



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**3' 2022
ТОМ 39**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 39

3'2022

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. Вокль, 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. Малютин, 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. Смирнов, 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

3'2022

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. Бородин, И.Д. Кузнецов*
ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ
СЕБОРЕЙНЫМ ДЕРМАТИТОМ

*Р.А. Мирзоев, С.В. Мальчикова, О.В. Исаева,
А.Г. Матанцев, Т.И. Чудиновских, А.Н. Колупаев,
М.А. Шерман*

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО
СИНДРОМА В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ
ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

*Н.И. Храмова, С.А. Плаксин,
А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев*
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ПОСЛЕ
ЛИПОСАКЦИИ: ФИЗИЧЕСКИЙ РЕЙТИНГ, БАЗАЛЬНЫЙ
МЕТАБОЛИЗМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Д.С. Вахрушев
ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И КАРДИОБИО-
ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский,
С.А. Попов, А.С. Турлак, Д.А. Гранов*
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
2-го ТИПА В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*И.А. Карасов, А.А. Антонян, В.А. Самарцев,
А.Ю. Опарин, Е.В. Круглов*
ПРОНИКАЮЩИЕ РАНАНИЯ ПОЗВОНОЧНЫХ
АРТЕРИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

*В.А. Самарцев, В.А. Гаврилов, С.Ю. Подтаев,
Б.С. Пушкарев, А.А. Домрачев, А.Ю. Сидоренко*
ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА АНТИОКСИДАНТНЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ

*В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Неведова,
Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев,
В.В. Семериков*
ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
МОНОЦИТАРНОГО ЭРЛИХИОЗА ЧЕЛОВЕКА

ORIGINAL STUDIES

5 *V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik, T.G. Sedova,
E.N. Borodina, I.D. Kuznetsov*
CHANGES IN LIPID METABOLISM AMONG PATIENTS
WITH SEBORRHEIC DERMATITIS

11 *R.A. Mirzoev, S.V. Malchikova, O.V. Isaeva,
A.G. Matantsev, T.I. Chudinovskikh, A.N. Kolupaev,
M.A. Sherman*
CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL
CHARACTERISTICS OF PSYCHOVEGETATIVE
SYNDROME DURING REHABILITATION
AFTER CORONARY BYPASS GRAFT

25 *N.I. Khramtsova, S.A. Plaksin,
A.Yu. Sotskov, D.N. Ponomarev*
DYNAMICS OF METABOLIC PARAMETERS
OF LIPOSUCTION: PHYSICAL RATING, BASAL
METABOLIC RATE AND METABOLIC AGE

34 *D.S. Vakhrushev*
ELECTROCARDIOGRAPHIC
AND CARDIOBIOCHEMICAL REACTIONS
IN PATIENTS WITH CLOSED CHEST INJURY

LITERATURE REVIEW

41 *P.A. Ponomarev, V.E. Moiseenko, A.V. Pavlovsky,
S.A. Popov, A.S. Turlak, D.A. Granov*
NEW-ONSET TYPE II DIABETES MELLITUS IN EARLY
DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER: LITERATURE
REVIEW

55 *I.A. Karasov, A.A. Antonyan, V.A. Samartsev,
A.Yu. Oparin, E.V. Kruglov*
PENETRATING WOUNDS OF VERTEBRAL ARTERIES:
LITERATURE REVIEW

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

63 *V.A. Samartsev, V.A. Gavrilov, S.Yu. Podtaev,
B.S. Pushkarev, A.A. Domrachev, A.Yu. Sidorenko*
DIAGNOSTICS AND CORRECTION
OF MICROCIRCULATION DISORDERS AND
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COMPLEX
THERAPY OF ACUTE PANCREATITIS
WITH ANTIOXIDANT DRUGS

73 *V.Yu. Teterin, E.I. Korenberg, V.V. Nefedova,
N.N. Vorobyova, O.N. Sumliyaya, M.A. Okishev,
V.V. Semerikov*
FEATURES OF HUMAN MONOCYTIC EHRLICHIOSIS
LABORATORY DIAGNOSTICS

*В.В. Семериков, Н.Н. Воробьева, Н.О. Постаногова,
М.А. Окишев, Е.Ю. Уварова, А.П. Неболсина,
Н.А. Метелкина, Л.В. Софронова, А.В. Николаев*
СТАНДАРТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО
СЛУЧАЯ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ
ЕЁ ЭЛИМИНАЦИИ

83 *V.V. Semerikov, N.N. Vorobyova, N.O. Postanogova,
M.A. Okishev, E.Yu. Uvarova, A.P. Nebolsina,
N.A. Metelkina, L.V. Sofronova, A.V. Nikolaev*
STANDARD DETERMINATION OF CLINICAL CASE
OF MEASLES IN CONDITIONS OF ITS ELIMINATION

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

*И.М. Мельникова, Н.Л. Доровская,
А.П. Дмитриева, Ю.Л. Мизерницкий*
СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ
АСПЕКТЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА И НИКОТИНСО-
ДЕРЖАЩЕЙ ПРОДУКЦИИ В ПОДРОСТКОВОЙ СРЕДЕ

90 *I.M. Melnikova, N.L. Dorovskaya,
A.P. Dmitrieva, Yu.L. Mizernitskiy*
CURRENT MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS
OF TOBACCO AND NICOTINE-CONTAINING
PRODUCTS CONSUMPTION IN ADOLESCENTS

*И.К. Дорофеева, Ф.В. Логвин, Е.А. Максимова,
Л.Ф. Черниговцев, Н.Г. Тютюнькова, В.В. Баташев,
А.С. Черная*
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ
МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В УСЛОВИЯХ
ИЗМЕНЕНИЯ ТРЕНДА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

102 *I.K. Dorofeeva, F.V. Logvin, E.A. Maksimova,
L.F. Chernigovets, N.G. Tyutyunkova, V.V. Batashev,
A.S. Chernaya*
EFFECTIVENESS OF ANTIEPIDEMIC EVENTS
IN TUBERCULOSIS IN CONTEXT OF CHANGING
EPIDEMIC PROCESS TREND

*М.М. Падруль, Н.В. Исаева,
Е.В. Черкасова, С.Н. Берсенева*
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МНОГОЛЕТНЕЙ
МАТЕРИНСКОЙ И НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ
МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

114 *M.M. Padrul, N.V. Isaeva, E.V.
Cherkasova, S.N. Berseneva*
EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF LONG-TERM
MATERNAL AND FAILED MATERNAL MORTALITY

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*С.Н. Стяжкина, Б.Б. Капустин, А.Я. Мальчиков,
Т.Е. Чернышова, Н.Ю. Кононова, А.В. Усачев,
Е.В. Шистерова*
ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ В ХИРУРГИИ

122 *S.N. Styazbkina, B.B. Kapustin, A.Yu. Malchikov,
T.E. Chernysbova, N.Yu. Kononova, A.V. Usachev,
E.V. Shisterova*
CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN SURGERY

*К.С. Шляпина, Р.А. Ахунова,
С.Н. Стяжкина, А.А. Абрамович*
АБСЦЕСС ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА КАК
РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

131 *K.S. Shlyapina, R.A. Akhunova,
S.N. Styazbkina, A.A. Abramovich*
RETROPERITONEAL ABSCESS AS A RARE DISEASE:
CLINICAL CASE

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

В.Н. Бударев, А.А. Чекушин
МОДЕЛИРОВАНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ
ИЗ ВАРИКОЗНО-РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА
НА ЛАБОРАТОРНОМ ЖИВОТНОМ

137 *V.N. Budarev, A.A. Chekushin*
MODELING OF BLEEDING FROM VARICOSE VEIN
OF ESOPHAGUS IN A LABORATORY ANIMAL

*С.Д. Арутюнов, А.А. Южаков, И.И. Безукладников,
Н.Б. Асташина, А.М. Еловиков, А.А. Байдаров,
П.В. Майоров*
ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АКУСТИЧЕСКОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОНИЧЕСКОГО УХА

143 *S.D. Arutyunov, A.A. Yuzbakov, I.I. Bezukladnikov,
N.B. Astashina, A.M. Elovikov, A.A. Baydarov,
P. V. Mayorov*
PRECLINICAL ACOUSTIC EFFICIENCY
EVALUATION OF BIONIC EAR

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

CLINICAL CASE

BIOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616.5 – 002.158

DOI: 10.17816/pmj3935-10

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ СЕБОРЕЙНЫМ ДЕРМАТИТОМ

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник*, Т.Г. Седова, Е.Н. Бородин, И.Д. Кузнецов

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

CHANGES IN LIPID METABOLISM AMONG PATIENTS WITH SEBORRHEIC DERMATITIS

V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik*, T.G. Sedova, E.N. Borodina, I.D. Kuznetsov

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

Цель. Провести сравнительный анализ метаболических и гормональных изменений у больных себорейным дерматитом в зависимости от возраста. Себорейный дерматит – распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее в результате нарушения продукции кожного сала и присоединения дрожжевого грибка *Malassezia furfur*. Развитию дерматоза могут способствовать нарушения эндокринной, иммунной и нервной систем организма; также имеют значение половые и возрастные особенности. *Malassezia furfur* оказывает влияние на изменение биохимического состава кожного сала и поддерживает воспалительную реакцию, усугубляя патогенетические изменения.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 62 пациента с себорейным дерматитом, из которых сформировали две группы: I группу составили 32 пациента в возрасте 20–30 лет; II группу – 30 пациентов в возрасте 40–50 лет. Группы были сопоставимы по половой принадлежности (мужчины) и социальному статусу; все являлись жителями Пермского края. Критериями исключения явились

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Седова Т.Г., Бородин Е.Н., Кузнецов И.Д., 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; Бородин Е.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1; Кузнецов И.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии].

© Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Sedova T.G., Borodina E.N., Kuznetsov I.D., 2022

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Dermatovenereology; Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermato-venereoogy; Sedova T.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermato-venerology; Borodina E.N. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty Therapy № 1; Kuznetsov I.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenereology].

наличие доказанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, злокачественные новообразования, печеночная и почечная недостаточность, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания. Исследование состояло из оценки общего состояния и дерматологического статуса, а также лабораторных методов, включая общие анализы крови и мочи и биохимический анализ крови с показателями липидного спектра, углеводного обмена, ферментов печени и мужских половых гормонов.

Результаты. У пациентов с себорейным дерматитом в возрасте 20–30 лет уровень липидов крови был в пределах физиологических значений. У пациентов с себорейным дерматитом старше 40 лет были отмечены нарушения липидного обмена, особенно повышение уровня холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности. Значимых изменений углеводного обмена, ферментов печени, гиперандрогении в обеих группах не наблюдалось, достоверной разницы между изучаемыми группами по данным критериям не выявлено.

Выводы. В молодом возрасте у мужчин себорейный дерматит протекает без существенных метаболических нарушений. Себорейный дерматит, развивающийся у мужчин старше 40 лет, преимущественно сопровождается гиперлипидемией; таким больным необходимы дополнительные обследования и наблюдение у кардиолога.

Ключевые слова. Себорейный дерматит, гиперлипидемия, углеводный обмен, ферменты печени, мужские половые гормоны.

Objective. To conduct a comparative analysis of metabolic and hormonal changes in patients with seborrheic dermatitis depending on age. Seborrheic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease that occurs as a result of impaired sebum production and the addition of the yeast fungus *Malassezia furfur*. Disorders of the endocrine, immune and nervous systems of the body can contribute to the development of dermatosis; sexual and age characteristics are also important. *Malassezia furfur* influences changes in the biochemical composition of sebum and supports the inflammatory response, exacerbating pathogenetic changes.

Materials and methods. The study involved 62 patients with seborrheic dermatitis, who formed two groups: group I consisted of 32 patients aged 20–30 years; group II – 30 patients aged 40–50 years. The groups were comparable by gender (men) and social status; all were residents of the Perm Region. The exclusion criteria were the presence of proved cardiovascular and endocrine pathology, malignant neoplasms, liver and kidney failure, HIV infection, autoimmune diseases. The study consisted of an assessment of the general condition and dermatological status as well as laboratory methods, including general blood and urine tests and biochemical blood analysis with indicators of the lipid spectrum, carbohydrate metabolism, liver enzymes and male sex hormones.

Results. In patients with seborrheic dermatitis aged 20–30 years, the level of blood lipids was within physiological values. In patients with seborrheic dermatitis older than 40 years, the lipid metabolism disorders were noted, especially an increase in cholesterol, LDL and atherogenicity index. No significant changes in carbohydrate metabolism, liver enzymes, hyperandrogenemia were observed in both groups, no significant difference between the studied groups according to these criteria was revealed.

Conclusions. At young age, seborrheic dermatitis in men develops without significant metabolic disorders. Seborrheic dermatitis in men over 40, is mainly accompanied by hyperlipidemia; such patients need additional examinations and observation by a cardiologist.

Keywords. Seborrheic dermatitis, hyperlipidemia, carbohydrate metabolism, liver enzymes, male sex hormones.

ВВЕДЕНИЕ

Себорейный дерматит – мультифакторное хроническое воспалительное заболевание кожи, на формирование которого оказывают влияние эндокринные, иммунные и нейрогенные нарушения [1]. Как правило, у больных определяется себорейный статус, характеризующийся увеличением продукции кожного сала и изменением его биохимиче-

ского состава с преобладанием свободных жирных кислот и уменьшением содержания триглицеридов, восковых эфиров, сквалена, холестерина и его производных [2]. В развитии себорейного дерматита имеют значение половые (чаще у мужчин) и возрастные (больше у молодых) особенности [3]. Особая роль принадлежит дрожжевому грибку *Malassezia furfur*, который благодаря выделению липаз расщепляет триглицериды и тем

самым усиливает качественные изменения кожного сала, а также высвобождает арахидоновую кислоту и влияет на индукцию цитокинов, участвуя в возникновении и поддержании воспалительной реакции на коже [4]. Ретенционный гиперкератоз, образующийся в результате изменения кожного сала, приводит к нарушению барьерных свойств кожи и усугубляет воспалительный процесс, замыкая порочный круг патогенеза [5].

Цель исследования – провести сравнительный анализ метаболических и гормональных изменений у больных себорейным дерматитом в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе стационара краевого кожно-венерологического диспансера Пермского края и медицинского центра А2МЕД. В нем приняли участие 62 человека, из которых сформировали две группы: в I группу вошли 32 пациента с себорейным дерматитом в возрасте 20–30 лет; II группа была представлена 30 пациентами с себорейным дерматитом в возрасте 40–50 лет. Группы были сопоставимы по половой принадлежности (мужчины) и социальному статусу; все являлись жителями Пермского края и предоставили добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились наличие доказанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, злокачественные новообразования, печеночная и почечная недостаточность, реконвалесценция после перенесенных инфекций, ВИЧ-инфекция, аутоиммунные заболевания, профессиональные занятия спортом в анамнезе.

Исследование включало в себя общеклинические методики с изучением жалоб, анамнеза болезни и жизни, оценку объективного статуса и дерматологического статуса, опре-

деление общего анализ крови и мочи, биохимического анализа крови (липидный спектр, показатели углеводного обмена, печеночные ферменты, уровень андрогенов).

Для анализа полученных данных были использованы методы параметрической и непараметрической статистики. Статистические расчеты осуществлялись 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

У пациентов с себорейным дерматитом в молодом возрасте существенных нарушений липидного обмена выявлено не было. В возрасте старше 40 лет при себорейном дерматите наблюдались изменения липидного обмена, особенно повышение уровня холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности (табл. 1).

Нарушения углеводного обмена были незначительные, достоверной разницы между исследуемыми группами не отмечалось, в основном в обеих группах определялось повышение уровня гликированного гемоглобина (табл. 2).

Изменение показателей печеночных ферментов встречалось редко и не имело существенных различий между изучаемыми группами (табл. 3).

Уровень андрогенов крови в обеих группах преимущественно был в пределах возрастной нормы. По патологическим изменениям гомеостаза мужских половых гормонов в исследуемых группах достоверной разницы выявлено не было (табл. 4).

В развитии себорейного дерматита ведущее значение имеет нарушение функции сальных желез и изменение количества и состава кожного сала [6]; таким образом, происходит

Таблица 1

Характеристика липидного обмена у больных себорейным дерматитом, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 32$	II группа, $n = 30$
Гиперхолестеринемия	$6,2 \pm 4,3^*$	$70,0 \pm 8,3$
Гипертриглицеридемия	$3,1 \pm 3,0^*$	$30,0 \pm 8,3$
Повышение ЛПОНП	$3,1 \pm 3,0^*$	$40,0 \pm 9,0$
Повышение ЛПНП	$9,4 \pm 5,2^*$	$66,6 \pm 8,6$
Повышение ЛПВП	$12,5 \pm 5,8$	$10,0 \pm 5,5$
Повышение индекса атерогенности	$15,6 \pm 6,4^*$	$83,3 \pm 6,8$

Примечание: * – статистически достоверные различия с группой пациентов с себорейным дерматитом в возрасте 40–50 лет – $p < 0,05$.

Таблица 2

Оценка изменений углеводного обмена у больных себорейным дерматитом, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 32$	II группа, $n = 30$
Гипергликемия	0	$6,6 \pm 4,5$
Повышение уровня гликированного гемоглобина	$9,4 \pm 5,2$	$16,6 \pm 6,8$
Повышение уровня инсулина в крови	$3,1 \pm 3,0$	$6,6 \pm 4,5$
Повышение индекса НОМА	$3,1 \pm 3,0$	$10,0 \pm 5,5$

Таблица 3

Изучение уровня ферментов печени у себорейным дерматитом, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 32$	II группа, $n = 30$
Повышение АЛТ	$3,1 \pm 3,0$	$6,6 \pm 4,5$
Повышение АСТ	$6,2 \pm 4,3$	$10,0 \pm 5,5$
Повышение уровня щелочной фосфатазы	$9,4 \pm 5,2$	$16,6 \pm 6,8$

Таблица 4

Особенности гомеостаза мужских половых гормонов у больных себорейным дерматитом, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 32$	II группа, $n = 30$
Повышение свободного тестостерона	$6,2 \pm 4,3$	$6,6 \pm 4,5$
Повышение общего тестостерона	$9,4 \pm 5,2$	$6,6 \pm 4,5$
Повышение ДГЭА-С	$6,2 \pm 4,3$	$10,0 \pm 5,5$

изменение биохимических свойств секрета и метаболизма на уровне сальных желез [7]. Исследование было направлено на изучение у больных себорейным дерматитом метаболических особенностей организма в целом и выявление взаимосвязи с изменением продукции кожного сала. Также была проведена оценка гомеостаза мужских половых гормонов как основного фактора, влияющего на работу сальных желез.

Исследование показало, что у пациентов в молодом возрасте с себорейным дерматитом нет существенных метаболических и эндокринных изменений организма, патологические процессы в основном касаются кожи и сальных желез. У больных старше 40 лет себорейный дерматит сопровождается гиперлипидемией, что свидетельствует о нарушении жирового обмена как на уровне сальных желез, так и организма в целом. Гиперлипидемия является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому возникновение себорейного дерматита в возрасте старше 40 лет требует дополнительного обследования для своевременного выявления и коррекции кардиологической патологии.

Выводы

1. В молодом возрасте у мужчин себорейный дерматит протекает без значимых метаболических нарушений.

2. Себорейный дерматит, развивающийся у мужчин старше 40 лет, преимущественно сопровождается гиперлипидемией.

3. Существенного патологического изменения гомеостаза мужских половых гормонов у больных себорейным дерматитом не отмечается.

4. Больные себорейным дерматитом старше 40 лет нуждаются в дополнительном обследовании и наблюдении у кардиолога.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Schwartz R.A., Janusz C.A., Janniger C.K.* Seborrheic dermatitis: an overview. *Am. Fam. Physician.* 2006; 74 (1): 125–130.

2. *Sanders M.G., Pardo L.M., Ginger R.S., Kiefte-de Jong J.C., Nijsten T.* Association between diet and seborrheic dermatitis: a cross-sectional study. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139 (1): 108–114.

3. *Dessinioti C., Katsambas A.* Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013; 31 (4): 343–351.

4. *Adalsteinsson J.A., Kaushik S., Muzumdar S., Guttman-Yassky E., Ungar J.* An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp. Dermatol.* 2020; 29 (5): 481–489.

5. *Akel Mameri A.C., Carneiro S., Akel Mameri L.M., Telles da Cunha J.M., Ramos-E-Silva M.* History of seborrheic dermatitis: conceptual and clinico-pathologic evolution. *Skinmed.* 2017; 15 (3): 187–194.

6. *Полонская А.С., Шатохина Е.А., Круглова Л.С.* Себорейный дерматит: современные представления об этиологии, патогенезе и подходах к лечению. *Клиническая дерматология и венерология* 2020; 9 (4): 151–158.

7. *Clark G.W., Pope S.M., Jaboori K.A.* Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am. Fam. Physician.* 2015; 91 (3): 185–190.

REFERENCES

1. *Schwartz R.A., Janusz C.A., Janniger C.K.* Seborrheic dermatitis: an overview. *Am. Fam. Physician.* 2006; 74 (1): 125–130.

2. *Sanders M.G., Pardo L.M., Ginger R.S., Kiefte-de Jong J.C., Nijsten T.* Association between Diet and Seborrheic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *J. Invest. Dermatol.* 2019; 139 (1): 108–114.

3. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013; 31 (4): 343–351.

4. Adalsteinsson J.A., Kaushik S., Muzumdar S., Guttman-Yassky E., Ungar J. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp. Dermatol.* 2020; 29 (5): 481–489.

5. Akel Mameri A.C., Carneiro S., Akel Mameri L.M., Telles da Cunha J.M., Ramos-E-Silva M. History of seborrheic dermatitis: conceptual and clinico-pathologic evolution. *Skinmed.* 2017; 15 (3): 187–194.

6. Polonskaya A.S., Shatokhina E.A., Kruglova L.S. Seboreynny dermatit: sovremennyye

predstavleniya ob etiologii, patogeneze i podkhodakh k lecheniyu. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2020; 9 (4): 151–158 (in Russian).

7. Clark G.W., Pope S.M., Jaboori K.A. Diagnosis and treatment of seborrheic dermatitis. *Am. Fam. Physician.* 2015 Feb; 91 (3): 185–190.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.01.2022

Одобрена: 01.02.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Изменения липидного обмена у больных себорейным дерматитом / В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, Т.Г. Седова, Е.Н. Бородина, И.Д. Кузнецов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 5–10. DOI: 10.17816/pmj3935-10

Please cite this article in English as: Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Sedova T.G., Borodina E.N., Kuznetsov I.D. Changes in lipid metabolism among patients with seborrheic dermatitis. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 5-10. DOI: 10.17816/pmj3935-10

Научная статья

УДК 616.8–085.2/3

DOI: 10.17816/pmj39311-24

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХОВЕГЕТАТИВНОГО СИНДРОМА В ПЕРИОД РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

**Р.А. Мирзоев*, С.В. Мальчикова, О.В. Исаева, А.Г. Матанцев, Т.И. Чудиновских,
А.Н. Колупаев, М.А. Шерман**

Кировский государственный медицинский университет, Россия

CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PSYCHOVEGETATIVE SYNDROME DURING REHABILITATION AFTER CORONARY BYPASS GRAFT

**R.A. Mirzoev*, S.V. Malchikova, O.V. Isaeva, A.G. Matantsev, T.I. Chudinovskikh,
A.N. Kolupaev, M.A. Sherman**

Kirov State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучение влияния тревоги на формирование психовегетативного синдрома у пациентов после оперативной реваскуляризации миокарда, характера и направленности сформировавшейся вегетативной дисфункции и возможности коррекции выявленных нарушений противотревожной терапией.

Материалы и методы. Обследованы 54 пациента, в возрасте 45–75 лет (36 – в основной группе, 18 – в группе сравнения) в течение стационарного и начального амбулаторно-поликлинического этапов реа-

© Мирзоев Р.А., Мальчикова С.В., Исаева О.В., Матанцев А.Г., Чудиновских Т.И., Колупаев А.Н., Шерман М.А., 2022
тел. +7 963 559 00 15

e-mail: ruslanamirzoeva@yandex.ru

[Мирзоев Р.А. (*контактное лицо) – врач-невролог клиники Кировского ГМУ, аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации; Мальчикова С.В. – заведующий терапевтическим отделением клиники Кировского ГМУ, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Исаева О.В. – врач-кардиолог клиники Кировского ГМУ; Матанцев А.Г. – врач-кардиолог клиники Кировского ГМУ; Чудиновских Т.И. – врач-терапевт клиники Кировского ГМУ, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии; Колупаев А.Н. – врач функциональной диагностики кабинета функциональной и ультразвуковой диагностики клиники Кировского ГМУ; Шерман М.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и нейрореабилитации].

