 48–55.

6. *Блинкова Н.Б., Сазонов С.В., Леонтьев С.Л.* Полиплоидия гепатоцитов в регенерации печени при хроническом гепатите у

пациентов из разных возрастных групп. Екатеринбург 2017; 115.

7. *De la Riva G.A., López Mendoza F.J., Agüero-Chapin G.* Known Hepatoprotectors Act as Antioxidants and Immune Stimulators in Stressed Mice: Perspectives in Animal Health Care. Curr Pharm Des 2018; 24 (40): 4825–4837.

8. *Ивашкин В.Т.* Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. М.: Литерра 2003; 552.

9. *Оковитый С.В.* Комбинированное применение гепатопротекторов. Лечащий врач 2020; 8: 38–43.

10. *Cheng K.K., Wang G.Y., Zeng J., Zhang J.A.* Improved succinate production by metabolic engineering. Biomed Res Int 2013; 2013: 538790.

11. *Cho E.H.* Succinate as a Regulator of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 21 (9): 455.

12. *Mitchell C., Willenbring H.* A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice. Nat Protoc 2008; 3 (7): 1167–1170.

13. *Баженова Е.Д., Соколова Д.Л., Теплый Д.Л.* Влияние цитофлавина на процессы апоптоза нейронов коры головного мозга у мышей на модели физиологического и патологического старения. Архив патологии 2019; 81 (4): 59–65.

References

1. *Forbes S.J., Newsome P.N.* Liver regeneration – mechanisms and models to clinical application. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13 (8): 473-485.

2. *Gilgenkrantz H., Collin de l'Hortet A.* Understanding Liver Regeneration: From Mechanisms to Regenerative Medicine. *Am J Pathol* 2018; 188 (6): 1316-1327.

3. *Michalopoulos G.K., Bhushan B.* Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18 (1): 40-55.

4. *Bazarnyi V.V., Maklakova I.Y., Grebnev D.Y., Uzsupova V.C., Petrunina E.M.* On the issue of cellular regulation of liver regeneration. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki 2019; 16 (3): 357-364 (in Russian)

5. *Maklakova I.Y., Cvirenko S.V., Bazarnyi V.V., Grebnev D.Y.* Effect of combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells and hepatic stellate cells on the morphofunctional state of the liver after administration of CCL4. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* 2021; 65 (3): 48-55 (in Russian)

6. *Blinkova N.B., Sazonov S.V., Leont'ev S.L.* Poliploidiya gepatocitov v regeneracii pecheni pri hronicheskom gepatite u pacientov iz raznyh vozrastnyh grupp. Ekaterinburg 2017; 115 (in Russian).

7. *De la Riva G.A., López Mendoza F.J., Agüero-Chapin G.* Known Hepatoprotectors Act as Antioxidants and Immune Stimulators in Stressed Mice: Perspectives in Animal Health Care. *Curr Pharm Des* 2018; 24 (40): 4825-4837.

8. *Ivashkin V.T.* Racional'naya farmakoterapiya zabolevanij organov pishchevareniya: rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej. Moscow: Literra 2003; 552 (in Russian).

9. *Okovityj S.V.* Kombinirovannoe primenenie gepatoprotektorov. *Lechashchij vrach* 2020; 8: 38-43 (in Russian).

10. *Cheng K.K., Wang G.Y., Zeng J., Zhang J.A.* Improved succinate production by metabolic engineering. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 538790.

11. *Cho E.H.* Succinate as a Regulator of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 21 (9): 455.

12. *Mitchell C., Willenbring H.* A reproducible and well-tolerated method for 2/3 partial hepatectomy in mice. *Nat Protoc* 2008; 3 (7): 1167-1170.

13. *Bazhenova E.D., Sokolova D.L., Teplyj D.L.* Vliyanie citoflavina na processy apoptoza nejronov kory golovnogo mozga u myshej na modeli fiziologicheskogo i patologicheskogo stareniya. *Arhiv patologii* 2019; 81 (4): 59-65 (in Russian).