© Mirzoev R.A., Malchikova S.V., Isaeva O.V., Matantsev A.G., Chudinovskikh T.I., Kolupaev A.N., Sherman M.A., 2022
tel. +7 963 559 00 15

e-mail: ruslanamirzoeva@yandex.ru

[Mirzoev R.A. (*contact person) – neurologist of KSMU clinic, postgraduate student of Department of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation; Malchikova S.V. – MD, PhD, Professor of Department of Hospital Therapy, Head of Therapeutics Unit of KSMU clinic; Isaeva O.V. – cardiologist of KSMU clinic; Matantsev A.G. – cardiologist of KSMU clinic; Chudinovskikh T.I. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of Department of Hospital Therapy, therapist of KSMU clinic; Kolupaev A.N. – doctor of functional diagnostics of KSMU clinic; Sherman M.A. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation].

билитации после коронарного шунтирования. Оценивались как эмоциональная, вегетативная сферы и качество сна, так и объективные параметры вегетативных тонуса и регуляции, включающие временные и спектральные показатели variability сердечного ритма (BCP). Помимо базисного лечения ИБС исследуемым основной группы проводилась анксиолитическая терапия.

Результаты. В большинстве случаев после коронарного шунтирования регистрировались умеренные тревожные нарушения в сочетании с инсомнией и вегетативной дисфункцией с преобладанием симпатических влияний. Подключение к базисной терапии ИБС пациентов основной группы психотропной терапии позволило значимо снизить уровень тревоги, улучшить качество сна и скорректировать имеющиеся вегетативные нарушения уже на 10–14-й дни раннего стационарного реабилитационного этапа с тенденцией к дальнейшей нормализации на 30-й и 60-й дни амбулаторно-поликлинического этапа реабилитации.

Выводы. Для пациентов с повышенным уровнем тревоги после коронарного шунтирования характерно формирование психовегетативного синдрома с преобладанием симпатической активности. Использование противотревожной терапии позволяет уменьшить уровень тревоги и автономной дисфункции, что, вероятно, может стать дополнительным фактором, способствующим как успешному восстановлению пациентов после коронарного шунтирования на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах реабилитации, так и профилактике прогрессирования ИБС.

Ключевые слова. Коронарное шунтирование, послеоперационная реабилитация, variability сердечного ритма, тревожность, психовегетативный синдром, противотревожная терапия.

Objective. To investigate the impact of anxiety in development of psychovegetative syndrome in patients after operative myocardial revascularization, to describe the nature and direction of resulting autonomic dysfunction and to study the effect of treatment with anti-anxiety therapy for this condition.

Materials and methods. 54 patients aged 45–75 (36 – the main group, 18 – the comparison group), on average 11–12 days after the coronary artery bypass graft (CABG) and during the process of early and late postoperative rehabilitation were investigated. A score assessment of the psychological and autonomic spheres, and sleep quality was analyzed. Indicators of vegetative tone and vegetative regulation were assessed, in particular, temporal and spectral indicators of heart rate variability. In addition to basic therapy for ischemic heart disease (IHD), the patients of the main group received therapy with vegetative corrector.

Results. In most cases, in the early postoperative period after CABG, moderate anxiety disorders and sleep disturbance were registered in combination with autonomic dysregulation with sympathetic influences prevailing. Addition of psychotropic therapy to the basic therapy of IHD patients in the main group allowed for 10–14 days to significantly reduce the level of anxiety, improve sleep quality and correct the existing autonomic disorders with a tendency to further regression in the late postoperative period.

Conclusions. This study found that patients with an increased level of anxiety after CABG are characterized by the formation of a psychovegetative syndrome with predominance of sympathetic activity. The use of anxiolytic therapy can reduce the severity of anxiety and autonomic dysfunction, which can probably become an additional factor contributing to successful rehabilitation of patients after CABG in the early and late postoperative periods and prevention of IHD progression.

Keywords. Coronary bypass, postoperative rehabilitation, heart rate variability, anxiety, psychovegetative syndrome, anti-anxiety therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения занимают лидирующее положение в современной структуре заболеваемости и смертности в Российской Федерации [1, 2]. В силу этого разработка мер профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их ос-

ложнений является одним из приоритетных направлений современной медицины. Одним из независимых факторов развития ССЗ является стресс и связанные с ним тревожные нарушения в сочетании с дисфункцией вегетативной нервной системы [2]. Одновременно за последние годы структура прочих ключевых факторов риска (артериаль-

ная гипертензия, нарушение углеводного, белкового и липидного обмена, изменение показателей гемостаза в сторону усиления коагуляции) не претерпела существенных изменений, в то время как распространенность тревожных нарушений, выявленных среди населения не только в России, но и остального мира, демонстрирует значимую тенденцию к росту [3, 4]. Повышенный уровень тревоги, вызывая активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, патогенетически взаимодействует с упомянутыми факторами риска ИБС, что в свою очередь увеличивает частоту кардиоваскулярных осложнений [2, 5–8]. Помимо этого аффективные нарушения снижают приверженность к базисному лечению, что закономерно оказывает негативное воздействие на уже имеющиеся нарушения [8]. Вместе с тем обнаружена взаимозависимость между тревогой и нарушением качества сна, что позволяет рассценивать инсомнию в качестве одного из факторов, негативно влияющих на течение и прогноз ИБС [10, 11].

Наиболее уязвимыми в этом отношении являются лица с ИБС, перенесшие оперативное вмешательство на сердце, поскольку имеют повышенный уровень тревоги, а значит и наибольший риск осложнений [12]. Качество жизни этой категории пациентов в равной степени зависит как от функционального класса ИБС и технически успешного оперативного лечения [13], так и от их эмоционального статуса [14].

Несмотря на активное изучение ведущего к развитию коронарных нарушений при ИБС психовегетативного синдрома [15–16], ряд вопросов требует более детального рассмотрения. Особенный интерес представляет своевременная коррекция имеющихся психовегетативных нарушений после оперативного вмешательства на сердце для обес-

печения успешной реабилитации, предотвращения прогрессирования и развития осложнений ИБС.

Цель исследования – изучение влияния тревоги на формирование психовегетативного синдрома у пациентов после оперативной реваскуляризации миокарда, характера и направленности сформировавшейся вегетативной дисфункции и возможности коррекции выявленных нарушений противотревожной терапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 54 пациента в возрасте 45–75 лет, поступившие для ранней стационарной реабилитации [17] в терапевтическое отделение клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава РФ после коронарного шунтирования (КШ).

Основную группу составили 36 пациентов (8 женщин и 28 мужчин), средний возраст 61 (56; 65,5) год, перенесших операцию в среднем 12 (10; 14) дней назад. Помимо базисной терапии ИБС, включающей в том числе и β -адреноблокаторы, они получали препарат алимемазин, обладающий, в частности, противотревожным эффектом, вточной дозе 12,5–25 мг в инъекциях с последующим переходом на пероральный прием в дозе 5–10 мг на амбулаторно-поликлиническом этапе.

В группу сравнения вошли 18 пациентов (6 женщин и 12 мужчин), средний возраст 59 (53; 66) лет, после КШ в среднем 11 (9; 13) дней назад, которым проводилась исключительно базисная терапия ИБС, сопоставимая с используемой в основной группе.

У обследуемых не было тяжелых соматических и психических заболеваний в стадии декомпенсации, неврологических расстройств, сопровождающихся выраженным

когнитивным дефицитом, а также онкологической патологии в анамнезе. Помимо этого они не имели фибрилляции предсердий, тяжелой сердечной недостаточности, синдрома слабости синусного узла и искусственного водителя ритма.

Критериями включения в исследование являлись наличие умеренной или выраженной тревоги по шкале Спилбергера – Ханина (STAI) и госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), а также отсутствие депрессии по субшкале HADS – D (8 баллов и более). Нарушения качества сна были оценены посредством шкалы дневной сонливости Эпворта (ESS), а также Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (PSQI). С целью оценки субъективной вегетативной дисфункции было проведено тестирование по опроснику для выявления признаков вегетативных изменений – ВВИ (Вейн А.М., 1998).

Для объективной оценки состояния автономной нервной системы использовались: индекс Кердо (ИК) и индекс минутного объема кровообращения (ИМОК), характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, а также коэффициент Хильдебранта (Q), отражающий межсистемные (кардиореспираторные) отношения [18].

Состояние надсегментарной вегетативной регуляции изучалось посредством оценки вариабельности сердечного ритма (BPC) [19]. Пациентам выполнялось мониторирование ЭКГ на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-06» («Инкарт», г. Санкт-Петербург), длительностью 2 ч с анализом следующих временных и спектральных показателей сердечного ритма: SDNN (мс) – стандартное отклонение N – N-интервалов; SDANN (мс) – стандартное отклонение средних значений SDNN из 5(10)-минутных сегментов для средней длительности, многочасовых записей; RMSSD (мс) – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар

N – N-интервалов; PNN50 (%) – доля NN50 общего количества последовательных пар N – N-интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученного за весь период записи; SDNNidx (мс) – среднее всех SDNN 5-минутных сегментов за все время регистрации; TP (мс²) – общая мощность спектра; VLF (мс²) – очень низкие частоты в диапазоне не менее 0,04 Гц; LF (мс²) – низкие частоты в диапазоне 0,04–0,15 Гц; HF (мс²) – высокие частоты в диапазоне 0,15–0,4 Гц.

Все исследования проводились в фиксированные сроки: в 1-й день (при госпитализации), на 5–6-й и на 10–14-й (при выписке из стационара), а также – на 30-й (29 человек в основной группе и 11 – в группе сравнения) и 45–60-й дни (29 человек – в основной и 13 – в группе сравнения).

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программ для статистического анализа: Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0. Оценка характера распределения данных осуществлялась по критерию Шапиро – Уилка. Величины, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены медианой Me (Q_1 ; Q_3). Статистическая значимость различий в данных с отличным от нормального распределения оценивалась посредством непараметрических критериев Вилкоксона (T) с целью оценки значений в двух парных выборках, и Манна – Уитни (U) для сравнения значений в двух независимых выборках. Для изучения взаимозависимости исследуемых параметров применялся коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень статистически значимого различия (p) составил значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе на момент поступления в стационар преобладали лица с умеренным уровнем ситуативной (STAI – S) и лично-

стной тревожности (STAI – P) – 78 % ($n = 28$). В группе сравнения умеренные уровни ситуативной и личностной тревожности представлены в 89 % ($n = 16$) и 84 % ($n = 15$) соответственно. При этом средние показатели ситуативной и личностной тревожности в обеих группах были сопоставимы (табл. 1).

Одновременно с этим у большинства лиц обеих групп было зарегистрировано нарушение качества сна по PSQI: в 89 % ($n = 32$) случаев – в основной группе и в 61 % ($n = 11$) – в группе сравнения; проявления инсомнии были значимо ($p = 0,046$) выше в основной группе. Наряду с этим доля лиц с выраженной дневной сонливостью (ESS) преобладала в основной группе: в 44 % ($n = 16$) против 27 % ($n = 5$).

Результаты ВВИ свидетельствовали о наличии субъективных проявлений вегетативной дисфункции у пациентов обеих групп, однако вегетативные индексы (ИК, ИМОК) не имели значимой симпатической

направленности, что могло быть связано с базисной терапией ИБС и гипертонической болезни. Рассогласования межсистемных (кардиореспираторных) отношений (Q) не прослеживалось.

Анализ показателей ВСР свидетельствовал о вегетативном дисбалансе, смещенном в сторону симпатикотонии у пациентов обеих групп.

За время стационарного этапа реабилитации (к 10–14-му дню) в основной группе отмечалось уменьшение числа пациентов с умеренной тревожностью до 44 % ($n = 16$) по STAI – S и до 47 % ($n = 17$) по STAI – P (в 1-й день – по 78 % ($n = 28$) по STAI – S и STAI – P соответственно).

Одновременно снизилась и доля пациентов с выраженными тревожными нарушениями: до 8 % ($n = 3$) по STAI – S и до 14 % ($n = 5$) по STAI – P в сравнении с первым днём наблюдения (22 % ($n = 8$) и 22 % ($n = 8$) по STAI – S и STAI – P соответственно).

Таблица 1

**Показатели тревожности, нарушений сна, вегетативного фона
и вариабельности сердечного ритма у пациентов при поступлении
в стационар (1-й день наблюдения)**

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
STAI – S, баллы	39 (34,5; 42,5)	38 (36; 41)
STAI – P, баллы	38,5 (35; 44)	41 (37; 43)
ESS, баллы	5 (2; 8)	4 (3; 7)
PSQI, баллы	10,5 (8; 12)	6,5 (5; 11)
ВВИ, баллы	23 (11; 37)	31,5 (13; 37)
ИК	–1,92 (–11,8; 9,68)	7,16 (–9,4; 10,3)
Q	4,54 (4,12; 4,82)	4,5 (4; 4,59)
ИМОК	1,2 (1,07; 1,28)	1,11 (1,04; 1,22)
SDNN, мс	60,5 (46; 78)	58 (47; 85)
SDNNidx, мс	27,5 (15,5; 36,5)	22,5 (22; 33)
SDANN, мс	46 (37; 54,5)	49 (37; 74)
pNN 50, %	0 (0; 1)	0 (0; 1)
RMSSD, мс	14,0 (10; 17)	16,5 (10; 19)
LF, мс ²	100 (43; 226)	108,5 (40; 279)
HF, мс ²	32 (18,5; 71,5)	40 (16; 83)
TP, мс ²	766 (272; 1037,5)	646,5 (351; 1130)

Кроме того, в основной группе статистически значимо снизились уровни ситуативной ($p < 0,001$) и личностной ($p < 0,001$) тревожности по STAI, а повышенный уровень тревоги, выявленный при анализе субшкалы HADS – А, имел значимую ($p < 0,001$) тенденцию к регрессу (с 4,5 (3; 6) до 2 (0; 4,5) баллов). Также значимо уменьшилась дневная сонливость по шкале ESS ($p = 0,004$) и улучшилось качество сна ($p < 0,001$) по PSQI.

По результатам опросника ВВИ у пациентов через 2 недели от начала курса ранней реабилитации в стационаре значимо ($p < 0,001$) уменьшились признаки субъективной вегетативной дисфункции; одновременно с этим объективно отражающие функцию вегетативной нервной системы показатели приобрели парасимпатическую направленность: ИК ($p = 0,002$), ИМОК ($p < 0,001$); кардиореспираторные отноше-

ния (Q) приобрели значимо ($p < 0,001$) более сбалансированный вид (табл. 2).

Временные и спектральные показатели ВРС к 14-му дню терапии демонстрировали значимую тенденцию к росту: SDNN ($p = 0,002$), pNN 50 ($p = 0,002$), RMSSD ($p < 0,001$), SDNNidx ($p < 0,001$), SDANN ($p = 0,027$), LF ($p < 0,001$), HF ($p < 0,001$), TP ($p < 0,001$), что свидетельствовало о снижении симпатических влияний (табл. 2).

На амбулаторно-поликлиническом этапе у пациентов основной группы отмечался дальнейший регресс тревожных нарушений, что нашло отражение в значимом ($p = 0,024$) уменьшении уровня ситуативной тревожности (STAI – S), на 60-й день в сравнении с 10–14-м днём терапии. Вместе с тем показатели, характеризующие экспрессию личностной тревожности (STAI – P), демонстрировали значимое снижение не только на 60-й ($p < 0,001$), но и на 30-й день ($p = 0,026$).

Таблица 2

Показатели тревожности, нарушений сна, вегетативного фона и variability сердечного ритма у пациентов во время прохождения курса реабилитации в стационаре

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	5–6-й день	10–14-й день	5–6-й день	10–14-й день
STAI – S, баллы	36 (30; 42)	31,5 (28; 38)	37 (34; 38)	37,5 (34; 39,5)
STAI – P, баллы	36 (32; 46)	32 (29; 39)	38 (33; 39)	37,5 (32,5; 42,5)
ESS, баллы	3 (2; 6)	2 (2; 5)	4 (2; 8)	4,5 (2; 5)
PSQI, баллы	7 (5; 10)	5 (2; 7,5)	6 (5; 7)	6,5 (3; 8)
ВВИ, баллы	16 (5; 26)	10 (2,5; 17,5)	12 (5; 27)	14 (5; 27)
ИК	–2,5 (–16,7; 2,43)	–10,2 (–23; –4,17)	–2,56 (–6,1; 9)	1,3 (–10,2; 10,4)
Q	4,4 (3,8; 4,6)	3,8 (3,7; 4,4)	4,5 (3,9; 4,7)	4,2 (3,9; 4,8)
ИМОК	1,11 (0,99; 1,24)	1,02 (0,97; 1,1)	1,15 (1,07; 1,28)	1,12 (1,07; 1,3)
SDNN, мс	63 (42; 81)	72,5 (52; 81)	74 (48; 95)	66,5 (50; 83)
SDNNidx, мс	27 (19; 36)	32 (22,5; 46)	26 (21; 38)	29,5 (21; 40)
SDANN, мс	50 (34; 69)	52,5 (39; 70,5)	65 (36; 82)	56,5 (37; 68)
pNN 50, %	0 (0; 1)	1 (0; 4,5)	0 (0; 2)	0 (0; 3)
RMSSD, мс	14 (11; 19)	22 (14; 29)	12 (8; 28)	12,5 (9; 23)
LF, мс ²	106 (50; 242)	214 (69; 450,5)	89 (48; 210)	122 (46; 292)
HF, мс ²	38 (21; 63)	70,5 (39,5; 170,5)	23 (18; 132)	33,5 (18; 102)
TP, мс ²	559 (359; 1579)	1044 (487; 2122,5)	629 (343; 1092)	844 (354; 1416)

Таблица 3

**Показатели тревожности, нарушений сна, вегетативного фона и вариабельности
сердечного ритма у пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе**

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	30-й день	45–60-й дни	30-й день	45–60-й дни
STAI – S, баллы	30 (28; 34)	31 (29; 32)	42 (38; 46)	34 (32; 40)
STAI – P, баллы	32 (29; 38)	30 (29; 34)	38 (34; 46)	39 (34; 46)
ESS, баллы	3 (1; 5)	2 (1; 3)	5 (2; 7)	5 (4; 7)
PSQI, баллы	4 (3; 7)	3 (2; 4)	6 (5; 12)	7 (5; 8)
ВБИ, баллы	11 (6; 17)	10 (5; 14)	25 (15; 32)	15 (13; 41)
ИК	–9,4 (–17,6; –7,7)	–17,7 (–21,2; –14,3)	–9,1 (–7,1; 20)	4,8 (–1,45; 15)
Q	4,2 (3,7; 4,4)	3,9 (3,6; 4)	4,6 (4,5; 4,9)	4,7 (4,1; 5,1)
ИМОК	1,08 (1; 1,13)	1,01 (0,93; 1,04)	1,21 (1,15; 1,41)	1,26 (1,06; 1,34)
SDNN, мс	81 (61; 95)	85 (68; 101)	62 (32; 77)	64 (43; 80)
SDNNidx, мс	42 (27; 47)	47 (38; 52)	32 (24; 45)	34 (26; 43)
SDANN, мс	57 (48; 74)	68 (58; 78)	62 (43; 84)	54 (43; 76)
pNN 50, %	1 (1; 4)	2 (2; 6)	0 (0; 1)	0 (0; 3)
RMSSD, мс	23 (20; 29)	28 (22; 41)	9 (7; 24)	12 (8; 21)
LF, мс	275 (145; 585)	302 (242; 611)	218 (28; 311)	158 (116; 320)
HF, мс	87 (53; 177)	110 (73; 189)	15 (14; 154)	35 (17; 96)
TP, мс	1648 (687; 2222)	1706 (1141; 2520)	891 (328; 1117)	901 (476; 1480)

Также у пациентов значимо улучшилось качество сна, что отражалось в уменьшении ($p = 0,002$) выраженности дневной сонливости (ESS) и регрессе ($p < 0,001$) нарушений сна (PSQI) на 60-й день наблюдения в сравнении с 10–14-м днями обследований.

На 30-й и 60-й дни наблюдения признаки субъективной вегетативной дисфункции (ВБИ) у лиц основной группы не продемонстрировали значимой динамики, поскольку компенсация автономных нарушений уже была достигнута к моменту выписки из стационара. При этом объективно отражающий функциональное состояние автономной нервной системы ИК к 60-му дню наблюдения продемонстрировал значимую ($p = 0,005$) парасимпатическую направленность в сравнении с 10–14-м днём. Вместе с этим наблюдалось значимое увеличение временных и спектральных показателей ВРС SDNN ($p = 0,011$) и ($p = 0,002$), pNN 50 ($p = 0,011$) и ($p = 0,004$), RMSSD ($p = 0,001$) и

($p < 0,001$), SDNNidx ($p < 0,001$) и ($p < 0,001$). SDANN ($p = 0,004$) и ($p < 0,001$), LF ($p = 0,003$) и ($p < 0,001$), HF ($p < 0,001$) и ($p < 0,001$), TP ($p = 0,002$) и ($p < 0,001$) на 30-й и 60-й дни наблюдения соответственно, по сравнению с 14-м днём, что свидетельствовало о стабилизации вегетативной функции (табл. 3).

При анализе показателей группы сравнения в день поступления были выявлены аналогичные основной группе нарушения в структуре фоновой тревожности, дневной сонливости, субъективной вегетативной дисфункции, объективных параметров автономной регуляции и ВРС, однако качество сна (PSQI) было значимо ($p = 0,046$) лучше в группе сравнения (табл. 1).

К моменту окончания стационарного этапа ранней реабилитации (10–14-й дни) у не получавших анксиолитическую терапию пациентов сохранялась умеренная тревога, не было достигнуто значимого улучшения

в структуре дневной сонливости (ESS). Несмотря на значимое ($p = 0,028$) улучшение качества сна (PSQI), сохранялась существенная доля лиц с признаками инсомнии (61 % ($n = 11$); в 1-й день – 79 % ($n = 12$)), большая, нежели в основной группе (47 % ($n = 17$) и 89 % ($n = 32$) соответственно). Также отмечалось значимое ($p = 0,033$) уменьшение признаков субъективной вегетативной дисфункции (ВВИ) без смещения объективных параметров вегетативного фона (ИК, ИМОК и Q) в сторону равновесия.

Показатели ВРС в группе сравнения спустя 14 дней наблюдения не продемонстрировали значимой тенденции к увеличению, а временные и спектральные показатели, отражающие активность парасимпатической регуляции (RMSSD, мс и HF, мс²), уменьшились до 12,5 (9; 23) и 33,5 (18; 102) соответственно, что отражало сохранявшиеся вегетативные нарушения.

На 30-й и 60-й дни наблюдения у обследуемых группы сравнения не выявлено значимого регресса тревожных нарушений (STAI – S и STAI – P), сохранялись признаки субъективной вегетативной дисфункции (ВВИ) и нарушения качества сна (PSQI) в сравнении с 1-м и 10–14-м днями наблюдения. При этом дневная сонливость значимо ($p = 0,033$) увеличилась на 60-й день относительно окончания раннего стационарного этапа реабилитации. Одновременно с этим объективные параметры вегетативного фона (ИК, ИМОК, Q), а также показатели ВРС свидетельствовали о сохраняющемся преобладании симпатических влияний, что отражалось в значимом ($p = 0,04$) снижении на 30-й день общей вариабельности сердечного ритма (SDNN – до 62 (32; 77) мс) и парасимпатических влияний, в частности HF – до 15 (14; 154) мс², в сравнении с 10–14-м днями.

При сопоставлении показателей, отражающих эмоциональный фон у пациентов

исследуемых групп, обнаружен значимый регресс психовегетативного синдрома на фоне психотропной терапии у лиц основной группы в виде уменьшения тревожности к 14-му дню терапии ($p = 0,005$ – STAI – S, $p = 0,013$ – HADS A) с сохранением положительной динамики как на 30-й ($p = 0,007$ – STAI – S, $p = 0,013$ – HADS A), так и на 45–60-й дни наблюдения ($p = 0,02$ – STAI – S, $p = 0,002$ – STAI – P, $p = 0,002$ – HADS A). При этом качество сна пациентов основной группы на 45–60-й дни было значимо ($p < 0,001$ – ESS, $p = 0,01$ – PSQI) лучше по отношению к группе сравнения. Также пациенты отмечали уменьшение признаков субъективной вегетативной дисфункции (ВВИ) на 30-й ($p = 0,04$) и 45–60-й дни наблюдения ($p = 0,01$), что обусловлено усилением парасимпатических влияний, проявившихся как в параметрах вегетативного фона (ИК ($p = 0,011$) и ($p < 0,001$), Q ($p = 0,002$) и ($p = 0,002$), ИМОК ($p < 0,001$) и ($p = 0,002$) – на 30-й и 45–60-е дни соответственно), так и ВРС: pNN 50 ($p = 0,023$) и ($p = 0,006$), RMSSD ($p = 0,027$) и ($p < 0,001$), HF ($p = 0,025$) и ($p = 0,006$) на 30-й и 45–60-й дни наблюдения соответственно и SDNN ($p = 0,023$), SDNNidx ($p = 0,02$), LF ($p = 0,037$), TP ($p = 0,017$) – на 60-й день наблюдения. При этом стоит отметить, что объективные вегетативные параметры (ИК, ИМОК) и показатели ВРС (RMSSD) отражали усиление парасимпатических влияний уже к моменту выписки пациентов из стационара.

Корреляционный анализ на 45–60-й дни наблюдения пациентов основной группы выявил значимую ($p < 0,05$) умеренную прямую ($0,3 \leq r_s \leq 0,75$) взаимозависимость между аффективными нарушениями (STAI – S, STAI – P, HADS – A) и качеством сна (ESS, PSQI), а также между тревогой и признаками субъективной вегетативной дисфункции (ВВИ). Одновременно с этим регресс эмоциональных нарушений (STAI – S, STAI – P,

HADS – A) и проявлений инсомнии (ESS, PSQI) сопровождался стабилизацией объективных параметров автономной регуляции (ИК, ИМОК, Q) – ($0,3 \leq r_s \leq 0,75$; $p < 0,05$). Вместе с тем обнаружена значимая ($p < 0,05$) умеренная, обратная ($-0,3 \leq r_s \leq -0,75$) взаимозависимость между признаками эмоциональных нарушений, инсомнии (STAI – S, STAI – P, HADS – A, PSQI, ESS) и показателями ВРС (SDNN, pNN 50, RMSSD, HF, TP), что свидетельствовало о регрессе симпатикотонии на фоне уменьшения тревоги и улучшения качества сна.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии у перенесших оперативное кардиоваскулярное вмешательство пациентов значимых эмоциональных нарушений и вегетативного дисбаланса [20]. Обнаруженное снижение ключевых показателей ВРС свидетельствует о преобладании симпатикотонии у исследуемых лиц [21–22]. При этом следует отметить тот факт, что дисбаланс вегетативной регуляции у лиц после КШ может быть связан не только с эмоциональными нарушениями, но и с такими факторами, как хирургическое повреждение, частичная вагусная денервация миокарда, воздействие общей анестезии и повышение концентрации катехоламинов в крови [23].

В соответствии с современными представлениями тревожное расстройство и связанные вегетативные нарушения приводят к значительному увеличению риска прогрессирования кардиоваскулярной патологии у перенесших оперативное вмешательство лиц как на этапе ранней стационарной, так и последующей амбулаторно-поликлинической реабилитации.

Совокупность неблагоприятных факторов, увеличивающих риск осложнений сердечно-сосудистой патологии, обуславливает необходимость назначения психотропной терапии в дополнение к базисной терапии ИБС. С этой

целью в клинической практике широко применяются антидепрессанты [24] и транквилизаторы [25]. В отличие от упомянутых групп лекарств, демонстрирующих положительный результат не ранее чем через 2 недели и /или имеющих широкий спектр противопоказаний и побочных эффектов [25, 26], предложенный нами вариант коррекции психовегетативного синдрома с использованием анксиолитического лекарственного средства алимемазин продемонстрировал эффективность уже на первой неделе лечения. Более того, оказав значимое положительное влияние к моменту завершения периода госпитализации, препарат обеспечил статистически подтверждённый результат и в более позднем послеоперационном периоде. Существующий профиль безопасности, узкий спектр и низкая частота встречаемости побочных эффектов [27, 28] позволили без заметных ограничений использовать препарат у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в связи с ИБС.

Обращает на себя внимание, что исследования, изучающие динамику аффективных расстройств у пациентов после кардиоваскулярных вмешательств, в одном случае демонстрировали значимый регресс эмоциональных нарушений лишь спустя месяц после оперативного вмешательства [29], а в другом они сохранялись свыше 30 дней [30]. Подобная картина прослеживается и в отношении динамики надсегментарной вегетативной дисрегуляции. Так, в работе, посвященной анализу ВРС у лиц после КШ была выявлена значимая симпатикотония у пациентов после реваскуляризации миокарда, сохранявшаяся не менее 2 месяцев [25].

Полученные нами данные свидетельствовали о меньших сроках регресса психовегетативного синдрома на фоне противотревожной терапии, что позволяет рассмотреть её как составляющую часть комплексного лечения эмоциональных и автономных на-

рушений, связанных с кардиоваскулярным вмешательством у пациентов с ИБС на ранних этапах реабилитации.

Выводы

1. У пациентов в послеоперационном восстановительном периоде преобладали умеренные тревожные нарушения в сочетании с инсомнией в виде затруднения инициации и поддержания сна, что в совокупности с вегетативным дисбалансом, характеризующимся усилением симпатической активности, свидетельствовало о формировании психовегетативного синдрома.

2. Подключение к базисной терапии ИБС препарата анксиолитической направленности позволило значимо скорректировать тревожные нарушения и вегетативный дисбаланс у пациентов на этапе ранней стационарной реабилитации после КИШ. На фоне применения препарата на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации наблюдалась тенденция к дальнейшему регрессу имевшихся психовегетативных нарушений, что может иметь значение в отношении снижения риска неблагоприятных исходов оперативного лечения и дальнейшего прогрессирования ИБС.

Библиографический список

1. *Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M-T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs R., Løchen M-L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Presscott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., Bart van der Worp N.S.H., van Dis I., Verschuren W.M.M.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2016; 252: 207–274.
2. *Белялов Ф.И.* Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2017; 8: 104–109.
3. *Cristian D., Markus K., Joanna M.* Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22 (1): 96–110.
4. *Ибатов А.Д.* Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца. *Русский медицинский журнал* 2007; 20: 1443–1449.
5. *Швалева В.Н.* Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология. *Архив патологии* 1999; 3: 50–52.
6. *Tully P.J., Baker R.A.* Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *Journal of Geriatric Cardiology* 2012; 9: 197–208.
7. *Kubzansky L.D., Kawachi I.* Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J. Psychosom Res.* 2000; 48 (4-5): 323–337. 1
8. *Мкртчян В.Р., Бенделиани Н.Г., Кожокова Л.З.* Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2014; 15 (2): 10–16.
9. *Слобожанинова Е.В., Савиных Е.А., Чепурных А.А., Шамсутдинова Р.А.* Взаимосвязь личностной тревожности и типа темперамента с приверженностью к лечению у больных гипертонической болезнью. *Вятский медицинский вестник* 2020; 3: 81–84.
10. *Вербицкий Е.В.* Взаимоотношения тревоги и сна в эксперименте и клинике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017; 117 (4): 12–18.
11. *Tobaldini E.* Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to

clinical evidence. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (4): 213–224.

12. Сабирова Э.Ю., Чичерина Е.Н., Эпштейн А.М. Аортокоронарное шунтирование в лечении больных ишемической болезнью сердца. Современное состояние вопроса. *Вятский медицинский вестник* 2012; 4: 49–54.

13. Бурлаков А.В., Бочарова М.В. Психические расстройства в предоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. *Психиатрия и психотерапия* 2003; 5 (6): 12–15.

14. Мухтаренко С.Ю., Мураталиев Т.М., Раджапова З.Т., Неклюдова Ю.Н. Аффективные расстройства и качество жизни у больных коронарной болезнью сердца по данным психометрических тестов. *Клиницист* 2018; 12 (2): 28–36.

15. Минакова И.В., Минакова Н.Э., Дубачев А.А. Показатели спектрального анализа и традиционных параметров ВРС у больных после реконструктивных кардиовмешательств. *Вестник новых медицинских технологий* 2010; 17 (2): 133–136.

16. Kupper N., Denollet J., Widdershoven J.W., Kop W.J. Cardiovascular reactivity to mental stress and mortality in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015; 3 (5): 373–382.

17. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараи О.Л., Бубнова М.Г., Князева Т.А., Лямина Н.П., Маликов В.Е., Новикова Н.К., Петрунина В.Е., Арзуманян М.А., Сумин А.Н., Чумакова Г.А., Акчурин Р.С., Алишбая М.М., Барбараи Л.С., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бузиашвили Ю.И., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гордеев М.Л., Зайцев В.П., Иванова Г.Е., Иоселиани Д.Г., Карпов Р.С., Мазаев В.П., Мартынов А.И., Мерзляков В.Ю., Мисюра О.Ф., Перепеч Н.Б., Ретин А.Н., Руда М.Я., Сигаев И.Ю., Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Чазов Е.И., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Якушин С.С. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вто-

ричная профилактика. *КардиоСоматика* 2016; 7 (3–4): 5–71.

18. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы: руководство для врачей. М.: Медицина 1991; 624.

19. Ходырев Г.Н., Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability сердечного ритма (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник* 2011; 3–4: 60–71.

20. Киселев А.Р., Вульф К.А., Шварц В.А., Караваев А.С., Боровкова Е.И., Бокерия О.Л. Сравнительная оценка вегетативной регуляции кровообращения у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или коррекцию приобретенных пороков сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (1): 45–49.

21. Beinart R., Zhang Y., João A.C., Lima J.A., Bluemke D.A., Soliman E.Z., Heckbert S.R., Post W.S., Guallar E., Nazarian S. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (20): 2111–2119.

22. Макаров Л.М. Особенности использования анализа variability ритма сердца у больных с болезнями сердца. *Физиология человека* 2002; 28 (3): 65–68.

23. Киселева И.В., Агапов А.А., Акчурин Р.С., Соболев А.В., Рябыкина Г.В., Чиковани С.И. Variability ритма сердца у больных ИБС до и после коронарного шунтирования. *Вестник аритмологии* 2003; 32: 42–43.

24. Ойроткинова О.Ш., Спасский А.А., Баранов А.П., Поддубская Е.А., Шкловский Б.Л., Лексина Н.Ю. Психотропная и антиоксидантная терапия в реабилитации кардиохирургических больных. *Архивъ внутренней медицины* 2013; 2: 65–70.

25. Бакумов П.А., Евсеев А.В. Применение транквилизаторов в терапевтической практике. *Лекарственный вестник* 2004; 2: 9–17.

26. Давыдов А.Т., Петрова Н.Н., Литвинцев С.В., Вутко Д.Ю., Стрельников А.А. Современные антидепрессанты, их роль и место в психиатрической и общемедицинской практике. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2007; 1: 49–62.

27. Любимов А.В., Карчаа А.Р. Применение препарата Тералиджен® в терапии надсегментарных (церебральных) вегетативных нарушений. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация* 2012; (4): 20–25.

28. Джонс П. Б., Бакли П. Ф. Шизофрения: клиническое руководство. М.: МЕДпресс-информ 2008; 192.

29. Roobafza H., Sadeghi M., Khani A., Andalib E., Alikbasi H., Rafiei M. Psychological state in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or percutaneous coronary intervention and their spouses. *Int J Nurs Pract.* 2015; 21 (2): 214–220.

30. Açikel M. Evaluation of Depression and Anxiety in Coronary Artery Bypass Surgery Patients: A Prospective Clinical Study. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2019; 34 (4): 389–395.

REFERENCES

1. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M-T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs R., Løchen M-L., Löllgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Presscott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., Bart van der Worp N.S.H., van Dis I., Verschuren W.M.M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* 2016; 252: 207–274.

2. Beljalov F.I. Depression, anxiety and stress in patients with ischemic heart disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017; 8: 104–109 (in Russian).

3. Cristian D., Markus K., Joanna M. Current status of brain imaging in anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22 (1): 96–110.

4. Ibatov A.D. The influence of anxiety disorders on the course of coronary heart disease. *Russian Medical Journal* 2007; 20: 1443–1449 (in Russian).

5. Shvalev V.N. Pathological changes in the sympathetic division of the autonomic nervous system and cardiovascular pathology. *Arkhiv patologii* 1999; 3: 50–52 (in Russian).

6. Tully P.J., Baker R.A. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *Journal of Geriatric Cardiology* 2012; 9: 197–208.

7. Kubzansky L.D., Kawachi I. Going to the heart of the matter: do negative emotions cause coronary heart disease? *J. Psychosom. Res.* 2000; 48 (4–5): 323–337.

8. Mkrtchyan V.N., Bendeliani N.G., Kozhokova L.Z. Anxiety and depression in pathogenesis of atherosclerosis and ischemic heart disease. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN* 2014; 15 (2): 10–16 (in Russian).

9. Slobozhaninova E.V., Savinykh E.A., Chepurnykh A.Ya., Shamsutdinova R.A. Coronary artery bypass graft in the treatment of coronary heart disease. *Medical Newsletter of Vyatka* 2020; 3: 81–84 (in Russian).

10. Verbitskiy E.V. Anxiety and sleep in experiment and clinic. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2017; 117 (4): 12–18 (in Russian).

11. Tobaldini E. Short sleep duration and cardiometabolic risk: from pathophysiology to clinical evidence. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (4): 213–224.

12. Sabirova E.Y., Chicherina E.N., Epshstein A.M. Coronary artery bypass graft in the treatment of coronary heart disease. Actual state of the question. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2012; 4: 49–54 (in Russian).
13. Burlakov A.V., Bocharova M.V. Mental disorders in the preoperative period of coronary artery bypass surgery. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2003; 5 (6): 12–15 (in Russian).
14. Mukhtarenko S.Yu., Murataliev T.M., Radzhapova Z.T., Neklyudova Y.N. Affective disorders and quality of life in patients with coronary heart disease according to psychometric tests data. *Klinicist* 2018; 12 (2): 28–36 (in Russian).
15. Minakova I.V., Minakova N.E., Dubachev A.A. Indicators of the spectral analysis and traditional parameters of variability of the cardiac rhythm at patients after reconstructive cardiointervention. *Journal of New Medical Technologies* 2010; 17 (2): 133–136 (in Russian).
16. Kupper N., Denollet J., Widdershoven J.W., Kop W.J. Cardiovascular reactivity to mental stress and mortality in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2015; 3 (5): 373–382.
17. Bokeriya L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L., Bubnova M.G., Knyazeva T.A., Lyamina N.P., Malikov V.E., Novikova N.K., Petrunina V.E., Arzumanyan M.A., Sumin A.N., Chumakova G.A., Akchurin R.S., Alishbaya M.M., Barbarash L.S., Bojcov S.A., Boldueva S.A., Buziashevili Yu.I., Galyavich A.S., Glezer M.G., Gordeev M.L., Zajcev V.P., Ivanova G.E., Ioseliani D.G., Karpov R.S., Mazaev V.P., Martynov A.I., Merzlyakov V.Yu., Misyura O.F., Perepech N.B., Repin A.N., Ruda M.Ya., Sigaev I.Yu., Smulevich A.B., Syrkin A.L., Chazov E.I., Chazova I.E., Shlyabto E.V., Yakushin S.S. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics* 2016; 7 (3–4): 5–71 (in Russian).
18. Veyn A.M. *Diseases of the autonomic nervous system: Rukovodstvo dlya vrachei*. M.: Meditsina 1991: 624 (in Russian).
19. Khodyrev G.N., Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dmitrieva S.L. Methodological aspects of analysis of temporal and spectral parameters of heart rate variability (review). *Medical Newsletter of Vyatka* 2011; 3–4: 60–71 (in Russian).
20. Kiselev A.R., Vulf K.A., Shvarts V.A., Karavaev A.S., Borovkova E.I., Bockeria O.L. Comparative evaluation of autonomic regulation of circulation in patients undergone coronary artery bypass grafting or correction of acquired valvular heart disease. *Saratov J. Med. Sci. Res.* 2018; 14 (1): 45–9 (in Russian).
21. Beinart R., Zhang Y., João A.C., Lima J.A., Bluemke D.A., Soliman E.Z., Heckbert S.R., Post W.S., Guallar E., Nazarian S. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (20): 2111–2119.
22. Makarov L.M. Features of using the analysis of heart rate variability in patients with heart disease. *Fiziologiya cheloveka* 2002; 28 (3): 65–68 (in Russian).
23. Kiseleva, I.V., Agapov A.A., Akchurin R.S., Sobolev A.V., Ryabykina, G.V., Chikovani S.I. Heart rate variability in patients with ischemic heart disease before and after coronary artery bypass graft. *Journal of arrhythmology* 2003; 32: 42–43 (in Russian).
24. Oynotkinova O.Sh., Spasskiy A.A., Baranov A.P., Poddubskaya E.A., Shklovskii B.L., Leksina N.Yu. Psychotropic and antioxidant therapy in the rehabilitation of cardiac patients. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2013; 2: 65–70 (in Russian).
25. Bakumov P.A., Evseev A.V. The using of tranquilizers in therapeutic practice. *Lekarstvennyy vestnik*. 2004; 2: 9–17 (in Russian).
26. Davydov A.T., Petrova N.N., Litvincev S.V., Vutko D.Yu., Strel'nikov A.A. Modern antidepressants, their role and place in psychiatric and general medical practice. *Reviews On*

Clinical Pharmacology and Drug Therapy 2007; 1: 49–62 (in Russian).

27. Ljubimov A.V., Karchaa A.R. Application of Teraligen® in treatment of cerebral vegetative dysfunction. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Medicina. Farmacija* 2012; (4): 20–25 (in Russian).

28. Jones P.B., Buckley P.F. Schizophrenia: Klinicheskoe rukovodstvo. Moscow: MEDpress-inform 2008; 192 (in Russian).

29. Roobafza H., Sadeghi M., Khani A., Andalib E., Alikbasi H., Rafiei M. Psychological state in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery or percutaneous coro-

nary intervention and their spouses. *Int. J. Nurs. Pract.* 2015; 21 (2): 214–220.

30. Açikel M. Evaluation of Depression and Anxiety in Coronary Artery Bypass Surgery Patients: A Prospective Clinical Study. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2019; 34 (4): 389–395.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.03.2022

Одобрена: 20.03.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинико-электрофизиологическая характеристика психовегетативного синдрома в период реабилитации после коронарного шунтирования / Р.А. Мирзоев, С.В. Мальчикова, О.В. Исаева, А.Г. Матанцев, Т.И. Чудиновских, А.Н. Колупаев, М.А. Шерман // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 11–24. DOI: 10.17816/pmj39311-24

Please cite this article in English as: Mirzoev R.A., Malchikova S.V., Isaeva O.V., Matantsev A.G., Chudinovskikh T.I., Kolupaev A.N., Sherman M.A. Clinical and electrophysiological characteristics of psychovegetative syndrome during rehabilitation after coronary bypass graft. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 11–24. DOI: 10.17816/pmj39311-24

Научная статья

УДК 616-056.52-089.87-089.168.1-07: 612.015.3

DOI: 10.17816/pmj39325-33

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ПОСЛЕ ЛИПОСАКЦИИ: ФИЗИЧЕСКИЙ РЕЙТИНГ, БАЗАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ

Н.И. Храмцова¹, С.А. Плаксин², А.Ю. Соцков^{2*}, Д.Н. Пономарев²

¹ООО «Налексия», г. Пермь,

²Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

DYNAMICS OF METABOLIC PARAMETERS OF LIPOSUCTION: PHYSICAL RATING, BASAL METABOLIC RATE AND METABOLIC AGE

N.I. Kbramtsova¹, S.A. Plaksin², A.Yu. Sotskov^{2*}, D.N. Ponomarev²

¹Ltd "Nalexya", Perm,

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать возможности применения и динамику изменения таких показателей метаболизма, как физический рейтинг, базальный метаболизм и метаболический возраст, при оценке результатов липосакции.

Материалы и методы. Определены показатели состава тела, отражающие метаболический статус, включая физический рейтинг, базальный метаболизм и метаболический возраст. Показатели метаболизма проанализированы у 26 относительно здоровых женщин в динамике сразу после липосакции и на 7-е сутки с помощью двухэлектродного анализатора состава тела Tanita BC-542. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия Вилкоксона при значении ошибки $p < 0,05$.

Результаты. Физический рейтинг сразу после липосакции у 3 (11 %) пациенток улучшился, сохранившись на 7-е сутки. У одной (4 %) женщины – стойко ухудшился. У остальных 22 (85 %) он не изменился. Исходный уровень базального метаболизма у пациенток при поступлении равнялся 1333 (1265–1407) ккал. После липосакции он в повысился до 1340 (1289–1394) ккал ($p = 0,02$), через 7 дней – до 1357 (1319–1482) ккал ($p = 0,04$). Метаболический возраст при поступлении у 14 (54 %) пациенток оказался меньше фактического, у одной (4 %) клиентки соответствовал, у остальных 11 (42 %) – больше фактического. Сразу после липосакции метаболический возраст стал соответствовать фактическому у 6 (23 %)

© Храмцова Н.И., Плаксин С.А., Соцков А.Ю., Пономарев Д.Н., 2022

тел. +7 919 449 89 75

e-mail: Sozkov1998a@mail.ru

[Храмцова Н.И. – кандидат медицинских наук, врач-хирург, эндоскопист, главный врач; Плаксин С.А. – профессор кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии; Соцков А.Ю. (*контактное лицо) – студент VI курса; Пономарев Д.Н. – студент VI курса].

© Khramtsova N.I. Plaksin S.A., Sotskov A.Yu., Ponomarev D.N., 2022

tel. +7 919 449 89 75

e-mail: Sozkov1998a@mail.ru

[Khramtsova N.I. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, endoscopist, Head Physician; Plaksin S.A. – Professor, Department of Surgery with Course of Cardiovascular Surgery and Invasive Cardiology; Sotskov A.Yu. (*contact person) – sixth year student; Ponomarev D.N. – sixth year student].

пациенток, у 13 (50 %) он оказался меньше фактического, у остальных 7 (27 %) – возрос. На 7-е сутки метаболический возраст у 16 (89 %) уменьшился, а у остальных 2 (11 %) – не изменился. Ни у кого из 18 обследованных на 7-е сутки метаболический возраст, по сравнению с исходным, не увеличился.

Выводы. У большинства пациенток показатели метаболизма в целом улучшились после липосакции, однако в одном (4 %) случае зарегистрировано «ухудшение» физического рейтинга. Методика определения показателей метаболизма для оценки результатов липосакции требует совершенствования.

Ключевые слова. Липосакция, эстетическая хирургия, биоимпедансометрия, метаболизм, состав тела, биологический возраст, физический рейтинг, тип телосложения.

Objective. To analyze the possibilities of usage and dynamics of such metabolic parameters as physical rating, basal metabolism and metabolic age, when evaluating the results of liposuction.

Materials and methods. The following body composition indicators were measured: physical rating, basal metabolism, and metabolic age. The metabolic parameters were analyzed in 26 relatively healthy women in dynamics immediately after the surgery and on the 7th day after it using a two-electrode body composition analyzer "Tanita BC-542". The significance of differences was assessed using the Wilcoxon test with an error value of $p < 0,05$.

Results. The physical rating immediately after liposuction in 3 (11 %) patients improved remaining on the 7th day, in 1 (4 %) woman it has deteriorated. In the rest 22 (85 %) women, it has not changed. The basal metabolic rate in patients on admission was 1333 (1265–1407) kcal. After liposuction it increased to 1340 (1289–1394) kcal ($p = 0,02$), on the 7th day – 1357 (1319–1482) kcal ($p = 0,04$). Metabolic age on admission in 14 (54 %) patients was less than actual, in 1 (4 %) woman it matched, in the remaining 11 (42 %) it was more than the actual. Immediately after liposuction, the metabolic age corresponded to the actual in 6 (23 %) patients, in 13 (50 %) it was less than the actual age, in the remaining 7 (27 %) it increased. On the 7th day, the metabolic age in 16 (89 %) decreased, while in the remaining 2 (11 %) it did not change. In no one out of 18 followed up patients, the metabolic age increased on the 7th day compared to the initial one.

Conclusions. In most patients, metabolic rates improved after liposuction, but in one (4 %) case, the "deterioration" of physical rating was recorded. The procedure for measuring metabolic parameters in estimating the results of liposuction requires improvement.

Keywords. Liposuction, aesthetic surgery, bioelectrical impedance, metabolism, body composition, metabolic age, physique rating, body type.