Финансирование. Исследование осуществлено в рамках государственного задания на НИР «Разработка технологии использования сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звездчатых клеток печени для активации регенерации печени в условиях ее повреждения».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.10.2021
Одобрена: 28.12.2021
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Модификация репаративной регенерации печени лабораторных животных после частичной гепатэктомии / А.Ю. Максимова, И.Е. Валамина, Л.Г. Полушина, С.В. Цвиренко, В.В. Базарный // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 124–132. DOI: 10.17816/pmj391124–132

Please cite this article in English as: Maksimova A.Yu., Valamina I.E., Polushina L.G., Tsvirenko S.V., Bazarnyi V.V. Modification of liver reparative regeneration in laboratory animals after partial hepatectomy. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 124-132. DOI: 10.17816/pmj391124–132

ЮБИЛЕИ

УДК 378.661 (470.51-25: 378.124 (09): 617.5 (053.2)
DOI: 10.17816/pmj391133–136

ПРОФЕССОРУ НИКОЛАЮ СЕРГЕЕВИЧУ СТРЕЛКОВУ – 70 ЛЕТ

З.В. Шубина
Ижевская государственная медицинская академия, Россия

PROFESSOR NIKOLAI SERGEEVICH STRELKOV: THE 70TH ANNIVERSARY OF BIRTH

Z.V. Shubina
Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Статья посвящена 70-летию Николая Сергеевича Стрелкова – российского ученого, заслуженного врача Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, детского хирурга, лауреата Государственной премии Удмуртской Республики
Ключевые слова. Врач, хирург, академик, профессор, ректор.

The article is dedicated to the 70th anniversary of the birth of Strelkov Nikolay Sergeevich - Russian scientist, Honored Doctor of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, professor, pediatric surgeon, State Prize Laureate of the Udmurt Republic.
Keywords. Doctor, surgeon, academician, professor, rector.

Родился Николай Сергеевич в деревне Карачум. Позднее семья переехала в село Зура Игринского района Удмуртской АССР, здесь прошли детство и школьные годы будущего ученого. Мама, Клавдия Ильинична, работала акушеркой, отец, Сергей Степанович, трудился в потребкооперации. Кроме Николая Сергеевича, у родителей было две младших дочери.

В школе Николай учился хорошо, занимался спортом. Вспоминая об отце, Николай Сергеевич отмечает его трудолюбие. Он отличался большой добротой, которая передалась и сыну. Мать была всё время на работе, детям внимания ее доставалось мало. Но их воспитывал мамин пример трудолюбия и самоотверженности. Будучи уже студентом вуза, практи-

© Шубина З.В., 2022
тел. +7 912 467 09 58
e-mail: zina.shubina.2019@mail.ru
[Шубина З.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии].

© Shubina Z.V., 2022
tel. +7 912 467 09 58
e-mail: zina.shubina.2019@mail.ru
[Shubina Z.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology].

чески каждую субботу ездил домой и проходил 30 километров пешком от станции, чтобы повидать маму, а на другое утро возвращался обратно [1]. Пример Клавдии Ильиничны сыграл немаловажную роль в выборе профессии.

В 1968 г. после окончания десятилетки Николай Сергеевич поступил в Ижевский государственный медицинский институт на лечебный факультет, который окончил в 1974 г. по специальности «врач-лечебник».

Учился Николай Стрелков отлично, успешно совмещал учебу с работой, приобретая практический опыт на кафедре факультетской хирургии мединститута. Однокурсники – ныне заслуженные и именитые врачи и профессора – вспоминают, что Стрелков проявлял участие ко всем, кто в нем нуждался. И на протяжении всей своей профессиональной деятельности он продолжает помогать своим однокурсникам, поддерживая их детей и даже внуков.