ВВЕДЕНИЕ

Для пациентов, проходящих коррекцию веса и фигуры, так же, как и для врача, важны объективизация результатов и возможность количественного измерения полученного эффекта. Ранее по результатам биоимпедансометрии было установлено, что через 12 месяцев после липосакции наблюдались статистически значимое уменьшение окружности талии на 11,1 % и бедер на 3,5 %, а также уменьшение общего жира на 13,9 % и висцерального жира на 13,9 % [1]. Также было установлено, что после водоструйной липосакции отмечается статистически значимое снижение жировой массы тела и повышение водного компонента [2]. Однако актуальна также оценка показателей метаболизма как

составляющих нутритивного статуса в динамике после коррекции фигуры, так как для части пациентов липосакция проводится не только для эстетической коррекции фигуры, но и для снижения повышенной массы тела за счет сокращения объемов подкожного жира [3].

Наряду с оценкой изменения показателей метаболизма в динамике после липосакции, научный интерес представляет определение факторов, способствующих улучшению компонентов нутритивного статуса, типа телосложения, а также снижению метаболического возраста [4, 5].

Цель исследования – проанализировать динамику изменения таких показателей метаболизма, как физический рейтинг, базальный метаболизм и метаболический возраст,

при оценке результатов липосакции, а также возможности их применения при коррекции фигуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило обсервационный характер, было одноцентровым, проспективным, выборочным, неконтролируемым. Критериями включения служили женский пол, участие в процедуре липосакции, возможность принять положение стоя после операции, согласие пациенток на проведение исследования; критериями исключения – невозможность принять вертикальное положение вследствие последствий анестезии и наличие компрессионного трикотажа, захватывающего всю стопу, отказ пациенток.

Водоструйная липосакция аппаратом Body Jet производилась пациенткам с локальными избытками жировых отложений с целью коррекции фигуры. Операция длилась от 20 до 90 мин в зависимости от количества оперированных анатомических зон и состояния зоны оперативного вмешательства, под местной инфильтрационной или общей анестезией. Во время операции в зону оперативного вмешательства вводился раствор Кляйна, большая часть его аспирировалась вместе с подкожным жиром.

Объем внутривенной инфузии в среднем составил 1933 ± 563 мл, медиана 2000 (2000; 2000) мл, объем влитого в зону инфильтрирующего раствора – от 360 до 10 000, медиана 4300 (2900–6750) мл, объем удаленной жировой ткани – от 200 до 4500, медиана 800 (510–1700) мл. Баланс между объемом введенной в зону липосакции жидкости и аспирированной жидкостью вместе с жировой тканью в среднем составил 617 мл, медиана 545 (263–713) мл.

Пациентки в большинстве случаев могли принять вертикальное положение для

проведения измерений уже через 3 ч после операции, практически все из них – на утро после вмешательства. Измерения состава тела проводились непосредственно перед операцией, сразу после операции и на 7-е сутки после операции).

Измерялись показатели состава тела, включая: физический рейтинг, базальный метаболизм и метаболический возраст, рассчитываемые анализатором состава тела автоматически.

Сразу после операции показатели метаболизма были определены у 26 пациентов, то есть у всех, кто проходил операцию липосакции в указанные сроки и мог принять вертикальное положение через 1–3 ч после нее. Все пациентки были оперированы амбулаторно либо выписаны на следующий день после операции. Измерения состава тела на 7-е сутки после операции удалось провести лишь у 18 пациенток. Масса и состав тела измерялись с помощью медицинских напольных электронных весов Tanita BC-542 с функцией биоимпедансометрии leg-to-leg, позволяющей на основании различия в электрической проводимости тканей организма определять процентное содержание компонентов тела и автоматически рассчитать показатели метаболизма. Перед взвешиванием в электронный анализатор вводились данные: пол, возраст и рост. Во время проведения исследования пациентки в легкой одежде чистыми оголенными стопами вставляли неподвижно на панель анализатора, равномерно распределяя массу тела между конечностями. Длительность измерения составляла менее 1 мин. Анализатор состава тела автоматически выводил на экран следующие показатели метаболизма: физический рейтинг, показатель базального метаболизма и метаболический возраст. Для расчета показателя базального метаболизма, согласно инструкции к биоимпеданс-

ному показателю, используются специальные формулы, включая формулу Харриса – Бенедикта, которая определяет его величину в зависимости от пола, и включает значения возраста, роста и массы тела [4]. На основании параметров состава тела автоматически определялся тип телосложения (physique rating) [6].

Полученные результаты были обработаны с помощью пакетов Microsoft Excel 2010 и Statistica 10,0. Размер выборки рассчитан исходя из необходимости достижения мощности исследования 0,8, при условии оценки зависимой выборки по *t*-критерию он составил 26 человек, также он определялся возможностью применения методики исследования в указанных условиях. Показатели были проверены на нормальность методами Шапиро – Уилка и Лиллиефорса, все они не носили характер нормального распределения, ввиду чего для статистического анализа использовались методы непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в формате «медиана (квартиль 1 – квартиль 3)». Достоверность различий между показателями метаболизма в динамике оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Различие между группами оценивали с помощью кри-

терия Манна – Уитни. Наличие и силу взаимосвязи между переменными определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считались результаты при значении ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Участниками исследования стали 26 пациенток в возрасте 24–55 лет, медиана 36 лет (30–44), рост – от 156 до 176 см, медиана 164 см (161–168), масса тела – от 54,2 до 80,9 кг, медиана 64,5 кг (59,8–70,8), индекс массы тела – от 19,3 до 29,6 кг/м², медиана 23,9 (22,1–25,8).

После липосакции масса тела значительно увеличилась с 64,5 (59,8–70,8) до 65,9 кг (60,1–73,5), через 7 дней – 64,9 кг (60,2–72,9) – $p = 0,001$. Исходные масса тела и индекс массы тела коррелировали со всем показателями обмена.

Динамика исходных показателей метаболизма сразу после операции и через 7 дней после липосакции представлена в таблице.

При анализе физического рейтинга, позволяющего оценить тип телосложения на основании состава тела, установлено, что более чем у половины пациенток при поступлении

Показатели метаболизма в динамике до и после липосакции

Показатель, среднее значение ± стандартное отклонение	При поступлении, $n = 26$	Сразу после операции, $n = 26$	На 7-е сутки после операции, $N^* = 18$
Масса тела, кг	64,5 (59,8–70,8)	65,9 (60,1–73,5)	64,9 (60,2–72,9); $p = 0,001$
Базальный метаболизм, ккал	1333 (1265–1407)	1340 (1289–1394); $p = 0,02$	1357 (1319–1482); $p = 0,04$
Базальный метаболизм, кДж	5586 (5293–5889)	5605 (5349–5861)	5670 (5530–5991)
Улучшение типа телосложения, %	–	11	22
Метаболический возраст больше фактического, %	42	27	0

Примечания: * – N – число наблюдений при наличии статистически значимого различия между показателями в динамике (по критерию Вилкоксона); в таблице указана величина ошибки p .

выявлен нормальный («идеальный») тип телосложения – 14 (54 %), то есть у них определяются средние показатели мышечной массы и среднее содержание жира, индекс массы тела в этой группе в среднем равнялся $22,5 \text{ кг/м}^2$ (21,8–24,3). У 10 (38 %) – полный тип телосложения, то есть повышенное содержание жира при среднем значении мышечной массы, при этом средний индекс массы тела у этих пациенток был немного повышен и равнялся $26,0 \text{ кг/м}^2$ (25,1–27,5), что означает у них наличие избыточной массы тела. То есть у этих пациенток не было явных признаков ожирения, так как индекс массы тела был почти в норме, однако определялось повышенное содержание жира (overfat). Соответственно операция была показана для коррекции контуров тела.

У одной (4 %) пациентки установлена «недостаточная физическая тренированность», то есть среднее содержание жира при сниженной мышечной массе ($\text{ИМТ} = 19,3 \text{ кг/м}^2$), ей можно было порекомендовать коррекцию состава тела для улучшения фигуры: повысить физическую активность, тогда контур тела улучшился бы за счет мышечного рельефа. У одной (4 %) пациентки выявлено «стандартное мускулистое телосложение», атлетическое, то есть большая мышечная масса и среднее содержание жира ($\text{ИМТ} = 25,2 \text{ кг/м}^2$), вероятно, она планировала улучшить свою внешность за счет удаления локальных жировых отложений.

Сразу после липосакции у 22 человек (85 %) тип телосложения не изменился. У троих (11 %) он перешел в лучшую сторону – из «полного» и «недостаточной физической тренированности» в нормальное телосложение, и из нормального – в атлетическое (относительно увеличилась доля мышечной массы за счет уменьшения жировой). На 7-е сутки после липосакции результат у всех из них сохранился.

Через 7 дней после липосакции отследить результаты удалось у 18 человек. Из них

тип телосложения улучшился с «полного» на «нормальное» телосложение – у 4 (22 %), не изменился – у 13 (72 %).

У одной (6 %) женщины тип телосложения, вычисленный анализатором, после операции ухудшился, перейдя из «нормального» в «полный», несмотря на то что часть жира была удалена при липосакции, таким же он сохранился и на 7-е сутки после операции. У этой пациентки исходно индекс массы тела равнялся $25,1 \text{ кг/м}^2$, масса тела – 66,0 кг, на 7-е сутки масса тела снизилась до 64,4 кг. Объем удаленного жира у этой пациентки составил 710 мл, объем внутривенной инфузии – 5000 мл, объем инфилтрирующего раствора – 2000 мл, при этом во время операции было аспирировано 4390 мл инфилтрирующего раствора и жировой ткани. Отрицательный результат у этой пациентки можно объяснить задержкой воды в зонах операции и их отеком вследствие операционной травмы. Также возможна ошибка измерения анализатора: измерения проводились однократно, а не дважды, как указано в протоколе, ввиду того, что пациенткам было затруднительно находиться в вертикальном положении для взвешивания. Учитывая, что двухэлектродный анализатор чувствителен к изменению положения тела и точке равновесия при взвешивании, возможно возникновение ошибок при измерениях, поэтому целесообразно проведение двух- или трехкратных измерений с вычислением среднего значения.

Таким образом, снижение объема жировой ткани после липосакции у 22 % пациенток способствовало улучшению типа телосложения и может рассматриваться как положительное влияние на нутритивный статус.

Следующий параметр, который был оценен с помощью анализатора состава тела, – показатель базального метаболизма (основной обмен, BMR).

Исходный уровень базального метаболизма у пациенток при поступлении имел

размах от 1199 до 1547 ккал, медиана 1334 (1265–1407) ккал. Он коррелировал с возрастом ($R = -0,4$; $p = 0,0001$), ростом ($R = 0,5$; $p = 0,004$), исходной массой тела ($R = 0,8$; $p = 0,0001$), индексом массы тела ($R = 0,5$; $p = 0,004$), а также с различием реального и метаболического возраста ($R = 0,6$; $p = 0,0005$).

Сразу после липосакции показатель базального метаболизма в среднем незначительно, но статистически значимо повысился до 1340 (1289–1394) ккал, что соответствует 5605 (5349–5861) кДж ($p = 0,02$). Через 7 дней у 18 человек он вырос еще сильнее и в среднем составил 1357 (1319–1482) ккал, то есть 5670 (5530–5991) кДж ($p = 0,04$). В целом основной обмен сразу после липосакции повысился у 16 (62 %) человек, не изменился у одной (4 %) женщины, у остальных 9 (34 %) он снизился. У 11 (61 %) из 18 человек на 7-е сутки после операции основной обмен повысился, по сравнению с исходным, у одной пациентки он не изменился, у остальных 6 (33 %) он уменьшился. Прирост основного обмена сразу после операции в среднем (медиана) составил 6,5 (–4,5–40,3) ккал, на 7-е сутки – 11 (–4,3–47,5) ккал.

Показатель базального метаболизма по данным литературы коррелирует с возрастом, массой тела, индексом массы тела [7]. Динамика показателей основного обмена на 7-е сутки после операции в данном исследовании коррелировала с балансом объема введенных и аспирированных в оперируемую зону жидкостей во время операции ($R = -0,8$; $p = 0,01$), которые соответствовали объему удаленной жировой ткани и, соответственно, операционной травме. С остальными показателями, включая исходную массу тела, индекс массы тела, возраст и другие, статистически значимой взаимосвязи динамики показателя базального метаболизма не обнаружено. Выявленная корреляция объясняет ухудшение типа телосложения у одной пациентки после липосакции.

Повышение уровня базального метаболизма отражает увеличение числа калорий, которое сжигается в течение дня, то есть способствует более интенсивному снижению массы тела. Чем ниже показатель базального метаболизма, тем медленнее происходит сжигание жира, тем выше вероятность ожирения.

На основании показателя базального метаболизма анализатором состава тела был автоматически отображен метаболический («биологический») возраст. Метаболический возраст при поступлении у 14 (54 %) пациентов оказался меньше фактического, у одной (4 %) женщины он соответствовал фактическому, у остальных 11 (42 %) – был больше, в некоторых случаях – на 16–21 год больше фактического. Статистический анализ (с помощью критерия Манна – Уитни) показал, что метаболический возраст был выше реального при более высоком значении массы тела ($p = 0,0001$), индекса массы тела ($p = 0,0003$) и более низком уровне основного обмена ($p = 0,002$). При поступлении метаболический возраст, по сравнению с реальным, коррелировал с исходной массой тела ($R = 0,8$; $p = 0,0001$), индексом массы тела ($R = 0,7$; $p = 0,0001$), уровнем базального метаболизма ($R = 0,7$; $p = 0,0001$). Большая величина метаболического возраста говорит о том, что следует увеличить мышечную массу за счет физической нагрузки [6].

Сразу после липосакции метаболический возраст стал соответствовать фактическому у 6 (23 %) пациенток, у 13 (50 %) он оказался меньше фактического. Остальные 7 (27 %) женщин продемонстрировали более старший возраст по показателям метаболизма, причем у 6 из них изначально метаболический возраст был ниже фактического. Это можно объяснить небольшими объемами липоаспирации ($R = -0,7$; $p = 0,0003$) и высокими цифрами инфузии в зону операции ($R = -0,6$; $p = 0,005$), за счет чего возросли

масса тела и отек тканей. Снижение метаболического возраста чаще наблюдалось при объеме липосакции 1000 мл и более ($p = 0,004$). Необходимо отметить, что факт повышения метаболического возраста сильно разочаровал пациенток, даже несмотря на объяснение этого явления отеком тканей. Однако в среднем метаболический возраст незначительно снизился на 0,4 года по сравнению с показателем при поступлении ($p = 0,5$).

На 7-е сутки метаболический возраст у 16 (89 %) уменьшился, а у остальных 2 (11 %) – не изменился по сравнению с исходным метаболическим возрастом, измеренным при поступлении. Ни у кого из 18 отслеженных на 7-е сутки метаболический возраст, по сравнению с исходным, не увеличился, несмотря на высокие цифры сразу после операции. Это можно объяснить снижением отека тканей, вызванного инфузией жидкости.

Метаболический возраст, по сравнению с реальным, на 7-е сутки после липосакции оказался меньше фактического у 10 (56 %) пациенток, у одной (6 %) он соответствовал фактическому, у 4 (22 %) оказался выше на 3–5 лет по сравнению с фактическим. Однако по сравнению с исходным возрастом он ни у кого не увеличился, а у 89 % пациенток уменьшился. Липосакция способствовала достоверному снижению метаболического возраста, по сравнению с измеренным при поступлении, в среднем на 3,1 г. ($p = 0,0007$). Метаболический возраст, по сравнению с реальным, коррелировал с объемом удаленной жировой ткани ($R = 0,9$; $p = 0,0001$), балансом введенной и аспирированной жидкости ($R = 0,8$; $p = 0,006$), а также исходной массой тела ($R = 0,6$; $p = 0,002$) и индексом массы тела ($R = 0,6$; $p = 0,006$). То есть метаболический возраст был ниже фактического у пациенток с меньшей массой тела и при более высоких показателях базального метаболизма.

При сопоставлении полученных результатов с данными литературы установлено, что метаболический возраст был больше биологического у 26 % здоровых лиц [8]. Высокие цифры метаболического возраста, старше физического, характерны для сниженной мышечной массы тела, вплоть до саркопении. Пациентам с выявленным высоким метаболическим возрастом следует увеличить физическую нагрузку, это позволит увеличить мышечную массу, в результате чего метаболический возраст уменьшится. Метаболический возраст может служить отражением метаболического состояния организма и являться целевым показателем при коррекции веса и фигуры, он может использоваться для скрининга метаболических нарушений (metabolic age-related stress) [9].

В целом методика биоимпедансного измерения показателей метаболизма до и после коррекции фигуры, в том числе хирургическим способом, может служить простым, доступным и неинвазивным методом оценки общего влияния операции на организм, но требует дальнейшего совершенствования. В результате исследования у большинства пациенток выявлен положительный эффект липосакции на показатели метаболизма: в среднем улучшился физический рейтинг, повысился показатель базального метаболизма, снизился метаболический возраст. Соответственно у большинства женщин после коррекции фигуры можно спрогнозировать большую скорость метаболизма, по сравнению с исходным, что при одних и тех же пищевых привычках и физической активности будет способствовать более интенсивной утилизации поступивших калорий и связанных с ними жировых отложений, косвенно способствуя улучшению результата коррекции фигуры.

Учитывая, что у 8 % пациенток, обратившихся для проведения липосакции, были выявлены нарушения состава тела, перед коррекцией фигуры целесообразно произ-

водить анализ состава тела для определения показаний по режимам питания и физической активности.

На сегодняшний день методы анализа состава тела и показателей метаболизма популярны у лиц, следящих за своим весом и здоровьем. Анализаторы состава тела применяются в фитнес-центрах и кабинетах коррекции фигуры, их показатели помогают объективизировать результаты работы над собственным телом.

Выводы

1. У ряда пациенток после липосакции отмечено улучшение следующих показателей метаболизма: физический рейтинг, базальный метаболизм, метаболический возраст.

2. Показатели метаболизма, определяемые биоимпедансным измерителем, могут использоваться как целевые: тип телосложения и метаболический возраст.

3. Метод двухэлектродной биоимпедансометрии при оценке показателей метаболизма в динамике, в том числе для оценки результатов оперативных вмешательств и коррекции фигуры, включая липосакцию, является простым и доступным, однако имеет ряд погрешностей и в ряде случаев требует повторных измерений.

Библиографический список

1. Escobar V.H., Miquet RLM., Expósito J.A. *et al.* Changes in body composition after treatment of abdominal lipodystrophy by means of liposuction. *RCAN* 2018; 28 (1): 55–66.
2. Плаксин С.А., Шарыбина Н.И. Сравнительный анализ методов биоимпедансометрии и калиперометрии при оценке динамики жировой ткани после водоструйной липосакции. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии* 2013; 1: 86–92.

3. Benatti F.B., Lira F.S., Oyama L.M., Oller do Nascimento C.M.P., Lancha Junior A.H. Strategies for reducing body fat mass: effects of liposuction and exercise on cardiovascular risk factors and adiposity. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 141–154.

4. Выборная К.В., Соколов А.И., Кобелькова И.В., Лавриненко С.В., Ключкова С.В., Никитюк Д.Б. Основной обмен как интегральный количественный показатель интенсивности метаболизма. *Вопросы питания* 2017; 86 (5): 5–10.

5. Sarafian D., Miles-Chan J.L., Yepuri G., Montani J.P., Schutz Y., Dulloo A.G. A standardized approach to study human variability in isometric thermogenesis during low-intensity physical activity. *Front Physiol.* 2013; 4: 155.

6. Tanita: understanding your measurements, publications, available at: <https://www.tanita.com/en>.

7. Olejníčková J., Forejt M., Čermáková E., Hudcová L. Factors influencing basal metabolism of Czechs of working age from South Moravia. *Cent. Eur. J. Public Health* 2019; 27 (2): 135–140.

8. Anaszewicz M., Banaś W., Wawrzeńczyk A., Budzyński J. Body Composition in Patients with Atrial Fibrillation. *Acta. Cardiol. Sin.* 2019; 35 (5): 484–492.

9. Moulis M., Vindis C. Autophagy in Metabolic Age-Related Human Diseases. *Cells* 2018; 7 (10): 149.

REFERENCES

1. Escobar V.H., Miquet RLM., Expósito J.A. *et al.* Changes in body composition after treatment of abdominal lipodystrophy by means of liposuction. *RCAN* 2018; 28 (1): 55–66.
2. Plaksin S.A., Sharybina N.I. Comparative analysis of bioelectrical impedance study and caliperometry in assessing the dynamics of adipose tissue after water-jet liposuction. *Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery* =

Annaly plasticheskoy, rekonstruktivnoy i estetichekoy khirurgii 2013; 1: 86–92 (in Russian).

3. Benatti F.B., Lira F.S., Oyama L.M., Oller do Nascimento CMP., Lancha Junior A.H. Strategies for reducing body fat mass: effects of liposuction and exercise on cardiovascular risk factors and adiposity. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2011; 4: 141–154.

4. Vybornaya K.V., Sokolov A.I., Kobelkova I.V., Lavrinenko S.V., Klochkova S.V., Nikityuk D.B. Basal metabolic rate as an integral indicator of metabolism intensity. *Voprosy pitaniia* 2017; 86 (5): 5–10 (in Russian).

5. Sarafian D., Miles-Chan J.L., Yepuri G., Montani J.P., Schutz Y., Dulloo A.G. A standardized approach to study human variability in isometric thermogenesis during low-intensity physical activity. *Front Physiol.* 2013; 4: 155.

6. Tanita: understanding your measurements, publications, available at: <https://www.tanita.com/en>.

7. Olejníčková J., Forejt M., Čermáková E., Hudcová L. Factors influencing basal metabolism of Czechs of working age from South Moravia. *Cent. Eur. J. Public Health* 2019; 27 (2): 135–140.

8. Anaszewicz M., Banaś W., Wawrzeńczyk A., Budzyński J. Body Composition in Patients with Atrial Fibrillation. *Acta. Cardiol. Sin.* 2019; 35 (5): 484–492.

9. Moulis M., Vindis C. Autophagy in Metabolic Age-Related Human Diseases. *Cells* 2018; 7 (10): 149.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.03.2022

Одобрена: 14.04.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Динамика показателей метаболизма после липосакции: физический рейтинг, базальный метаболизм и метаболический возраст / Н.И. Храмцова, С.А. Плаксин, А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 25–33. DOI: 10.17816/pmj39325-33

Please cite this article in English as: Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Sotskov A.Yu., Ponomarev D.N. Dynamics of metabolic parameters of liposuction: physical rating, basal metabolic rate and metabolic age. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 25–33. DOI: 10.17816/pmj39325-33

Научная статья

УДК 616.12-001.3-02: 617.541-001-06

DOI: 10.17816/pmj39334-40

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ И КАРДИОБИОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАКРЫТОЙ ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Д.С. Вахрушев

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

ELECTROCARDIOGRAPHIC AND CARDIOBIOCHEMICAL REACTIONS IN PATIENTS WITH CLOSED CHEST INJURY

D.S. Vakhrushev

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Исследовать электрофизиологические и клинко-биохимические характеристики сердечно-сосудистой системы при закрытой травме грудной клетки.

Материалы и методы. Обследовано 114 человек с диагнозом закрытой травмы грудной клетки, поступивших в торакальное отделение ГKB № 9 г. Ижевска. Анализировались причина и механизм получения травмы, данные клинических и функциональных методов исследования сердечно-сосудистой системы, данные амбулаторных карт и предыдущих профилактических осмотров. Группу сравнения составили 50 практически здоровых мужчин.

Результаты. Средний возраст лиц в основной группе и группе сравнения составил $45,9 \pm 12,8$ и $44,7 \pm 11,5$ г. соответственно. Преобладающими причинами травмы являлись: дорожно-транспортные происшествия – 17 человек (14,9 %), падение с большой высоты (выше высоты собственного роста) – 32 (28,0 %), падение с высоты собственного роста – 37 (32,5 %). У обследуемых установлено повышение значений маркеров повреждения миокарда и воспалительной реакции, а также изменения электрокардиографических показателей.

Выводы. Закрытая травма грудной клетки встречается в основном у работоспособного населения, что, конечно, является актуальным фактором в плане возможного неблагоприятного трудового прогноза. При анализе показателей ЭКГ и кардиометаболических характеристик были выявлены отклонения, ранее отсутствующие у данных пациентов и в группе сравнения и указывающие на повреждение миокарда.

Ключевые слова. Закрытая травма грудной клетки, ушиб сердца, электрическая стабильность сердца, инфаркты миокарда, ишемия миокарда.

© Вахрушев Д.С., 2022

тел. +7 912 855 54 17

e-mail: vds11.92@mail.ru

[Вахрушев Д.С. – аспирант кафедры врача общей врачебной практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП].

© Vakhrushev D.S., 2022

tel. +7 912 855 54 17

e-mail: vds11.92@mail.ru

[Vakhrushev D.S. – postgraduate student, Department of General Medical Practice and Internal Diseases with Course of Emergency of Advanced Training Faculty and Occupational Training].

Objective. To study the electrophysiological and clinicobiochemical characteristics of cardiovascular system in closed injury of the chest.

Materials and methods. There were examined 114 persons diagnosed the closed chest injury, who were admitted to the Thoracic Unit of City Clinical Hospital №9 in Izhevsk. The causes and mechanisms of injuries, the data of clinical and functional methods of investigations of cardiovascular system, the data of case histories and previous preventive examinations were analyzed. The comparison group involved 50 practically healthy men.

Results. The mean age of the persons in the main group and the comparison group was 45.9 ± 12.8 years and 44.7 ± 11.5 years, respectively. The prevailing causes of injury were the following: road accident – 17 persons (14.9 %), fall from a height (higher than one's own height) – 32 persons (28.0 %), fall from a height of one's own height – 37 persons (32.5 %). The increased values of the markers of myocardium damages and inflammatory reaction as well as the changes in electrocardiographic parameters were established among the examined persons.

Conclusions. The closed chest injury occurs mainly in the able-bodied population that, of course, is an actual factor for a possible unfavorable labour prognosis. When analyzing the ECG parameters and cardiometabolic characteristics, there were detected the deviations earlier absent in these patients and in patients of the comparison group, which showed the myocardial damage.

Keywords. Closed chest injury, heart contusion, electric heart stability, myocardial infarction, myocardial ischemia.

ВВЕДЕНИЕ

Вторая половина XX и начало XXI в. озаменовались бурным научно-техническим прогрессом. К сожалению, растет количество катастроф техногенного характера. Развитие машиностроения ведет к увеличению скоростных характеристик транспортных средств. Несмотря на внедрение автоматизированных систем, наблюдается постоянный рост производственного травматизма, особенно в странах с низким и средним уровнем экономического роста. Травмы закономерно касаются лиц трудоспособного молодого и среднего возраста, чаще мужчин. Помимо производственного и дорожно-транспортного травматизма, остается высоким процент бытовых травм, особенно распространенных в определенные времена года.

Одним из видов травм является закрытая травма грудной клетки (ЗТГК). Повреждения грудной клетки ввиду ее анатомического строения ведут к нарушению функции заключенных в нее органов, в том числе и сердца [1–3].

Тупая травма сердца (ТТС) относится к травме, полученной из-за тупой травмы груд-

ной клетки. Проявления варьируются от клинически «молчаливых», преходящих аритмий, до смертельного разрыва стенки сердца [1, 2]. По сути находка повреждения ткани миокарда является единственным способом подтверждения ТТС, например при операции или при вскрытии [2, 3]. Однако в подавляющем большинстве случаев эти подходы исключаются, а имеющиеся в арсенале врача клинические и рутинные диагностические методы исследования неспецифичны и до сих пор конкретно не обобщены. Что еще более важно, в отсутствие серьезной аритмии и гемодинамической нестабильности наличие ТТС становится сомнительным, несмотря на результаты неинвазивных исследований [4–7].

Истинная частота ТТС неизвестна. По литературным данным показатели значительно варьируются от 8 до 71 % [4, 5, 8].

В немногочисленных клинических исследованиях по изучению ТТС при травмах грудной клетки и брюшной полости сообщается, что число диагностируемых случаев значительно меньше, чем при серии аутопсий [9, 10]. Это может указывать либо на то, что более легкие формы травмы сердца недостаточно диагностируются, либо на то, что мно-

гие пациенты со значительной ТТС умирают на месте [5, 6, 9]. Только в единичных случаях есть данные по клинической интерпретации возможного «сердечно-сосудистого ответа» на ЗТТК. Так, в 2004 г. Schultz et al. сообщают, что ушиб миокарда является наиболее часто упоминаемым тупым повреждением сердца в 60–100 % случаев. Отсутствуют отдаленные наблюдения за лицами, получившими тупую травму грудной клетки. ТТС является, как правило, частью мультисистемной травмы и чаще всего ассоциируется с другими повреждениями грудной клетки, такими как перелом ребер, перелом грудины, пневмоторакс, гемоторакс и ушиб легкого [10]. При наличии этих травм ТТС имеет высокую вероятность, и эти травмы могут значительно влиять на трудовой и жизненный прогноз пациентов [6, 7, 9, 11]. Таким образом, мнения авторов относительно данного вопроса далеко не однозначны, а целенаправленные специальные исследования отсутствуют [12].

Цель исследования – изучение электрофизиологических и клинико-биохимических «ответов» со стороны сердечно-сосудистой системы при закрытой травме грудной клетки

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 114 пациентов, поступивших в торакальное отделение ГКБ № 9 г. Ижевска с диагнозом «закрытая травма грудной клетки», установленным хирургами и травматологами. Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст от 18 до 60 лет, время от момента получения травмы не более 48 ч. Критерии исключения: женский пол, верифицированная ишемическая болезнь сердца, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, пороки сердца, признаки дисплазии соединительной ткани (установленные по данным медицинской документации и анамнезу), наружное или внутреннее

кровотечение любой локализации, crush-синдром, смерть до взятия образцов крови. Группу сравнения составили 50 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 60 лет, проходящих первичный профилактический осмотр в отделении профилактики ГКБ № 9. По данным медицинской документации и анамнеза у лиц группы сравнения отсутствовали: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, пороки сердца, синдром дисплазии соединительной ткани. В группе сравнения проводилось то же специальное обследование, что и в основной группе.

Этиологические факторы травмы были следующие: дорожно-транспортные происшествия (ДТП) – 17 человек (14,9 %), падение с большой высоты (выше своего роста) – 32 (28 %), падение с высоты собственного роста – 37 (32,5 %), удар тяжелым предметом – 2 (1,8 %), сдавление – один (0,9 %) пациент, другие причины (различные виды бытовых травм, избиения) – 25 (21,9 %). Локализация и характер повреждений были следующими: перелом грудины – 5 человек (4,4 %), перелом ребер справа – 41 (28,5 %), перелом ребер слева – 21 (18,4 %), ушиб грудной клетки – 6 (5,2 %), политравма – 30 (26,3 %).

У всех пациентов проводилась регистрация жалоб и данных объективного осмотра в специально разработанную анкету наблюдения. Среди жалоб особое внимание уделялось жалобам на боли в области сердца, боли в других зонах грудной клетки, одышке. Среди объективных данных учитывались: частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД стоя и лежа), частота сердечных сокращений (ЧСС), характер сердечных тонов при аускультации. Проводилось определение следующих клинико-лабораторных показателей: АЛТ, АСТ, фибриноген, количества лейкоцитов, тропонина I. Всем пациентам выполнялась в динамике регистрация ЭКГ в 12 отведениях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов в основной группе составил $45,9 \pm 12,8$ г. Среди обследованных жалобы на острые боли различной интенсивности в области грудной клетки предъявляли 111 человек ($97,3 \pm 1,5$ %), боли за грудиной давящего характера – 9 ($7,9 \pm 2,5$ %). Одышка по объективным (ЧДД > 20 в мин) и субъективным данным определялась у 35 человек ($30,7 \pm 4,3$ %). Средние показатели систолического и диастолического АД лежа составили $119,3 \pm 28,1$ и $81,1 \pm 10,3$ мм рт. ст. соответственно, средний показатель ЧСС лежа составил $78,5 \pm 22,1$ уд. в мин. По данным электрокардиографии были выявлены следующие изменения: неполная блокада правой ножки пучка Гиса – один (0,9 %) случай, полная блокада правой ножки пучка Гиса – 2 (1,7 %), неполная блокада левой ножки пучка Гиса – один (0,9 $\pm$ 0,8 %). Зарегистрированы следующие нарушения ритма: частая суправентрикулярная экстрасистолия – у 3 человек ($2,6 \pm 1,4$ %), частая желудочковая экстрасистолия – у 3 ($2,6 \pm 1,4$ %), фибрилляция предсердий – у одного (0,9 %) пациента. Анализ сегмента ST и зубца T показал следующие отклонения: депрессия сегмента ST выявлена в 4 ($3,5 \pm 1,7$ %) случаях, элевация сегмента ST – в 4 ($3,5 \pm 1,7$ %), отрицательный зубец T – в 7 ($6,1 \pm 2,2$ %), сглаженность зубца T – в одном (0,9 $\pm$ 0,8 %) случае. Средняя длительность интервала QT составила $335,6 \pm 89,1$ мс, QTc – $419,0 \pm 82,0$ мс. Изменения, выявленные при электрокардиографии, сравнивались с соответствующими данными в медицинской документации пациентов. Специально отметим, что учитывались только вновь выявленные изменения.

Клинико-лабораторные данные спустя сутки после получения травмы: АСТ и АЛТ – $51,73 \pm 29,8$ и $34,0 \pm 15,5$ ЕД/л соответственно, фибриноген крови – $4,1 \pm 0,8$ г/л, коли-

чество лейкоцитов – $(9,9 \pm 4,1) \cdot 10^9$ /л. Положительная реакция на тропонин I имела место у 3 ($2,6 \pm 1,4$ %) пациентов.

Средний возраст пациентов в группе контроля составил $44,6 \pm 11,8$ г. Жалобы на одышку, боли в области груди и за грудиной в группе сравнения отсутствовали. Средние показатели систолического и диастолического АД лежа составили $122,0 \pm 15,1$ и $78,5 \pm 10,3$ мм рт. ст. соответственно, средний показатель ЧСС лежа составил $71,8 \pm 18,1$ уд. в мин.

По данным электрокардиографии у 3 (1,5 %) человек была выявлена синусовая тахикардия (ЧСС больше 80 уд. в мин). Изменений сегмента ST и зубца T в группе сравнения выявлено не было. Средняя длительность интервала QT составила $330,5 \pm 60,2$ мс, QTc – $405,0 \pm 70,5$ мс.

У пациентов группы сравнения показатели АСТ и АЛТ составили $35,7 \pm 11,8$ и $28,1 \pm 9,5$ ЕД/л соответственно, фибриноген – $3,2 \pm 0,5$ г/л, лейкоциты – $(6,9 \pm 1,9) \cdot 10^9$ /л. Положительная реакция на тропонин I отсутствовала.

По результатам анализа критерия Колмогорова – Смирнова полученные данные соответствуют нормальному распределению. Для проверки достоверности разницы средних величин применялся *t*-критерий Стьюдента.

Выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: ЧСС ($t = 3,51$; $p = 0,001$), АСТ ($t = 2,69$; $p = 0,009$), фибриноген ($t = 5,01$; $p = 0,001$), количество лейкоцитов ($t = 4,86$; $p = 0,001$), QTc ($t = 3,91$; $p = 0,001$). В основной группе, таким образом, отмечались достоверно более высокие показатели ЧСС, диастолического АД, фибриногена, лейкоцитов и скорректированного интервала QT.

Как видим из приведенных данных, ЗТТК наиболее часто встречается у мужчин среднего трудоспособного возраста. Частыми субъективными проявлениями являются острые или давящие боли в области груди

различной интенсивности и одышка. Показатели систолического АД в положении лежа статистически не отличались в основной группе и группе сравнения, диастолическое АД было выше в основной группе. Отмечено увеличение ЧСС в группе исследования.

В группе исследования выявлено повышение концентрации АСТ и фибриногена, увеличение количества лейкоцитов. При ЗТТК чаще встречаются изменения ЭКГ в виде нарушений ритма, проводимости, удлинения корригированного QT и девиации сегмента ST.

Выводы

1. Закрытая травма грудной клетки встречается в основном у трудоспособного населения – мужчин в среднем возрасте $45,9 \pm 12,8$ г., что, конечно, является актуальным социально значимым фактором. Основными причинами закрытой травмы грудной клетки явились ДТП и падения с различной высоты, при этом значительную часть среди причин занимает падение с высоты собственного роста. Клинические проявления (кардиалгия) и объективные данные при закрытой травме грудной клетки не носят характера явной коронарной недостаточности [13].

2. При анализе показателей ЭКГ, однако, были выявлены отклонения, не исключающие ишемию миокарда. Частые наджелудочковые и, особенно, желудочковые экстрасистолы свидетельствуют, как известно, об электрической нестабильности миокарда [14, 15]. Удлинение интервала QTc свидетельствует о повышенном риске желудочковых аритмий [14, 15]. Изменения концентрации АСТ и положительный тест на тропонин I не исключают так называемого повреждения миокарда. Концентрация фибриногена и количество лейкоцитов выше референсных значений свидетельствуют, вероятно, о воспалительной реакции в ответ как на саму травму, так и на возможное повреждение миокарда.

3. Термин «повреждение» в настоящее время активно внедряется в повседневную деятельность врачей всех специальностей (в нефрологии, гепатологии и др.) и подразумевает неясную патологию органа, возможно, обратимого характера. На основании вышеизложенных результатов мы считаем возможным употребление указанного обозначения в группе наблюдавшихся нами пациентов. Наше мнение диктует необходимость проведения в дальнейшем гистологических и эхокардиографических исследований для конкретизации изучаемого патологического процесса, а также проспективного наблюдения за пациентами. Тема является актуальной для экспертизы трудового прогноза и дальнейшего диспансерного наблюдения пациентов, перенесших закрытую травму грудной клетки.

Библиографический список

1. Ахтамов Д.А., Аминов У.Х., Карабаев Х.К. и др. Закрытая травма груди. Вестник врача общей практики 2004; 4: 28–30.
2. Багненко С.Ф., Тулупов А.Н. Актуальные проблемы диагностики и лечения тяжелой закрытой травмы груди. Скорая медицинская помощь 2009; 10 (2): 4–10.
3. Тулупов А.Н., Шаном Ю.Б. Классификация механических повреждений груди. Вестник хирургии 2007; 1: 21–22.
4. Choudhury L., Marsh J.D. Myocardial infarction in young patients. Am. J. Med. 1999; 107: 254–61.
5. Marcolini E.G., Keegan J. Blunt Cardiac Injury. Emerg. Med. Clin. North. Am. 2015; 33 (3): 519–527.
6. Huis In 't Veld M.A., Craft C.A., Hood R.E. Blunt Cardiac Trauma Review. Cardiol. Clin. 2018; 36 (1): 183–191.
7. Yousef R., Carr J.A. Blunt cardiac trauma: a review of the current knowledge and management. Ann Thorac Surg 2014; 98: 1134–40.

8. El-Chami M.F., Nicholson W., Helmy T. Blunt cardiac trauma. *J. Emerg. Med.* 2008; 35: 127–133.

9. Mattox K.L., Flint L.M., Carrico C.J., Grover F., Meredith J., Morris J., Rice C., Richardson D., Rodriguez A., Trunkey D.D. Blunt cardiac injury. *J. Trauma* 1992; 33 (5): 649–650.

10. Щеткина И.Н. Прогнозирование исхода закрытоизолированной и сочетанной травмы груди: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь 2001; 22.

11. Teixeira P.G., Georgiou C., Inaba K. et al. Blunt cardiac trauma: lessons learned from the medical examiner. *J. Trauma* 2009; 67: 1259–1264.

12. Skinner D.L., Laing G.L., Rodseth R.N., Ryan L., Hardcastle T.C., Muckart D.J. Blunt cardiac injury in critically ill trauma patients: a single centre experience. *Injury* 2015; 46 (1): 66–70.

13. Тактика врача-терапевта участкового: практическое руководство: для врачей-терапевтов участковых, врачей общей практики, клинических ординаторов и студентов старших курсов медицинских вузов. Под ред. А.И. Мартынова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 299.

14. Галин П.Ю., Сермягин Д.В. Электрическая нестабильность миокарда у больных инфарктом и её прогностическая информативность. *Российский кардиологический журнал* 2016; (8): 26–30.

15. Осипова И.В., Антропова О.Н., Шахматова К.И., Кондаков В.Д. Электрическая нестабильность миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и профессиональным стрессом. *Российский кардиологический журнал* 2014; (8): 73–76.

REFERENCES

1. Akhtamov D.A., Aminov U.Kh., Karabaev Kh.K. i dr. Closed chest injury. *Vestnik*

vracha obshchey praktiki 2004; 4: 28–30 (in Russian).

2. Bagnenko S.F., Tulupov A.N. Actual problems of diagnosis and treatment of severe closed chest trauma. *Skoraya meditsinskaya pomoshch'* 2009; 10 (2): 4–10 (in Russian).

3. Tulupov A.N., Shapot Yu.B. Classification of mechanical damage to the chest. *Vestnik khirurgii* 2007; 1: 21–22 (in Russian).

4. Choudhury L., Marsh J.D. Myocardial infarction in young patients. *Am. J. Med.* 1999; 107: 254–61.

5. Marcolini E.G., Keegan J. Blunt Cardiac Injury. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2015; 33 (3): 519–27.

6. Huis In 't Veld M.A., Craft C.A., Hood R.E. Blunt Cardiac Trauma Review. *Cardiol. Clin.* 2018; 36 (1): 183–191.

7. Yousef R., Carr J.A. Blunt cardiac trauma: a review of the current knowledge and management. *Ann Thorac Surg.* 2014; 98: 1134–40.

8. El-Chami M.F., Nicholson W., Helmy T. Blunt cardiac trauma. *J. Emerg. Med.* 2008; 35: 127–133.

9. Mattox K.L., Flint L.M., Carrico C.J., Grover F., Meredith J., Morris J., Rice C., Richardson D., Rodriguez A., Trunkey D.D. Blunt cardiac injury. *J. Trauma.* 1992; 33 (5): 649–650.

10. Shchetkina I.N. Predicting the outcome of closed and isolated and combined chest injury: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm' 2001; 22 (in Russian).

11. Teixeira P.G., Georgiou C., Inaba K. et al. Blunt cardiac trauma: lessons learned from the medical examiner. *J. Trauma* 2009; 67: 1259–1264.

12. Skinner D.L., Laing G.L., Rodseth R.N., Ryan L., Hardcastle T.C., Muckart D.J. Blunt cardiac injury in critically ill trauma patients: a single centre experience. *Injury* 2015; 46 (1): 66–70.

13. Tactics of the local general practitioner: prakticheskoe rukovodstvo: dlya vrachey-

terapevtov uchastkovykh, vrachev obshchey praktiki, klinicheskikh ordinatov i studentov starshikh kursov meditsinskikh vuzov. Pod red. A.I. Martynova. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media 2021; 299 (in Russian).

14. Galin P.Yu., Sermyagin D.V. Electrical instability of the myocardium in patients with myocardial infarction and its prognostic information value. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2016; (8): 26–30 (in Russian).

15. Osipova I.V., Antropova O.N., Shakhmatova K.I., Kondakov V.D. Electrical instability of the myocardium in young men with arterial

hypertension and occupational stress. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2014; (8): 73–76 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.03.2022

Одобрена: 14.04.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Вахрушев, Д.С. Электрокардиографические и кардиобиохимические реакции у пациентов с закрытой травмой грудной клетки / Д.С. Вахрушев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 34–40. DOI: 10.17816/pmj39334-40

Please cite this article in English as: Vakhrushev D.S. Electrocardiographic and cardiobiochemical reactions in patients with closed chest injury. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 34-40. DOI: 10.17816/pmj39334-40

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Научный обзор

УДК 616-006.6

DOI: 10.17816/pmj39341-54

ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА В РАННЕМ ВЫЯВЛЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**П.А. Пономарев^{1*}, В.Е. Моисеенко^{1,2}, А.В. Павловский¹, С.А. Попов¹,
А.С. Турлак¹, Д. А. Гранов^{1,2}**

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург,

²Первый Санкт-Петербургский медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Россия

NEW-ONSET TYPE II DIABETES MELLITUS IN EARLY DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER: LITERATURE REVIEW

P.A. Ponomarev^{1*}, V.E. Moiseenko^{1,2}, A.V. Pavlovsky¹, S.A. Popov¹, A.S. Turlak¹, D.A. Granov^{1,2}

¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after
Academician A.M. Granov, St. Petersburg,

²The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russian Federation

Проведен анализ литературных данных о связи между сахарным диабетом (СД) 2-го типа и раком поджелудочной железы (РПЖ). Раннее выявление РПЖ остается нерешенной проблемой онкологии, что

© Пономарев П.А., Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Попов С.А., Турлак А.С., Гранов Д.А., 2021

тел. +7 953 350 22 33

e-mail: surgepon@gmail.com

[Пономарев П.А. (*contact person) – хирург, онколог, аспирант кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Моисеенко В.Е. – кандидат медицинских наук, хирург, онколог отделения хирургии № 2, доцент кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Павловский А.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии, научный руководитель отделения хирургии № 2; Попов С.А. – кандидат медицинских наук, хирург, онколог отделения хирургии № 2; Турлак А.С. – клинический ординатор кафедры радиологии, хирургии и онкологии; Гранов Д.А. – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель].

© Ponomarev P.A., Moiseenko V.E., Pavlovsky A.V., Popov S.A., Turlak A.S., Granov D.A., 2022

tel. +7 953 350 22 33

e-mail: surgepon@gmail.com

[Ponomarev P.A. (*contact person) – surgeon, oncologist, postgraduate student, Department of Radiology, Surgery and Oncology; Moiseenko V.E. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist of Surgery Unit № 2, Associate Professor of Department of Radiology, Surgery and Oncology; Pavlovsky A.V. – MD, PhD, Professor of Department of Radiology, Surgery and Oncology, Chief Scientist of Surgery Unit № 2; Popov S.A. – Candidate of Medical Sciences, surgeon, oncologist of Surgery Unit № 2; Turlak A.S. – clinical resident, Department of Radiology, Surgery and Oncology; Granov D.A. – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Chief Scientist].

обусловлено отсутствием патогномичных симптомов для данного заболевания на ранних стадиях, а также сложностями в визуализации изменений поджелудочной железы и дифференциальной диагностике с доброкачественными нозологиями. Изучено 59 статей на отечественном и зарубежных языках, проведен анализ представленных в литературе данных о связи СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ. На момент обращения за медицинской помощью, доля пациентов, у которых заболевание представлено резектабельными формами, составляет менее 15 %. В настоящее время существующие методы диагностики не позволяют решить данную проблему – это диктует необходимость поиска новых подходов, которые позволят повысить частоту раннего выявления РПЖ. По результатам исследований отмечена связь впервые выявленного СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ. По данным ряда авторов, манифестация СД 2-го типа у лиц в возрасте > 50 лет, определяемая по уровню глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л в случайном анализе при наличии классических признаков гипергликемии, или уровню гликированного гемоглобина $HbA1C \geq 6,5$ %, – может являться ранним проявлением РПЖ. Таким образом, впервые выявленный СД 2-го типа у пациентов в возрасте старше 50 лет потенциально может использоваться для выделения группы больных, требующей направленного обследования. Дальнейшее изучение этого вопроса позволит разработать специализированную программу для раннего выявления РПЖ.

Ключевые слова. Рак поджелудочной железы, раннее выявление, сахарный диабет.

The literature data on the connection between type 2 diabetes mellitus (DM) and pancreatic cancer (PC) were analyzed. Early detection of pancreatic cancer remains an unsolved problem of oncology because of absence of pathognomonic symptoms for this disease at the early stages, difficulties in visualizing changes in the pancreas as well as difficulties in differential diagnosis with benign tumors. Fifty nine articles in Russian and English were studied, and the data presented in literature regarding the connection between type 2 diabetes mellitus and early stages of pancreatic cancer have been analyzed. Resectable pancreatic cancer makes up less than 15 % of the cases during initial medical examination. Currently, the existing methods of diagnostics do not allow solving the problem of early detection of pancreatic cancer – it dictates the need to search for a new marker that will improve the early diagnosis of this tumor. According to the results of many studies, there has been detected a connection between the new-onset type 2 diabetes mellitus and early stages of pancreatic cancer. Based on the data published by a number of authors, manifestation of the new-onset type 2 diabetes mellitus in patients over fifty (fasting blood glucose level ≥ 7 mmol/L, or a blood glucose sugar level $\geq 11,1$ mmol/L after performing oral glucose tolerance test, or random blood glucose level $\geq 11,1$ mmol/L with a typical hyperglycemia signs and symptoms) can serve as an early symptom of pancreatic cancer.