После прохождения интернатуры по детской хирургии в течение двух лет (1974–1975 гг.) Николай Сергеевич работал врачом-хирургом в Республиканской клинической больнице тогда еще УАССР, затем до 1989 г. являлся ассистентом кафедры детской хирургии ИГМИ. В эти годы сформировался круг его научных интересов, определивший дальнейшую профессиональную деятельность.

Сфера его интересов касалась нескольких направлений, но прежде всего – хирургии детского возраста. В 1988 г. Николай Стрелков защитил кандидатскую диссертацию по проблемам гематогенного остеомиелита у детей. В 1989 г. Николай Стрелков становится доцентом кафедры детской хирургии ИГМИ. В 1985 г. назначен заместителем декана, в 1990 г. – деканом педиатрического факультета, а в 1991 г. – проректором по учебной работе ИГМИ.

Наконец, в 1993 г. он избран ректором Ижевской государственной медицинской академии, которой руководил на протяжении 25 лет, до 2018 г.

Ижевский медицинский институт являлся крупным учебным и научным центром, несколько десятилетий вуз занимал ведущие позиции в рейтинге учреждений высшего профессионального образования не только в Удмуртии, но и в России. Именно это обстоятельство обеспечило вузу новый статус – академии. В 1995 г, в период ректорства Николая Стрелкова, Ижевский государственный медицинский институт был переименован в Ижевскую государственную медицинскую академию [2].

Возглавляя теперь уже академию, Николай Сергеевич большое внимание уделял укреплению материальной базы вуза, совершенствованию учебно-методической и научной работы. При его непосредственном участии были открыты факультеты довузовской подготовки, повышения квалификации врачей, высшего сестринского образования, два диссертационных совета по шести специальностям, ряд новых кафедр. Так, в 1998 г. образована кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики, в 2013 г. – кафедра педагогики, психологии и психосоматической медицины. При участии Николая Стрелкова ведущие медицинские организации города Ижевска получили статус клинических баз ИГМА, что повысило качество медицинской помощи населению.

В период работы Николая Сергеевича были подписаны договоры сотрудничества с медицинскими университетами Будапешта, Печи, Кёльна, Осло, Дамаска и Самаркандским государственным медицинским институтом, Лондонской школой гигиены и тропической медицины.

В 2010 г. в академии был создан центр информационных технологий, внедрены многие организационные и компьютерные образовательные программы. В период руководства Николая Сергеевича построены спортивно-оздоровительный и учебно-лабораторный корпуса, начал работу Центр практических умений. Сейчас это современный мультипрофильный аккредитационно-симуляционный центр, реализующий инновационные формы обучения.

В 1999 г. Николай Сергеевич успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Патогенетические методы диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей». Изучение клинико-анатомических и патофизиологических аспектов ранних стадий острого гематогенного остеомиелита у детей позволило разработать эффективные методы ранней диагностики и лечения данного заболевания.

В 2002 г. Николай Сергеевич возглавил кафедру хирургических болезней детского возраста медицинской академии, сменив на этой должности своего учителя, профессора Вениамина Александровича Бушмелева.

Николай Сергеевич Стрелков является автором свыше 750 научных работ, посвященных анализу различных аспектов организации здравоохранения, педиатрии и детской хирургии, более 60 патентов на изобретения, 38 рационализаторских предложений, внедренных в практику. Под его научным руководством подготовлены десятки высококвалифицированных специалистов, работающих ныне в медицинских учреждениях Удмуртской Республики, России и за рубежом, защищены 22 кандидатские и три докторские диссертации.

Немало сил и энергии Н.С. Стрелков отдавал общественной работе, которую он успешно совмещал с научной и педагогической деятельностью.

Николай Сергеевич являлся председателем Совета ректоров вузов Удмуртии, входил в состав Совета ректоров Приволжского федерального округа, Совета ректоров России, в коллегию Министерства здравоохранения региона и Министерства образования и науки. Являлся членом Президиума Удмуртского научного центра Уральского отделения наук РФ.