Thus, the new-onset type 2 diabetes mellitus in persons aged 50 years or older can potentially be used to identify a group of patients requiring a directional examination for the purpose of early detection of pancreatic cancer. Further studies on this problem could allow us to formulate a special program of early diagnostics of pancreatic cancer.

Keywords. Pancreatic cancer, early diagnostics, diabetes mellitus.

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) находится на 14-м месте в структуре онкологической нозологии в мире. По данным международной организации Globocan, РПЖ в 2020 г. впервые установлен у 495 773 больных, что составило 2,6 % в структуре мировой онкологической заболеваемости. На РПЖ приходится 466 003 смерти, что делает

его седьмой по значимости причиной смерти от онкологического заболевания среди обоих полов. В структуре злокачественных новообразований (ЗНО) органов желудочно-кишечного тракта смертность от РПЖ находится на 5-м месте – после рака печени, желудка, ободочной кишки и пищевода, и составляет 4,7 % среди всех ЗНО [1].

В Российской Федерации в 2020 г. диагноз РПЖ был впервые установлен у 19 011

больных, что составило 3,4 % в структуре онкологической патологии. Средний возраст пациентов, которым диагноз РПЖ установлен впервые, составил 67,8 г. Отмечается ежегодная неуклонная тенденция к росту заболеваемости РПЖ, в период с 2010 по 2020 г. среднегодовой темп прироста 1,52 %. Стандартизированный показатель смертности от РПЖ среди обоих полов в 2020 г. составил 6,88 % [2].

Удельный вес больных с впервые диагностированной IV стадией заболевания изменился с 39,5 % в 2014 г. до 51,4 % в 2019 г., а у пациентов с III стадией в 2019 г. – 33,3 % (убыль по сравнению с 2014 г. – 15,3 %). В 2019 г. у 15,2 % пациентов заболевание диагностировали на II стадии. Удельный вес пациентов с диагностированной I стадией в 2019 г. составил 6,6 % [3].

Поскольку РПЖ чаще всего выявляется на поздних стадиях, радикальное хирургическое лечение возможно лишь у 10–15 % больных [4]. Пятилетняя выживаемость больных РПЖ составляет 29 % для I стадии, 11 % для II–III стадии и менее 3 % для IV стадии, независимо от лечения [5].

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые программы раннего выявления РПЖ [6–9]. В настоящее время ведется поиск маркеров, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, которые позволят решить эту проблему. С этой целью рядом авторов предложено исследование панкреатического сока у пациентов с подозрением на ЗНО поджелудочной железы для определения мутаций в генах опухолевой супрессии K-Ras. По данным метаанализа, проведенного N. Patel, чувствительность этого метода для протоковой аденокарциномы составила порядка 20–25 %, специфичность – 13 %. Предпринимались попытки исследования белков p53, p16, онкогена DPC4, а также определение повышенной активности теломераз в гистологическом материале. Однако они не нашли

широкого распространения в практической онкологии ввиду сложности выполнения, необходимости специальной аппаратуры, а также получения образцов ткани поджелудочной железы, что делает невозможным применение их в качестве инструмента для раннего выявления [4, 10].

В 2013 г. Poruk et al. провели метаанализ для изучения чувствительности и специфичности онкомаркеров СА 19–9 и ракового эмбрионального антигена (РЭА) для РПЖ с использованием в качестве контрольной группы пациентов с доброкачественными заболеваниями поджелудочной железы, в него вошли 57 исследований, включающих 3285 больных РПЖ, которые соответствовали критериям отбора для расчета чувствительности, и 37 исследований, включающих 1882 пациента с доброкачественным заболеванием поджелудочной железы, которые удовлетворяли критериям отбора для расчета специфичности. Для онкомаркера СА 19–9 средняя чувствительность составила 78,2 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 76,1–80,2 %), средняя специфичность – 82,8 % (95 % ДИ 79,9–85,3 %). Для онкомаркера РЭА средняя чувствительность составила 44,2 % (95 % ДИ 38,5–50 %), средняя специфичность – 87,5 % (95 % ДИ 82,5–91,2 %). Авторы сделали вывод, что данные онкомаркеры могут быть полезны в диагностике РПЖ у пациентов, имеющих клинические проявления, но не могут использоваться для раннего выявления в популяции [11]. В исследовании, проведенном в Корее, было обследовано 70 940 «бессимптомных» человек, у которых определяли уровень СА 19–9. Из 1063 пациентов с высоким уровнем СА 19–9 – только у 4 установлен диагноз РПЖ и были выявлены 11 ЗНО других локализаций. По данным исследователей, положительная прогностическая ценность онкомаркера СА 19–9 для выявления РПЖ составила 0,9 % в бессимптомной популяции, это

позволило сделать вывод о нецелесообразности использования этого показателя [12]. Таким образом, определение опухолевых маркеров СА19–9 и РЭА в сыворотке крови нецелесообразно использовать для раннего выявления РПЖ ввиду их недостаточной специфичности, что может приводить к ложноположительным результатам [11–14].

По данным некоторых исследований, в роли диагностических маркеров возможно использование различных типов микроРНК, которые участвуют в развитии РПЖ. В качестве образцов для выделения этих белковых структур могут использоваться плазма крови пациента, панкреатический сок. Согласно результатам исследований, у больных РПЖ отмечается гиперэкспрессия -miR-376a, miR-301, miR-155, miR-21, miR-221 и miR-222, miR-196b в панкреатическом соке [15–17]. В ходе исследования Bloomston et al. выделили 21 тип микроРНК в секрете поджелудочной железы, гиперэкспрессия которых позволяла определять наличие РПЖ на ранних стадиях. Однако в настоящее время их роль до конца не изучена, в этом направлении ведется активная работа с целью определения возможностей использования этого маркера [15].

В раннем выявлении РПЖ применяются такие методы, как УЗИ, эндоУЗИ с биопсией, МСКТ, однако они выполняются только по показаниям – пациентам, имеющим клинические проявления. В свою очередь при обследовании пациентов, имеющих риск наличия РПЖ, по данным литературы чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ колеблются от 75 до 89 % и от 90 до 99 % соответственно – это обусловлено несколькими факторами, включая опыт врача, выполняющего исследование, индекс массы тела пациента, забрюшинное расположение поджелудочной железы и наличие газа в кишке, однако УЗИ не позволяет судить о злокачественной природе новообразования [18, 19]. ЭндоУЗИ, несмотря на высокую чувстви-

тельность, которая по разным данным составляет от 90 до 99 %, – не рекомендуется для рутинного обследования ввиду инвазивности методики [20–23]. МСКТ имеет диагностическую точность 83,3 % с чувствительностью и специфичностью 81,4 и 43,0 % соответственно, что обусловлено гиповаскулярным характером кровоснабжения опухоли и анатомическими особенностями поджелудочной железы [24–27].

Учитывая различные ограничения и недостатки существующих методов диагностики для раннего выявления РПЖ, рядом исследователей была предпринята попытка выделить клиничко-анамнестические особенности течения РПЖ, сопутствующие ранним стадиям. По данным литературы до 80 % больных РПЖ на момент установки диагноза имеют в анамнезе впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа). Согласно результатам зарубежных исследований, этот симптомокомплекс может являться ранним симптомом развития онкологического заболевания, что может быть использовано для раннего выявления РПЖ и целенаправленного обследования пациентов групп риска [28, 29].

Цель исследования – проведение анализа литературных данных о взаимосвязи СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было изучено 59 статей на отечественном и иностранных языках, проведен анализ представленных в литературе данных о связи СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Связь между СД 2-го типа и РПЖ подтверждается результатами лабораторных оценок уровня глюкозы и инсулина в клини-

ческих исследованиях [30]. Было высказано предположение, что инсулинорезистентность и связанные с ней гипергликемия, гиперинсулинемия и воспаление являются основными механизмами, способствующими развитию РПЖ, ассоциированного с впервые выявленным диабетом [31]. Известно, что ведущим звеном патогенеза СД 2-го типа является инсулинорезистентность, сопровождающаяся относительной инсулиновой недостаточностью даже на фоне компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность обусловливается уменьшением числа рецепторов к инсулину в мышечной ткани, в жировой ткани и в печени либо нарушениями пострецепторных взаимодействий (интернализации гормон-рецепторного комплекса, аутофосфорилирования β -субъединицы рецептора или фосфорилирования других белковых субстратов внутриклеточных передающих сигнальных систем) в инсулинзависимых тканях. Со стороны островкового аппарата поджелудочной железы ответом на инсулинорезистентность является компенсаторное усиление секреции инсулина, что в течение определенного промежутка времени позволяет преодолевать инсулиновую резистентность и препятствовать развитию стойкой гипергликемии. Однако хроническая гиперинсулинемия уменьшает число рецепторов в тканях-мишенях, происходит развитие десенситизации. В результате чего инсулинорезистентность усиливается, и β -клетки становятся неспособными реагировать на гипергликемию. В результате снижения количества выделяемого инсулина не происходит нормализации уровня глюкозы. Этот процесс имеет постоянную тенденцию к возрастанию из-за существующей и при этом нарастающей инсулинорезистентности.

Резистентность к инсулину и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к повышению уровня циркулирующих инсулиноподобных факторов роста (insulin-like

growth factor, IGF), что, по данным многих авторов, лежит в основе взаимосвязи между впервые выявленным СД 2-го типа и риском РПЖ [32,33]. Согласно данным D.K. Andersen et al. [34], это обусловлено хроническим воздействием сверхфизиологических уровней инсулина на некоторые участки экзокринной части поджелудочной железы, что приводит к активации рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-1R).

Повышенное потребление панкреатоцитами глюкозы в результате компенсаторной гиперинсулинемии приводит к избыточному накоплению конечных продуктов гликирования, что усиливает окислительный стресс и ведет к нарушению регуляции активирующих факторов транскрипции, таких как ядерный фактор-kB, AP-1 и EGR-1, что важно для развития и прогрессирования опухоли [31, 32]. В экспериментах показано, что окислительный стресс ингибирует эффекты инсулина на жировую ткань, что в свою очередь приводит к интенсификации липолиза. Это приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК), преимущественно в порталную систему. В печени СЖК препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, обуславливая развитие инсулинорезистентности на уровне печени. СЖК также подавляют тормозящее действие инсулина на глюко-неогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Согласно гипотезе Randle, СЖК, конкурируя с субстратом в цикле «глюкоза – жирные кислоты», препятствуют утилизации глюкозы миоцитами, что также способствует развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Известно также, что адипоциты, помимо регуляции высвобождения жирных кислот, отвечают за регуляцию гормонов и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и резистин, которые могут способствовать

неоангиогенезу, прогрессированию опухоли и метастазированию [31, 35–37].

Инсулин регулирует биодоступность IGF, снижая выработку печенью IGF-связывающих белков. Гиперинсулинемия ведет к чрезмерной активности IGF-1, который обладает митогенным и антиапоптотическим действием, кроме того, сигнальная трансдукция, опосредованная IGF-1, увеличивает пролиферацию, инвазию и экспрессию медиаторов ангиогенеза [32, 38–40].

По данным M. Pollak, IGF1R-опосредованное инициирование сигнальной трансдукции активирует внутриклеточные сигнальные пути, в том числе mTOR, Ras/Raf/активируемую митогеном протеинкиназу [41].

По результатам исследования, проведенного Rachael Z. Stolzenberg-Solomon et al., не обнаружено связи между риском РПЖ и уровнями IGF-1 (отношение шансов (ОШ) = 0,67; 95 % ДИ 0,37–1,21; $p = 0,17$) и IGF-2 (ОШ = 0,70; 95 % ДИ 0,38–1,27; $p = 0,12$) в плазме крови, а также соотношением между уровнем IGF-1 и IGF-связывающего белка-3 (ОШ = 0,85; 95 % ДИ 0,50–1,46; $p = 0,54$), однако после проведения статистической обработки данные нельзя признать достоверными [42–44].

В свою очередь по результатам многих исследований, у пациентов с СД 2-го типа совокупность этих патофизиологических механизмов может приводить к развитию РПЖ [45–50]. По данным Международной ассоциации панкреатологов (International Association of Pancreatology – IAP), в качестве раннего симптома РПЖ может выступать манифестация СД 2-го типа, которая происходит с типичной клинической картиной: пациент предъявляет жалобы на полидипсию, полиурию, слабость [50]. При поражении органов-мишеней пациент может предъявлять жалобы на нарушение зрения, парестезии. Диагностика СД 2-го типа основывается на результатах лабораторного исследования метаболиз-

ма глюкозы. В настоящее время для диагностики СД 2-го типа используются следующие критерии (рекомендации Американской диабетической ассоциации – ADA, 2014): 1) глюкоза плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; 2) или глюкоза плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы; 3) или глюкоза плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л в случайном анализе при наличии классических признаков гипергликемии; 4) или гликированный гемоглобин HbA1C $\geq 6,5$ % [51].

У каждого четвертого пациента манифестация СД 2-го типа происходит на фоне отсутствия клинических проявлений РПЖ, что обеспечивает потенциальное окно возможностей для ранней диагностики РПЖ [52].

Согласно данным исследований, риск РПЖ увеличивается в 2 раза при наличии в анамнезе СД 2-го типа, впервые выявленного за год до диагноза РПЖ [53].

По данным метаанализа, включающего 9220 пациентов с СД 2-го типа: пациенты, страдающие диабетом менее 4 лет, имеют на 50 % больший риск развития РПЖ по сравнению с пациентами, имеющими длительно текущий СД 2-го типа (более 5 лет в анамнезе) (ОШ 2,1 против 1,5; $p = 0,005$) [54].

По результатам когортного исследования, включающего 1 421 794 пациентов – впервые выявленный СД 2-го типа (анамнез ≤ 2 лет) повышает риск РПЖ в 2,2 раза (95 % ДИ 1,84–2,56) [54]. СД 2-го типа чаще диагностируется в течение 3 лет, предшествующих диагностике РПЖ [55].

В исследовании «случай – контроль», в котором участвовали 512 пациентов с установленным диагнозом РПЖ в 75 % диагностирован впервые выявленный СД 2-го типа [56]. Согласно результатам метаанализа: риск РПЖ снижался в зависимости от длительности существующего СД 2-го типа: ≤ 2 лет ОШ = 2,9; 95 % ДИ 2,1–3,9; $p < 0,0001$; 3–5 лет ОШ = 1,9; 95 % ДИ 1,3–2,6; $p < 0,0001$; 6–10 лет ОШ = 1,6; 95 % ДИ 1,2–2,3; $p < 0,0001$;

11–15 лет ОШ = 1,3; 95 % ДИ 0,9–2,0; $p < 0,0001$; > 15 лет ОШ = 1,4; 95 % ДИ 1,0–2,0; $p < 0,0001$. Среди больных СД 2-го типа риск был выше у тех, кто использовал инсулин (ОШ 0 = 2,2; 95 % ДИ 1,6–3,7; $p < 0,0001$) [30]. В ходе исследования распространенности СД 2-го типа среди 183 больных с установленным диагнозом РПЖ выявлено, что у 72,7 % ($n = 133$) пациентов наблюдалось нарушение метаболизма глюкозы, СД 2-го типа установлен у 26,8 % ($n = 49$), причем у 57,2 % ($n = 28$) был впервые выявленным [57]. Согласно данным, полученным M. Pelaez-Luna et al., средний интервал между манифестацией СД 2-го типа и диагнозом РПЖ составлял в среднем 10 месяцев (95 % ДИ 5–29; $p < 0,0001$) [58]. В 2015 г. был создан Консорциум U01 для изучения взаимосвязи СД 2-го типа и РПЖ совместно с Национальным институтом изучения рака (National cancer institute – NCI) было проведено когортное исследование, включавшее 1096 больных СД 2-го типа, в ходе которого целенаправленно обследовали пациентов с наличием следующих факторов риска: возраст > 50 лет, потеря массы тела и повышение уровня глюкозы в крови за год до постановки диагноза СД 2-го типа. Это позволило выявить 78 % случаев РПЖ у пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа ($n = 7/9$). При этом после распределения пациента в группу риска применялись дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза РПЖ, такие как МСКТ и эндоУЗИ. Однако в данном исследовании не оценивались клиничко-анамнестические особенности манифестации СД 2-го типа у пациентов с РПЖ [59].

Выводы

В настоящее время существующие методы не позволяют решить проблему раннего выявления РПЖ – это диктует необходимость поиска нового маркера, который по-

зволит улучшить раннее выявление РПЖ. По результатам многих исследований, отмечена связь впервые выявленного СД 2-го типа и ранних стадий РПЖ [43–57]. По данным ряда авторов, манифестация СД 2-го типа у лиц в возрасте > 50 лет, определяемая по уровню глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы, или уровню глюкозы плазмы крови $\geq 11,1$ ммоль/л в случайном анализе при наличии классических признаков гипергликемии, или уровню гликированного гемоглобина $HbA1C \geq 6,5$ % – может являться ранним проявлением РПЖ [48–49]. По литературным данным, этот симптомокомплекс может являться ранним симптомом развития РПЖ, что может быть использовано для раннего выявления этого онкологического заболевания и целенаправленного обследования пациентов групп риска.

Библиографический список

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J. Clin. 2021; 3: 209–249.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шах-зодова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России 2021; 252.
3. Моисеенко В.Е., Павловский А.В., Гранов Д.А., Кочорова Л.В., Додонova И. В., Хижа В. В., Язенок А. В., Яковенко Т. В. Анализ статистических показателей населения Санкт-Петербурга, страдающих злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Вестник Российской Военно-медицинской академии 2021; 2: 155–164.

4. Циммерман Я.С. Рак поджелудочной железы: Terra incognita современной гастроэнтерологии. Клиническая медицина 2015; 10: 5–13.
5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J. Clin. 2020; 70: 7–30.
6. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Löhr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., Van Laethem J.L., Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. Pancreatology 2015; 1: 8–18.
7. Покатаев И.А., Гладков О.А., Загайнов В.Е., Кудашкин Н.Е., Лядов В.К., Пятютко Ю.И., Подлужный Д.В., Трякин А.А., Черных М.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020; 10: 27.
8. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takaori K. Pancreatic cancer. Lancet 2016; 388: 73–85.
9. Hart P.A., Chari S.T. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 17: 36–38.
10. Patel N., Petrinic T., Silva M., Soonawalla Z., Reddy S., Gordon-Weeks A. The Diagnostic Accuracy of Mutant KRAS Detection from Pancreatic Secretions for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2020; 12: 2353.
11. Poruk K.E., Gay D.Z., Brown K., Mulvihill J.D., Boucher K.M., Scaife C.L., Firpo M.A., Mulvihill S.J. The clinical utility of CA 19-9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. Curr. Mol. Med. 2013; 13: 340–351.
12. Kim J.E., Lee K.T., Lee J.K., Paik S.W., Rhee J.C., Choi K.W. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. Journal of gastroenterology and hepatology 2004; 2: 182–186.
13. Wu E., Zhou S., Bhat K., Ma Q. CA 19-9 and pancreatic cancer. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2013; 1: 53–55.
14. Swords D.S., Firpo M.A., Scaife C.L., Mulvihill S.J. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. Onco. Targets Ther. 2016; 9: 7459–7467.
15. Khan M.A., Zubair H., Srivastava S.K., Singh S., Singh A.P. Insights into the Role of microRNAs in Pancreatic Cancer Pathogenesis: Potential for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. Advances in Experimental Medicine and Biology 2015; 889: 71–87.
16. Lee E.J., Gusev Y., Jiang J., Nuovo G.J., Lerner M.R., Frankel W.L., Morgan D.L., Postier R.G., Brackett D.J., Schmittgen T.D. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. Int J Cancer 2007; 120: 1046–1054.
17. Bloomston M., Frankel W.L., Petrocca F., Volinia S., Alder H., Hagan J.P., Liu C.G., Bhatt D., Taccioli C., Croce C.M. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. JAMA 2007; 297: 1901–1908.
18. Conrad C., Fernández-Del Castillo C. Pre-operative evaluation and management of the pancreatic head mass. J. Surg. Oncol. 2013; 1: 23–32.
19. Ashida R., Tanaka S., Yamanaka H., Okagaki S., Nakao K., Fukuda J., Nakao M., Ioka T., Katayama K. The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience. Diagnostics (Basel). 2018; 1: 2.
20. Rösch T., Lorenz R., Braig C., Feuerbach S., Siewert J.R., Schusdziarra V., Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. Gastrointest Endosc. 1991; 3: 347–352.
21. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. World J Gastrointest Oncol. 2014; 9: 360–368.
22. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009.

23. Gangi A., Malafa M., Klapman J. Endoscopic Ultrasound-Based Pancreatic Cancer Screening of High-Risk Individuals: A Prospective Observational Trial. *Pancreas*. 2018; 5: 586–591.
24. Gangi S., Fletcher J.G., Nathan M.A., Christensen J.A., Harmsen W.S., Crownbart B.S., Chari S.T. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2004; 4: 897–903.
25. US Preventive Services Task Force, Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Curry S.J., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 5: 438–444.
26. Miura S., Takikawa T., Kikuta K., Hamada S., Kume K., Yoshida N., Tanaka Y., Matsumoto R., Ikeda M., Kataoka F., Sasaki A., Hatta W., Inoue J., Masamune A. Focal Parenchymal Atrophy of the Pancreas Is Frequently Observed on Pre-Diagnostic Computed Tomography in Patients with Pancreatic Cancer: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 9: 1693.
27. Costache M.I., Costache C.A., Dumitrescu C.I., Tica A.A., Popescu M., Baluta E.A., Anghel A.C., Saftoiu A., Dumitrescu D. Which is the Best Imaging Method in Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis and Staging – CT, MRI or EUS? *Curr Health Sci. J*. 2017; 2: 132–136.
28. De Souza A., Irfan K., Masud F., Saif M.W. Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. *JOP* 2016; 2: 144–148.
29. Li Y., Bian X., Wei S., He M., Yang Y. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence. *Cancer Manag. Res*. 2019; 11: 8257–8268.
30. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011; 2: 189–197.
31. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol. Carcinog*. 2012; 1: 64–74.
32. Bergmann U., Funatomi H., Yokoyama M., Beger H.G., Korc M. Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles. *Cancer Res*. 1995; 10: 2007–2011.
33. Suzuki H., Li Y., Dong X., Hassan M.M., Abbruzzese J.L., Li D. Effect of insulin-like growth factor gene polymorphisms alone or in interaction with diabetes on the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 12: 3467–3473.
34. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S.T., Abbruzzese J.L. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017; 5: 1103–1110.
35. Ogihara T., Asano T., Katagiri H., Sakoda H., Anai M., Shojima N., Ono H., Fujishiro M., Kushiya A., Fukushima Y., Kikuchi M., Noguchi N., Aburatani H., Gotob Y., Komuro I., Fujita T. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor- κ B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 2004; 47: 794–805.
36. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006; 1: 4–12.
37. Gopaul N.K., Manraj M.D., Hébé A., Lee Kwai Yan S., Johnston A., Carrier M.J., Anggård E.E. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 6: 706–712.
38. Ohmura E., Okada M., Onoda N., Kamiya Y., Murakami H., Tsushima T., Shizume K. Insulin-like growth factor I and transforming growth factor alpha as autocrine growth factors

in human pancreatic cancer cell growth. *Cancer Res.* 1990; 50: 103–107.

39. *Stoeltzing O., Liu W., Reinmuth N., Fan F., Parikh A.A., Bucana C.D., Evans D.B., Semenza G.L., Ellis L.M.* Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer. *Am. J. Pathol.* 2003; 3: 1001–1011.

40. *Zeng H., Datta K., Neid M., Li J., Parangi S., Mukhopadhyay D.* Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor for proliferation, invasion, and VPF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res. Commun.* 2003; 1: 46–55.

41. *Pollak M.* Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 12: 915–28.

42. *Stolzenberg-Solomon R.Z., Limburg P., Pollak M., Taylor P.R., Virtamo J., Albanes D.* Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 3: 438–44.

43. *Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S.* Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br. J. Cancer.* 2007; 1: 98–104.

44. *Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S.* Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2007; 16: 7923–7928.

45. *Pfeffer F., Koczan D., Adam U., Benz S., von Dobschuetz E., Prall F., Nizze H., Thiesen H.J., Hopt U.T., Löbner M.* Expression of connexin 26 in islets of Langerhans is associated with impaired glucose tolerance in patients with pan-

creatic adenocarcinoma. *Pancreas.* 2004; 29: 284–290.