В 2007 г. Николай Сергеевич был избран председателем комиссии по здравоохранению и здоровому образу жизни Общественной палаты при президенте Удмуртской Республики, а с 2014 по 2017 г. являлся членом Общественной палаты РФ от Удмуртии, где входил в комиссию по охране здоровья, физической культуре и популяризации здорового образа жизни.

В течение многих лет Николай Сергеевич Стрелков входил в Международный консультативный комитет финно-угорских народов, был руководителем комиссии «Здоровье, демография, экология», главным редактором международного журнала «Здоровье, демография, экология финно-угорских народов» [3]. Николай Сергеевич – почетный академик ИГМА. С 2001 г. он является членом Польской академии наук.

Николай Сергеевич организовал и долгое время оставался председателем правления Удмуртского территориального фонда обязательного медицинского страхования. На этой должности он внес большой вклад в развитие здравоохранения Удмуртской Республики. Избирался народным депутатом Верховного Совета Удмуртской Республики XXI созыва.

Николай Стрелков неоднократно награждался почетными грамотами Правительства и Государственного совета Удмуртской Республики, Республики Марий Эл и др.

За разработку и внедрение щадящих методов хирургического лечения он удостоен Государственной премии УР в области науки и техники. Николай Сергеевич является обладателем международной премии EARTHMAKER в номинации «За мудрость и дальновидность политики управления» (Париж) и премии «Серебряный папирус» «За вклад в подготовку кадров» (Женева). Международное признание заслуг академии дало мощный толчок к развитию научной и учебной деятельности.

Николаю Сергеевичу присвоены звания «Заслуженный работник здравоохранения Удмуртской Республики», «Заслуженный врач Российской Федерации», почетный гражданин города Ижевска. Он награжден медалью «За заслуги в развитии медицины и здравоохранения», имеет квалификацию «врач высшей категории».

Сегодня Николай Сергеевич все так же продолжает жить для людей, он ведет активную медицинскую и научную деятельность, работает в ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Удмуртской Республике» и находит время для участия в реализации новых научных исследовательских проектов. Его авторитет и репутация детского хирурга, общественного деятеля, человека и гражданина высоки. Всем, кто работал и работает с Николаем Сергеевичем, хорошо известны его научные достижения и прекрасные человеческие качества, его выдержанность, тактичность, доброжелательное отношение к коллегам, особое внимание и участие.

«Живи на свете, сын мой, для людей», – напутствовал когда-то словами удмуртского поэта Николая Байтерякова отец Н.С. Стрелкова – Сергей Степанович. Эти слова стали девизом доктора на всю жизнь.

Библиографический список

1. Здравоохранение Удмуртской Республики. Под ред. В.А. Гаврилова. Ижевск 2019.

2. Ректор, профессор, хирург, общественный деятель. Вестник высшей школы 2016; 10: 119–120.

3. *Пенкин Н.П., Попова Н.М., Киселева А.С.* Живущий для людей. Ижевск 2016.

References

1. Healthcare of the Udmurt Republic. Edited by V.A. Gavrilov. Izhevsk 2019 (in Russian).

2. Rector, professor, surgeon, public figure. *Bulletin of the Higher School* 2016; 10: 119-120 (in Russian).

3. *N.P. Penkin, N.M. Popova, A.S. Kiseleva.* Living for people. Izhevsk 2016 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.10.2021
Одобрена: 28.12.2021
Принята к публикации: 01.02.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Шубина, З.В. Профессору Николаю Сергеевичу Стрелкову – 70 лет / З.В. Шубина // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 1. – С. 133–136. DOI: 10.17816/pmj391133–136

Please cite this article in English as: Shubina Z.V. Professor Nikolai Sergeevich Strelkov: the 70th anniversary of birth. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 133-136. DOI: 10.17816/pmj391133–136

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2022. Т. XXXIX. № 1

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 21.02.2022. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 14,38. Тираж 499 экз. Заказ № 18/2022.
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.