46. *Permert J., Larsson J., Fruin A.B., Tate-moto K., Herrington M.K., von Schenck H., Adrian T.E.* Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas.* 1997; 15: 60–68.

47. *Permert J., Larsson J., Westermarck G.T., Herrington M.K., Christmanson L., Pour P.M., Westermarck P., Adrian T.E.* Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 313–318.

48. *Chari S.T., Klee G.G., Miller L.J., Raimondo M., DiMagno E.P.* Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 640–645.

49. *Aggarwal G., Rabe K.G., Petersen G.M., Chari S.T.* New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatology* 2012; 12: 156–161.

50. *American Diabetes Association 2.* Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care* 2020; 43: 14–31.

51. *Samuels T.A., Cohen D., Brancati F.L., Coresh J., Kao W.H.* Delayed diagnosis of incident type 2 diabetes mellitus in the ARIC study. *Am. J. Manag. Care.* 2006; 12: 717–724.

52. *Everhart J., Wright D.* Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605–1609.

53. *Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Ber-rington de González A., Barzi F., Woodward M.* Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer.* 2005; 92: 2076–2083.

54. *Gupta S., Vittinghoff E., Bertenthal D., Corley D., Shen H., Walter L.C., McQuaid K.* New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1366–1372.

55. *Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., Timmons L.J., Ransom J., de Andrade M., Petersen G.M.* Pancreatic cancer-associated diabetes

mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–101.

56. Pannala R., Leirness J.B., Bamlet W.R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981–987.

57. Кашиинцев А.А., Коханенко Н.Ю. Взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал 2013; 4: 36–39.

58. Pelaez-Luna M., Takahashi N., Fletcher J.G., Chari S.T. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2157–2163.

59. Sharma A., Kandlakunta H., Nagpal S.J.S., Feng Z., Hoos W., Petersen G.M., Chari S.T. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155: 730–739.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 3: 209–249.

2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzodova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality) Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdrava Rossii 2021; 252 (in Russian).

3. Moiseenko V.E., Pavlovskiy A.V., Granov D.A., Kochorova L.V., Dodonova I.V., Khizha V.V., Yazenok A.V., Yakovenko T.V. Analysis of statistics of indicators of the population of St. Petersburg, detection of malignant neoplasms of the pancreas. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* 2021; 2: 155–164 (in Russian).

4. Tsimmerman Ya.S. Pancreatic cancer: terra incognita in modern gastroenterology. *Klinicheskaya meditsina* 2015; 10: 5–13 (in Russian).

5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017; 67: 7–30.

6. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Löhr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., Van Laethem J.L., Heinemann V. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. *Pancreatology* 2015; 1: 8–18.

7. Pokataev I.A., Gladkov O.A., Zagaynov V.E., Kudashkin N.E., Lyadov V.K., Patyutko Yu.I., Podluzhnyy D.V., Tryakin A.A., Chernykh M.V. Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer. *Zlokhachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2* 2020; 10.27 (in Russian).

8. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takatori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388: 73–85.

9. Hart P.A., Chari S.T. Is Screening for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals One Step Closer or a Fool's Errand? *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17: 36–38.

10. Patel N., Petrinic T., Silva M., Soonawalla Z., Reddy S., Gordon-Weeks A. The Diagnostic Accuracy of Mutant KRAS Detection from Pancreatic Secretions for the Diagnosis of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2353.

11. Poruk K.E., Gay D.Z., Brown K., Mulvihill J.D., Boucher K.M., Scaife C.L., Firpo M.A., Mulvihill S.J. The clinical utility of CA 19–9 in pancreatic adenocarcinoma: diagnostic and prognostic updates. *Curr. Mol. Med.* 2013; 13: 340–351.

12. Kim J.E., Lee K.T., Lee J.K., Paik S.W., Rhee J.C., Choi K.W. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19–9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2004; 2: 182–186.

13. Wu E., Zhou S., Bhat K., Ma Q. CA 19–9 and pancreatic cancer. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2013; 1: 53–55.
14. Swords D.S., Firpo M.A., Scaife C.L., Mulvihill S.J. Biomarkers in pancreatic adenocarcinoma: current perspectives. *Onco. Targets Ther.* 2016; 9: 7459–7467.
15. Khan M.A., Zubair H., Srivastava S.K., Singh S., Singh A.P. Insights into the Role of microRNAs in Pancreatic Cancer Pathogenesis: Potential for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2015; 889: 71–87.
16. Lee E.J., Gusev Y., Jiang J., Nuovo G.J., Lerner M.R., Frankel W.L., Morgan D.L., Postier R.G., Brackett D.J., Schmittgen T.D. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int. J. Cancer.* 2007; 120: 1046–1054.
17. Bloomston M., Frankel W.L., Petrocchi F., Volinia S., Alder H., Hagan J.P., Liu C.G., Bhatt D., Taccioli C., Croce C.M. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297: 1901–1908.
18. Conrad C., Fernández-Del Castillo C. Preoperative evaluation and management of the pancreatic head mass. *J. Surg. Oncol.* 2013; 1: 23–32.
19. Asbida R., Tanaka S., Yamanaka H., Okagaki S., Nakao K., Fukuda J., Nakao M., Ioka T., Katayama K. The Role of Transabdominal Ultrasound in the Diagnosis of Early Stage Pancreatic Cancer: Review and Single-Center Experience. *Diagnostics (Basel).* 2018; 1: 2.
20. Rösch T., Lorenz R., Braig C., Feuerbach S., Siewert J.R., Schusdziarra V., Classen M. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc.* 1991; 3: 347–352.
21. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J. Gastrointest Oncol.* 2014; 9: 360–368.
22. Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. Diseases of the pancreas. Moscow: GEOTAR-Media 2009 (in Russian).
23. Gangi A., Malafa M., Klapman J. Endoscopic Ultrasound–Based Pancreatic Cancer Screening of High-Risk Individuals: A Prospective Observational Trial. *Pancreas.* 2018; 5: 586–591.
24. Gangi S., Fletcher J.G., Nathan M.A., Christensen J.A., Harmsen W.S., Crownhart B.S., Chari S.T. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004; 4: 897–903.
25. US Preventive Services Task Force, Owens D.K., Davidson K.W., Krist A.H., Barry M.J., Cabana M., Caughey A.B., Curry S.J., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Pbert L., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Pancreatic Cancer: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2019; 5: 438–444.
26. Miura S., Takikawa T., Kikuta K., Hamada S., Kume K., Yoshida N., Tanaka Y., Matsumoto R., Ikeda M., Kataoka F., Sasaki A., Hatta W., Inoue J., Masamune A. Focal Parenchymal Atrophy of the Pancreas Is Frequently Observed on Pre-Diagnostic Computed Tomography in Patients with Pancreatic Cancer: A Case-Control Study. *Diagnostics (Basel).* 2021; 9: 1693.
27. Costache M.I., Costache C.A., Dumitrescu C.I., Tica A.A., Popescu M., Baluta E.A., Angel A.C., Saftoiu A., Dumitrescu D. Which is the Best Imaging Method in Pancreatic Adenocarcinoma Diagnosis and Staging – CT, MRI or EUS? *Curr. Health Sci. J.* 2017; 2: 132–136.
28. De Souza A., Irfan K., Masud F., Saif M.W. Diabetes Type 2 and Pancreatic Cancer: A History Unfolding. *JOP* 2016; 2: 144–148.
29. Li Y., Bian X., Wei S., He M., Yang Y. The relationship between pancreatic cancer and type 2 diabetes: cause and consequence. *Cancer. Manag. Res.* 2019; 11: 8257–8268.
30. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three

large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011; 2: 189–197.

31. Li D. Diabetes and pancreatic cancer. *Mol. Carcinog*. 2012; 1: 64–74.

32. Bergmann U., Funatomi H., Yokoyama M., Beger H.G., Korc M. Insulin-like growth factor I overexpression in human pancreatic cancer: evidence for autocrine and paracrine roles. *Cancer Res*. 1995; 10: 2007–2011.

33. Suzuki H., Li Y., Dong X., Hassan M.M., Abbruzzese J.L., Li D. Effect of insulin-like growth factor gene polymorphisms alone or in interaction with diabetes on the risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 12: 3467–3473.

34. Andersen D.K., Korc M., Petersen G.M., Eibl G., Li D., Rickels M.R., Chari S.T., Abbruzzese J.L. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017; 5: 1103–1110.

35. Ogihara T., Asano T., Katagiri H., Sakoda H., Anai M., Shojima N., Ono H., Fujisbiro M., Kushiya A., Fukushima Y., Kikuchi M., Noguchi N., Aburatani H., Gotob Y., Komuro I., Fujita T. Oxidative stress induces insulin resistance by activating the nuclear factor- κ B pathway and disrupting normal subcellular distribution of phosphatidylinositol 3-kinase. *Diabetologia* 2004; 47: 794–805.

36. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. 2006; 1: 4–12.

37. Gopaul N.K., Manraj M.D., Hébé A., Lee Kwai Yan S., Johnston A., Carrier M.J., Anggård E.E. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 6: 706–712.

38. Ohmura E., Okada M., Onoda N., Kamiya Y., Murakami H., Tsushima T., Shizume K. Insulin-like growth factor I and transforming growth factor alpha as autocrine growth factors in human pancreatic cancer cell growth. *Cancer Res*. 1990; 50: 103–107.

39. Stoeltzing O., Liu W., Reinmuth N., Fan F., Parikh AA, Bucana C.D., Evans D.B., Semenza G.L., Ellis L.M. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer. *Am. J. Pathol*. 2003; 3: 1001–1011.

40. Zeng H., Datta K., Neid M., Li J., Parangi S., Mukhopadhyay D. Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor for proliferation, invasion, and VPF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2003; 1: 46–55.

41. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat. Rev. Cancer*. 2008; 12: 915–28.

42. Stolzenberg-Solomon R.Z., Limburg P., Pollak M., Taylor PR, Virtamo J., Albanes D. Insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding protein-3, and pancreatic cancer in male smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2004; 3: 438–44.

43. Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S. Circulating insulin-like growth factor axis and the risk of pancreatic cancer in four prospective cohorts. *Br. J. Cancer*. 2007; 1: 98–104.

44. Wolpin B.M., Michaud D.S., Giovannucci E.L., Schernhammer E.S., Stampfer M.J., Manson J.E., Cochrane B.B., Rohan T.E., Ma J., Pollak M.N., Fuchs C.S. Circulating insulin-like growth factor binding protein-1 and the risk of pancreatic cancer. *Cancer Res*. 2007; 16: 7923–7928.

45. Pfeffer F., Koczan D., Adam U., Benz S., von Dobschuetz E., Prall F., Nizze H., Thiesen H.J., Hopt U.T., Löbner M. Expression of connexin26 in islets of Langerhans is associated with impaired glucose tolerance in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*. 2004; 29: 284–290.

46. Permert J., Larsson J., Fruin A.B., Tatemoto K., Herrington M.K., von Schenck H., Adrian T.E. Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. *Pancreas*. 1997; 15: 60–68.
47. Permert J., Larsson J., Westermarck G.T., Herrington M.K., Christmansson L., Pour P.M., Westermarck P., Adrian T.E. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 313–318.
48. Chari S.T., Klee G.G., Miller L.J., Raimondo M., DiMagno E.P. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2001; 121: 640–645.
49. Aggarwal G., Rabe K.G., Petersen G.M., Chari S.T. New-onset diabetes in pancreatic cancer: a study in the primary care setting. *Pancreatol* 2012; 12: 156–161.
50. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes care*. 2020; 43: 14–31.
51. Samuels T.A., Cohen D., Brancati F.L., Coresh J., Kao W.H. Delayed diagnosis of incident type 2 diabetes mellitus in the ARIC study. *Am. J. Manag. Care*. 2006; 12: 717–724.
52. Everhart J., Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 1605–1609.
53. Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Bertrington de González A., Barzi F., Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer*. 2005; 92: 2076–2083.
54. Gupta S., Vittinghoff E., Bertenthal D., Corley D., Shen H., Walter L.C., McQuaid K. New-onset diabetes and pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 1366–1372.
55. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., Timmons L.J., Ransom J., de Andrade M., Petersen G.M. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 2008; 134: 95–101.
56. Pannala R., Leirness J.B., Bamlet W.R., Basu A., Petersen G.M., Chari S.T. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008; 134: 981–987.
57. Kashintsev A.A., Kokhanenko N.Yu. Relationship between diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal* 2013; 4: 36–39 (in Russian).
58. Pelaez-Luna M., Takahashi N., Fletcher J.G., Chari S.T. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. *Am. J. Gastroenterol* 2007; 102: 2157–2163.
59. Sharma A., Kandlakunta H., Nagpal S.J.S., Feng Z., Hoos W., Petersen G.M., Chari S.T. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155: 730–739.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 01.03.2022

Одобрена: 15.03.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа в раннем выявлении рака поджелудочной железы: обзор литературы / П.А. Пономарев, В.Е. Моисеенко, А.В. Павловский, С.А. Попов, А.С. Турлак, Д. А. Гранов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 41–54. DOI: 10.17816/pmj39341-54

Please cite this article in English as: Ponomarev P.A., Moiseenko V.E., Pavlovsky A.V., Popov S.A., Turlak A.S., Granov D.A. New-onset type II diabetes mellitus in early diagnosis of pancreatic cancer: literature review. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 41–54. DOI: 10.17816/pmj39341-54

Научный обзор
УДК 616-089.193.4
DOI: 10.17816/pmj39355-62

ПРОНИКАЮЩИЕ РАНЕНИЯ ПОЗВОНОЧНЫХ АРТЕРИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.А. Карасов¹, А.А. Антонян², В.А. Самарцев^{1*}, А.Ю. Опарин³, Е.В. Круглов³

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

²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, г. Ростов-на-Дону,

³Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Россия

PENETRATING WOUNDS OF VERTEBRAL ARTERIES: LITERATURE REVIEW

I.A. Karasov¹, A.A. Antonyan², V.A. Samartsev^{1*}, A.Yu. Oparin³, E.V. Kruglov³

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don,

³City Clinical Hospital №4, Perm, Russian Federation

Проникающие ранения позвоночной артерии – крайне редкая патология, чей удельный вес невелик даже среди повреждений сосудов шеи. Данное жизнеугрожающее состояние ввиду своей редкости не всегда вовремя диагностируется, а в случае своевременной постановки диагноза представляет собой непростую задачу для хирурга. Представлены данные о распространенности проникающих повреждений позвоночных артерий, анатомия и развитие данных сосудов, методы диагностики и лечения подобных ранений, а также анализ осложнений и исходов.

Ключевые слова. Травма сосуда, позвоночная артерия, проникающее ранение артерии.

Penetrating wounds of the vertebral artery is an extremely rare pathology; its weight is not large even among the damages of the cervical vessels. This life-threatening state due to its rarity is not always diagnosed in time, and in case of a timely diagnostics, it is a complicated task for a surgeon. The paper presents the data regarding prevalence of penetrating damages of the vertebral arteries, anatomy and development of these vessels, methods of diagnostics and treatment of these wounds as well as complications and outcomes.

Keywords. Vascular trauma, vertebral artery, penetrating artery wound.

© Карасов И.А., Антонян А.А., Самарцев В.А., Опарин А.Ю., Круглов Е.В., 2022

тел. +7 902 801 73 31

e-mail: samarcev-v@mail.ru

[Карасов И.А. – врач-ординатор; Антонян А.А. – врач-ординатор; Самарцев В.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1; Опарин А.Ю. – сердечно-сосудистый хирург, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии; Круглов Е.В. – сердечно-сосудистый хирург].

© Karasov I.A., Antonyan A.A., Samartsev V.A., Oparin A.Yu., Kruglov E.V., 2022

tel. +7 902 801 73 31

e-mail: samarcev-v@mail.ru

[Karasov I.A. – resident; Antonyan A.A. – resident; Samartsev V.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of General Surgery №1; Oparin A.Yu. – cardiovascular surgeon, Head of Cardiovascular Surgery Unit; Kruglov E.V. – cardiovascular surgeon].

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение позвоночной артерии (ПА) – редкое состояние, которое встречается менее чем в 1 % случаев от всех травм артерий [1]. Вследствие этой редкости, литературные данные о травмах позвоночных артерий представлены в основном описанием клинических случаев, одноцентровыми небольшими исследованиями [2–4] и единичными обзорами [5]. Более 90 % от всех повреждений позвоночных артерий происходят вследствие тупых травм и прочих неспецифических воздействий, на проникающие же ранения данных сосудов приходится менее 9 % всех случаев. К этой категории относятся ятрогенные, ножевые и огнестрельные ранения ПА [1, 5]. Проникающие ранения ПА являются жизнеугрожающими состояниями, поскольку в подобных случаях возможно появление массивной кровопотери вплоть до геморрагического шока, а также развитие острого нарушения мозгового кровообращения [1].

РАЗВИТИЕ И ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Примитивные межсегментарные артерии (МСА) впервые появляются из несросшихся примитивных дорсальных аорт на 1-й стадии 6 сомитов. У взрослых (T2/T3 – L3/L4) сохраняется от 14 до 16 пар МСА аортального происхождения. Первые 6 шейных МСА объединяются с проатлантальной артерией и образуют подключичную артерию, позвоночную артерию и вертебробазиллярное соединение [6, 7].

Позвоночная артерия имеет четыре сегмента: Сегмент V1 – идёт от начала артерии до ее входа в отверстие поперечного отростка шейного позвонка на уровне CVI. Наиболее часто позвоночная артерия берет начало от проксимальной подключичной артерии.

Если позвоночная артерия начинается от дуги аорты, то она обычно входит в отверстие поперечного отростка CV. Чаще встречается вариант, при котором левая позвоночная артерия начинается от подключичной артерии и входит в отверстие поперечного отростка CVI. Вход в отверстие поперечного отростка может располагаться на уровне C4, C5, C7. Описаны редкие случаи, когда левая позвоночная артерия возникает из левой общей сонной артерии или наружной сонной артерии. Описаны редкие варианты происхождения правой позвоночной артерии из аорты, сонных артерий или плечевого ствола [7].

Сегмент V2 позвоночной артерии – вертикальная часть позвоночной артерии. Начинается от точки входа ее в отверстие поперечного отростка до поперечного отростка C2. Сегмент V3 позвоночной артерии продолжается от выхода из поперечного отростка C2 до входа в спинномозговой канал. После выхода из отверстия поперечного отростка C2 артерия следует латерально и кзади и входит в отверстие поперечного отростка C1. Затем артерия следует назад и медиально и располагается в горизонтальной борозде на краниальной поверхности задней дуги C1. Ближе к срединной линии позвоночная артерия резко поворачивает и проникает через атлантозатылочную мембрану в позвоночный канал. В некоторых случаях сегмент V3 может дать начало затылочной артерии [7].

Сегмент V4 проникает через твердую мозговую оболочку мозга и попадает в большое затылочное отверстие, на уровне которого артерия располагается кпереди от продолговатого мозга, иногда образуя анастомоз с противоположной позвоночной артерией. Экстракраниальные сегменты позвоночной артерии дают начало достаточно крупным ветвям, кровоснабжающим глубокие мышцы шеи и мозговые оболочки. Зад-

няя оболочечная ветвь берет начало от позвоночной артерии выше уровня С1 и ниже большого затылочного отверстия и кровоснабжает намет мозжечка и медиальные отделы твердой мозговой оболочки затылочной ямки. Перед образованием базилярной артерии позвоночные артерии отдают ветви, которые следуют вниз и медиально и, объединяясь друг с другом, образуют переднюю спинномозговую артерию; задние спинномозговые артерии иногда начинаются от задних нижних мозжечковых артерий или от интракраниальных сегментов позвоночных артерий [6, 7]

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Как уже было сказано ранее, на все травмы ПА различной этиологии приходится менее 1 % (около 0,5 %) от всех повреждений артерий [1, 8]. Основными причинами травмы ПА являются тупые травмы, сопровождающиеся переломами шейных позвонков, особенно вследствие автодорожных происшествий, и проникающие ранения, часто криминального характера.

Несколько другая картина обнаруживается в районах с трудной криминогенной обстановкой: так, Mwipatayi et al., представляя данные о пациентах, получавших лечение по поводу травм ПА в Groote Schuur Hospital в Кейптауне (ЮАР), сообщают о 41 пациенте с огнестрельным ранением ПА, 51 – с ножевым ранением, 3 – с ятрогенным повреждением и только о 6 случаях тупой травмы данного сосуда [3].

Asenio et al. (2020), проанализировав данные 71 статьи (серии случаев, клинические случаи), обобщили данные о 462 проникающих ранениях позвоночных артерий за период с 1893 по 2018 г. Только 361 случай имел достаточную характеристику для анализа. Механизм травмы был указан только у 341 пациента – в 131 случае это были

ножевые ранения (38 %), в 178 (51 %) – огнестрельные. Анатомическое расположение ранений было описано только у 177 (49 %) пациентов: 92 (25,4 %) слева, 84 (23,2 %) справа и в одном случае – с обеих сторон. Данные об анатомическом сегменте повреждения ПА доступны для 204 пациентов (56,4 %): 28 (7,7 %) – V1, 125 (34,5 %) – V2 и 51 (14,1 %) – V3 [5].

По данным Schellenberg et al. (2020), полученным в результате анализа сведений из Национального реестра данных о травмах (National Trauma Data Bank), только 9 % от всех повреждений ПА происходят вследствие проникающих ранений. Наиболее часто с проникающими травмами в стационары США поступают молодые мужчины (средний возраст 28 лет, 81 % пострадавших – мужского пола). В 79 % случаев причиной повреждения были насильственные действия (ножевое или огнестрельное ранение, нанесенные другим лицом) [1].

В целом данные, полученные нами в серии случаев, совпадают с общемировыми тенденциями – пациенты в исследуемой группе – мужчины трудоспособного возраста с криминальными ранениями ПА.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики повреждений позвоночных артерий применяют мультиспиральную компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением, ангиографию и ультразвуковое дуплексное сканирование [3, 8, 9]. Особенностью проникающих ранений ПА является то, что при поступлении пациента с данной патологией часто продолжается массивное артериальное кровотечение, что резко ограничивает время на диагностические мероприятия и выбор тактики ведения пациента. Часто из приемного покоя пациент попадает на операционный стол без выполнения методов

инструментального исследования. В случае с рентгенохирургическими вмешательствами, ангиография проводится непосредственно перед лечебной манипуляцией [3].

Примечательно, что с широким внедрением в практику ангиографических исследований произошли изменения в тактике лечения повреждений позвоночной артерии. По данным J. Meier с соавт. [23], отмечается рост числа случаев повреждений позвоночной артерии в мирное время (с 3 до 15 %), что, вероятно, связано с возросшими диагностическими возможностями. Без применения ангиографии повреждения позвоночной артерии могут быть не диагностированы при отсутствии клинической картины или если она слабовыражена [22, 23].

Именно поэтому наиболее подходящим методом диагностики при проникающих ранениях головы и шеи выглядит селективная ангиография, которую можно смело называть золотым стандартом для уточнения диагноза [10]. Минусами данного подхода являются инвазивный характер этого метода и отсутствие рентгенооперационных во многих небольших и непрофильных лечебных учреждениях. Наименее инвазивный тестовый метод – ультразвуковая доплерография – в данном случае малоэффективен, так как большая часть позвоночных артерий анатомически труднодоступна. Плюсами являются доступность, неинвазивность и возможность определить скорость и направление кровотока по артериям [10]. С развитием технологий компьютерная томография с контрастным усилением постепенно начинает вытеснять селективную ангиографию в диагностике ранений артерий головы и шеи. Так, в некоторых исследованиях КТ демонстрирует чувствительность в почти 98 % и специфичность в 100 % при подобных травмах [11]. МРТ с контрастом является оптимальным методом для одновременного поиска повреждения артерий и ишемических

изменений головного мозга, однако чувствительность данного метода для диагностики ранений сосудов значительно ниже, нежели у КТ и ангиографии – до 60 % [10, 12].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

После опыта Второй мировой войны были сформулированы положения, которые легли в основу хирургии кровеносных сосудов шеи и актуальны до сих пор. Во-первых, адекватность мозгового кровообращения в условиях односторонней перевязки сонных (или позвоночных артерий) определяется такими факторами, как строение Виллизиева круга, состояние стенки и просвета сосудов, способность поддерживать в сосудах головного мозга достаточное артериальное давление, наличие нарушений артериального давления. Во-вторых, основным мероприятием при ранениях и перевязке магистральных артерий шеи должно быть восполнение кровопотери. В-третьих, восстановительные операции на повреждённых сосудах имеют преимущество перед лигатурными методами. Бурное развитие ангиохирургии во второй половине XX в. привело к существенному улучшению исходов лечения раненых в шею за счет появления новых методов диагностики повреждений сосудов шеи (ангиография, доплерография, компьютерная томография) и разработки эндоваскулярных методов лечения, о чем упоминалось выше [20, 21, 22, 23].

Наиболее частым вмешательством, выполняемым при проникающих ранениях ПА, является открытое вмешательство с перевязкой артерии – по данным Asenio et al. (2020) подобной тактики придерживаются хирурги в 43 % случаев. Несмотря на некоторую консервативность хирургов в вопросах лечения подобных травм, современные методы лечения с применением эндоваскулярных технологий выглядят достаточно многообещаю-

щими [13]. Эндоваскулярная эмболизация проводится более чем в 30 % случаев, в 11 % используется сочетанная методика. Наиболее редким способом лечения является имплантация стент-графтов – всего 10 случаев. Интересен тот факт, что в более чем 27 % случаев используется выжидательная тактика с наблюдением и консервативным ведением пациента [5]. Schellenberg et al. (2020) указывают на тот факт, что в группе пациентов с огнестрельными ранениями ПА доля консервативного ведения выше, нежели в группе травм от холодного оружия [1]. Редкость подобных ранений и отсутствие единых рекомендаций и протоколов ведения оставляют лечащему врачу творческий простор, что приводит к появлению оригинальных методик. Например, Rejkić et al. приводят случай лечения пациента с проникающим ранением ПА, которому после клипирования проксимального отдела ПА в дистальный отрезок артерии с гемостатической целью был введен катетер Фогарти, удаленный только через три дня после операции, других вмешательств не выполнялось. Наблюдение в течение 14 месяцев не выявило никаких осложнений [14].

В случае сочетания повреждения позвоночной артерии с аневризмой этого же сосуда задача хирурга заметно усложняется. Вмешательства при аневризмах интравертебрального сегмента *a. vertebralis* представляют собой непростую проблему из-за анатомической труднодоступности и низкого качества визуализации артерии в костном канале. В последнее время возрастает роль рентгенохирургических вмешательств в лечении аневризм позвоночных артерий. В подобных случаях использование эндоваскулярных методов при повреждении позвоночной артерии, так же, как и при изолированном повреждении, стало альтернативой традиционному хирургическому лечению либо применяется в сочетании с открытой операцией [14, 16].

Гемостаз при поражении позвоночной артерии в канале поперечных отростков представляет известные трудности за счёт топографо-анатомических особенностей этой зоны. Лигирование сосуда возможно лишь в предпозвоночном сегменте [15]. Комбинация традиционного и эндоваскулярного методов лечения позволяет остановить кровотечение [18].

Смертность среди пациентов с ранениями ПА колеблется от 10 до 20 % [1, 5]. Что примечательно, при анализе отдельных случаев из практики уровень летальности составляет чуть более 10 %, а при обработке данных только статей с сериями случаев – около 15 % [5]. Осложнениями проникающих повреждений ПА являются посттравматические артериальные аневризмы (18,5 % случаев), артериовенозные фистулы (16,9 % случаев) и контузии артерии [3, 5]. Многие авторы предлагают консервативный путь лечения окклюзивных или минимальных повреждений позвоночной артерии, а ранения позвоночной артерии с последующим образованием артериовенозных фистул или аневризм – методами ангиографической эмболизации [17, 18, 19].

Также ранения часто сопровождаются повреждением других сосудов (в первую очередь венозных), нервных стволов и позвонков [3]. Например, при ранении симпатического ствола может отмечаться посттравматический синдром Горнера [15]. Наиболее опасным осложнением является острое нарушение мозгового кровообращения, вероятность которого заметно увеличивается при сопутствующем повреждении сонной артерии [1]. В литературе имеется крайне мало публикаций, упоминающих о развитии неврологических расстройств при ранениях или перевязке позвоночной артерии. В наблюдениях L. Yee с соавт. [16] в группе из 16 пострадавших с повреждениями позвоночной артерии в 50 % случаев после пере-

вязки артерий отмечались временные неврологические нарушения. При травме позвоночной артерии и общей или внутренней сонной артерий, по современным взглядам, достаточным для кровоснабжения головного мозга является восстановление только сонных артерий [19–21].

ВЫВОДЫ

Проникающие ранения позвоночных артерий – крайне редкое и потенциально смертельное состояние, которому наиболее подвержены мужчины трудоспособного возраста. Массивное продолжающееся кровотечение является основным показанием для немедленного хирургического вмешательства и ограничивает врача во времени для определения тактики лечения. Несмотря на развитие мини-инвазивных технологий, ведущее значение при ранениях экстракраниального отдела позвоночных артерий имеют открытые хирургические вмешательства. Смертность при данной патологии остается высокой, несмотря на прогресс в методах лечения и диагностики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schellenberg M., Owattanapanich N., Cowan S., Strickland M., Lewis M., Clark D.H., Inaba K. Penetrating injuries to the vertebral artery: interventions and outcomes from US Trauma Centers. *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* 2020; 21: 1–8.
2. Opeskin K., Burke M.P. Vertebral artery trauma. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 1998; 19 (3): 206–217.
3. Muwpatayi B.P., Jeffery P., Beningfield S.J., Motale P., Tummicliffe J., Navsaria P.H. Management of extra-cranial vertebral artery injuries. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 27 (2): 157–162.
4. Sarkari A., Singh P.K., Mahapatra A.K. Lethal penetrating stab injury to the vertebral artery: A case report with review of literature. *Asian J. Neurosurg.* 2016; 11 (3): 317.
5. Asensio J.A., Dabestani P.J., Wenzl F.A., Miljkovic S.S., Kessler J.J. 2nd, Fernandez C.A., Becker T., Cornell D., Siu M., Voigt C. A systematic review of penetrating extracranial vertebral artery injuries. *Agrawal DKJ Vasc. Surg.* 2020; 71 (6): 2161–2169.
6. Gailloud P. Spinal Vascular Anatomy. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2019; 29 (4): 615–633.
7. Satti S.R., Cerniglia C.A., Koenigsberg R.A. Cervical vertebral artery variations: an anatomic study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28 (5): 976–980.
8. Leiderman D.B.D., Zerati A.E., Wolosker N., Hoffmann Melo H.A., da Silva E.S., De Luccia N. Endovascular Treatment of Penetrating Injury to the Vertebral Artery by a Stab Wound: Case Report and Literature Review. *Ann Vasc Surg.* 2017; 45: 267.e1–267.e5.
9. Karagiorgas G.P., Brotis A.G., Giannis T., Rountas C.D., Vassiou K.G., Fountas K.N., Kapsalaki E.Z. The diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for blunt vertebral artery injury detection in trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017; 160: 152–163.
10. Sharma P., Hegde R., Kulkarni A. et al. Traumatic vertebral artery injury: a review of the screening criteria, imaging spectrum, mimics, and pitfalls. *Pol. J. Radiol.* 2019; 84: e307–e318.
11. Eastman A.L., Chason D.P., Perez C.L. et al. Computed tomographic angiography for the diagnosis of blunt cervical vascular injury: is it ready for primetime? *J. Trauma.* 2006; 60: 925–929.
12. Miller P.R., Fabian T.C., Croce M.A. et al. Prospective screening for blunt cerebrovascular injuries: analysis of diagnostic modalities and outcomes. *Ann Surg.* 2002; 236: 386–393.
13. Yaguchi S., Yamamura H., Kamata K., Shimamura N., Kakebata S., Matsubara A. Treatment strategy for a penetrating stab

wound to the vertebral artery: a case report. *Acute. Med. Surg.* 2019; 6: 83–86.

14. Pejkić S., Ilić N., Dragaš M., Dimić A., Končar I., Cvetković S., Davidović L. Indirect surgical management of a penetrating vertebral artery injury. *Vascular.* 2014; 22 (6): 468–470.

15. Aydın H., Koçer B., Okçu O., Sakinci Ü. Vertebral artery injury in a stab wound at neck resulting in ipsilateral horner's syndrome: a case report *Case. Rep. Clin. Pract. Rev* 2006; 7: 258–262.

16. Yee L.F., Olcott E.W., Knudson M.M., Lim R.S. Extraluminal, transluminal and observational treatment for vertebral artery injuries. *J. Trauma* 1995; 39 (3): 480–484.

17. Банайтис С.И. Повреждения шеи. Краткий курс военно-полевой хирургии. М.: Медгиз 1942; 266–276.

18. Размадзе А.В. Диагностика и лечение повреждений магистральных сосудов шеи в военное время. *Вестник хирургии* 1996; 146 (6): 61–63.

19. Антонов Г.И., Миклашевич Э.Р., Гладышев С.Ю., Богданович С.О. Хирургическое лечение ложной аневризмы позвоночной артерии на границе V2 и V3 сегментов. *Вопросы нейрохирургии им Н.Н. Бурденко.* 2015; 79 (3): 90–95.

20. Дуданов И.П., Юрьян О.И., Ижигов Ю.А. Травматические повреждения экстракраниального сегмента сонной артерии. *Ангиология и сосудистая хирургия* 1994; 4: 33–45.

21. Сотниченко Б.А., Макаров В.И., Стенура А.П. Диагностика и хирургическая тактика при проникающих ранениях шеи. *Вестник хирургии* 1997; 5: 38–40.

22. Махов Н.И. Ранения сосудов шеи. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. М. 1955; 19 (1): 195–239.

23. Meyer J.P., Schuler J.J. Analysis of recent cases of penetrating injuries to the common and internal carotid. *Am. J. Surg.* 1988; 156 (2): 96–99.

REFERENCES

1. Schellenberg M., Owattanapanich N., Cowan S., Strickland M., Lewis M., Clark D.H., Inaba K. Penetrating injuries to the vertebral artery: interventions and outcomes from US Trauma Centers. *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* 2020 21: 1–8.

2. Opekin K., Burke M.P. Vertebral artery trauma. *Am. J. Forensic. Med. Pathol.* 1998; 19 (3): 206–217.

3. Mwipatayi B.P., Jeffery P., Beningfield S.J., Motale P., Tunncliffe J., Navsaria P.H. Management of extra-cranial vertebral artery injuries. *Eur J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2004; 27 (2): 157–162.

4. Sarkari A., Singh P.K., Mahapatra A.K. Lethal penetrating stab injury to the vertebral artery: A case report with review of literature. *Asian. J. Neurosurg.* 2016; 11 (3): 317.

5. Asensio J.A., Dabestani P.J., Wenzl F.A., Miljkovic S.S., Kessler J.J. 2nd, Fernandez C.A., Becker T., Cornell D., Siu M., Voigt C. A systematic review of penetrating extracranial vertebral artery injuries. *Agrawal DKJ Vasc. Surg.* 2020; 71 (6): 2161–2169.

6. Gailloud P. Spinal Vascular Anatomy. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2019; 29 (4): 615–633.

7. Satti S.R., Cerniglia C.A., Koenigsberg R.A. Cervical vertebral artery variations: an anatomic study. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28 (5): 976–980.

8. Leiderman D.B.D., Zerati A.E., Wolosker N., Hoffmann Melo H.A., da Silva E.S., De Luccia N. Endovascular Treatment of Penetrating Injury to the Vertebral Artery by a Stab Wound: Case Report and Literature Review. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 45: 267.e1–267.e5.

9. Karagiorgas G.P., Brotis A.G., Giannis T., Rountas C.D., Vassiou K.G., Fountas K.N., Kap-salaki E.Z. The diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for blunt vertebral artery injury detection in trauma patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol-Neurosurg.* 2017; 160: 152–163.

10. Sharma P., Hegde R., Kulkarni A. et al. Traumatic vertebral artery injury: a review of the screening criteria, imaging spectrum, mimics, and pitfalls. *Pol. J. Radiol.* 2019; 84: e307–e318.
11. Eastman A.L., Chason D.P., Perez C.L. et al. Computed tomographic angiography for the diagnosis of blunt cervical vascular injury: is it ready for primetime? *J. Trauma.* 2006; 60: 925–929.
12. Miller P.R., Fabian T.C., Croce M.A. et al. Prospective screening for blunt cerebrovascular injuries: analysis of diagnostic modalities and outcomes. *Ann Surg.* 2002; 236: 386–393.
13. Yaguchi S., Yamamura H., Kamata K., Shimamura N., Kakebata S., Matsubara A. Treatment strategy for a penetrating stab wound to the vertebral artery: a case report. *Acute. Med. Surg.* 2019; 6: 83–86.
14. Pejkić S., Ilić N., Dragaš M., Dimić A., Končar I., Cvetković S., Davidović L. Indirect surgical management of a penetrating vertebral artery injury. *Vascular.* 2014; 22 (6): 468–470.
15. Aydin H., Koçer B., Okçu O., Sakinci Ü. Vertebral artery injury in a stab wound at neck resulting in ipsilateral horner's syndrome: a case report. *Case. Rep. Clin. Pract. Rev.* 2006; 7: 258–262.
16. Yee L.F., Olcott E.W., Knudson M.M., Lim R.S. Extraluminal, transluminal and observational treatment for vertebral artery injuries. *J. Trauma* 1995; 39 (3): 480–484.
17. Banajtis S.I. Povrezhdenija shei. – Kratkij kurs voenno-polevoj hirurgii. Moscow: Medgiz 1942: 266–276 (in Russian).
18. Razmadze A.V. Diagnostika i lechenie povrezhdenij magistral'nyh sosudov shei v voennoe vremja. *Vestn. bir.* 1996; 146 (6): 61–63 (in Russian).
19. Antonov G.I., Miklashevich Je.R., Gladyshev S.Ju., Bogdanovich S.O. Hirurgicheskoe lechenie lozhnoj anevrizmy pozvonochnoj arterii na granice V2 i V3 segmentov. *Vopr. Nejro-hirurgii im N.N. Burdenko* 2015; 79 (3): 90–95. (in Russian).
20. Dudanov I.P., Jur'jan O.I., Izbikov Ju.A. Travmaticheskie povrezhdenija ekstrakranial'nogo segmenta sonnoj arterii. *Angiologija i sosud. bir.* 1994; 4: 33–45 (in Russian).
21. Sotnichenko B.A., Makarov V.I., Stepura A.P. Diagnostika i hirurgicheskaja taktika pri pronikajushhih ranenijah shei. *Vestn. bir.* 1997; 5: 38–40 (in Russian).
22. Mahov N.I. Ranenija sosudov shei. Opyt sovetskoj mediciny v Velikoj Otechestvennoj vojne 1941–1945 gg. Moscow 1955; 19 (1): 195–239 (in Russian).
23. Meyer J.P., Schuler J.J. Analysis of recent cases of penetrating injuries to the common and internal carotid. *Am. J. Surg.* 1988; 156 (2): 96–99.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.04.2022

Одобрена: 18.04.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Проникающие ранения позвоночных артерий: обзор литературы / И.А. Карасов, А.А. Антонян, В.А. Самарцев, А.Ю. Опарин, Е.В. Круглов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 55–62. DOI: 10.17816/pmj39355-62

Please cite this article in English as: Karasov I.A., Antonyan A.A., Samartsev V.A., Oparin A.Yu., Kruglov E.V. Penetrating wounds of vertebral arteries: literature review. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 55–62. DOI: 10.17816/pmj39355-62

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.37-002.1-085.272.014.425-06: [616.16+616-018.74-008.1]-07-08

DOI: 10.17816/pmj39363-72

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА АНТИОКСИДАНТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

**В.А. Самарцев¹, В.А. Гаврилов^{1*}, С.Ю. Подтаев², Б.С. Пушкарев¹,
А.А. Домрачев¹, А.Ю. Сидоренко³**

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

²НПЦ «ФМ Диагностика», г. Пермь,

³Городская клиническая больница № 4, г. Пермь, Россия

DIAGNOSTICS AND CORRECTION OF MICROCIRCULATION DISORDERS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE PANCREATITIS WITH ANTIOXIDANT DRUGS

**V.A. Samartsev¹, V.A. Gavrilov^{1*}, S.Yu. Podtaev², B.S. Pushkarev¹,
A.A. Domrachev¹, A.Yu. Sidorenko³**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²SC "FM Diagnostics", Perm,

³City Clinical Hospital № 4, Perm, Russian Federation

Цель. Оценить эффективность применения полипозиционной накожной термометрии высокого разрешения с wavelet-анализом полученной кривой в качестве скринингового неинвазивного метода ди-

© Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Подтаев С.Ю., Пушкарев Б.С., Домрачев А.А., Сидоренко А.Ю., 2022

тел. +7 902 798 51 63

e-mail: inmyplay@mail.ru

[Самарцев В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии № 1; Гаврилов В.А. (контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии № 1; Пушкарев Б.С. – врач-хирург, аспирант кафедры общей хирургии № 1; Подтаев С.Ю. – директор по НИОКР; Домрачев А.А. – ординатор кафедры общей хирургии № 1; Сидоренко А.Ю. – врач-хирург].

© Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Podtaev S.Yu., Pushkarev B.S., Domrachev A.A., Sidorenko A.Yu., 2022

tel. +7 902 798 51 63

e-mail: inmyplay@mail.ru

[Samartsev V.A. – MD, PhD, Professor, Head of Department of General Surgery №1; Gavrilov V.A. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery №1; Podtaev S.Yu. – Director for Scientific Research; Pushkarev B.S. – surgeon, postgraduate student, Department of General Surgery №1; Domrachev A.A. – resident, Department of General Surgery №1; Sidorenko A.Yu. – surgeon].

агностики и коррекции нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии острого панкреатита антиоксидантными препаратами. Наименее изученным патогенетическим звеном острого панкреатита является дисбаланс в системе свободного радикального окисления, который напрямую ведет к нарушению микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции. В современной хирургии в настоящее время в ежедневной практике широко не представлены скрининговые технологии, исследующие микроциркуляторное русло и эндотелиальную дисфункцию.

Материалы и методы. Проспективное открытое рандомизированное исследование у 30 пациентов с острым панкреатитом. В качестве скрининговой методики диагностики нарушения микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции выбрана полипозиционная накожная термометрия высокого разрешения с wavelet-анализом полученной кривой. Измерение амплитуды колебаний температуры с точностью до 0,001 °C происходило в условиях нагрева кожи указательного пальца. Исследования проводились до и после инфузии депротеинизированного гемодеривата крови телят.

Результаты. Обнаружены достоверные изменения колебания температуры кожи микроциркуляторного русла кожи в эндотелиальном диапазоне на 1, 2-е и 3-и сутки инфузии препарата. У исследуемой группы пациентов явления транзиторной органной дисфункции купировались в течение 48-часового периода, что свидетельствовало о наличии панкреатита средней степени тяжести. Достоверно отличались амплитуды температурных колебаний кожи в нейрогенном диапазоне к моменту купирования органной дисфункции.

Выводы. Метод полипозиционной накожной термометрии высокого разрешения с wavelet-анализом полученной кривой может быть предложен в качестве инструмента для оценки эндотелиальной дисфункции до появления клинических проявлений острого панкреатита. Применение инфузий депротеинизированного гемодеривата крови телят в качестве метаболической терапии положительно влияет на эндотелиальную дисфункцию при остром панкреатите средней степени тяжести.

Ключевые слова. Острый панкреатит, поджелудочная железа, степень тяжести, стадирование, термометрия, wavelet-анализ, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, экспертная система, программный продукт.

Objective. To assess the efficiency of using polypositional skin thermometry of high resolution with wavelet-analysis of the obtained curve as a screening noninvasive method for diagnostics and correction of microcirculatory disorders and endothelial dysfunction in complex therapy of acute pancreatitis using antioxidant drugs.

Materials and methods. A prospective open randomized study of 30 patients with acute pancreatitis was carried out. The polypositional skin thermometry of high resolution with wavelet-analysis of the obtained curve was chosen as a screening method of diagnostics of microcirculatory disorders and endothelial dysfunction. Measurement of temperature oscillation amplitude with an accuracy to 0,001 °C was performed in conditions of skin heating with index finger. The study was implemented before and after calf blood deproteinized hemoderivative infusion.

Results. Reliable changes in skin temperature oscillation of the microcirculatory bed of the skin in the endothelial range on the days 1, 2 and 3 of drug infusion were detected. In the investigated group of patients, the phenomena of transitory organ dysfunction were arrested during 48 hours that proves the presence of pancreatitis of a moderate degree of severity. The temperature oscillation amplitudes of skin in neurogenic range significantly differed by the moment of arresting organ dysfunction.

Conclusions. The method of polypositional skin thermometry of high resolution with wavelet-analysis of the obtained curve can be offered as an instrument for assessment of endothelial dysfunction prior to appearance of clinical manifestations of acute pancreatitis. The calf blood deproteinized hemoderivative infusions applied as a metabolic therapy positively influence the endothelial dysfunction in acute pancreatitis of a moderate degree of severity.

Keywords. Acute pancreatitis, pancreas, degree of severity, staging, thermometry, wavelet-analysis, endothelial dysfunction, microcirculation, expert system, program product.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в Европе регистрируется 150–420 случаев острого панкреатита на 1 млн населения, и этот показатель увеличивается с

каждым годом [1], что делает острый панкреатит актуальной хирургической проблемой. В США число госпитализации пациентов с данным диагнозом составляет 210 тыс. случаев в год [2]. Годовая стоимость госпитали-

заций при остром панкреатите в США составляет более 2,5 млрд долларов [3].

В классификации острого панкреатита Atlanta от 2012 г. выделен острый панкреатит средней степени тяжести, который сопровождается транзиторной полиорганной недостаточностью и в большинстве случаев на практике диагностируется ретроспективно, уже после выздоровления пациента [4].

При остром панкреатите основная роль в патогенезе токсемии принадлежит ферментам поджелудочной железы – первичным факторам агрессии. Ферменты поджелудочной железы вызывают протеолиз белков тканей, фосфолипаза A_2 разрушает мембраны клеток, липаза приводит к липолитическому некрозу в поджелудочной железе, забрюшинной клетчатке и брыжейке тонкой и толстой кишки, эластаза разрушает стенки сосудов и межтканевые соединительнотканые структуры, что приводит к некрозу. Ферменты поджелудочной железы активируют калликреин-кининовую системы с образованием биологически активных веществ – вторичных факторов агрессии. Брадикинин, гистамин, серотонин приводят к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, отеку, повышенной экссудации и микротромбозу, ишемии, гипоксии и ацидозу тканей [5].

В настоящее время имеются научные исследования, свидетельствующие, что окислительный стресс является одним из ключевых факторов в патогенезе острого, хронического панкреатита, а также вызванного проведением ЭРХПГ [6]. Начавшаяся деструкция ацинарных клеток поджелудочной железы, вызванная микроциркуляторными нарушениями, запускает сложный каскад реакций. Они включают в себя увеличение продукции активных форм кислорода (АФК), что приводит к окислению липидов и белков. Это вызывает деструкцию мембран ацинусов поджелудочной железы и высвобождение ферментов в системный кровоток. Такая выработка АФК

превышает возможности системы антиоксидантной защиты организма. Неконтролируемая часть АФК вызывает повреждение и дисфункцию клеток поджелудочной железы. Тогда как при нормальных условиях АФК безопасно нейтрализуется антиоксидантной защитной системой [7].

С целью предупреждения развития мембранодеструктивных процессов и, как следствие, цитопротекторного эффекта в настоящее время активно применяют лекарственные препараты, обладающие антиоксидантным действием. Точкой приложения данных препаратов является цепная реакция перекисного окисления липидов в биологических мембранах, ацинусов поджелудочной железы или же эндотелия сосудистой стенки [8]. Примером такого препарата является депротеинизированный гемодериват крови телят («Актовегин®»), который содержит низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Микроэлементы, входящие в состав препарата, имеют большое значение для активности супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ), который способствует превращению супероксидного радикала в его электронейтральную форму H_2O_2 , тем самым патогенетически обрывая цепь реакций свободнорадикального окисления (СРО), или непосредственно разрушает молекулы перекисей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование в хирургическом отделении ГАУЗ ПК ГКБ № 4. В период исследования всего пролечено 426 пациентов с диагнозом острого панкреатита. Возраст пациентов варьировался от 18 до 92 лет (медиана – 45 лет). Определение степени тяжести острого панкреатита проводи-

лось в соответствии с пересмотренными критериями Atlanta 2012 г. Острый панкреатит легкой степени был диагностирован у 306 (71,8 %) пациентов, тяжелой степени – у 78 (18,3 %). Наибольший клинический интерес представляли пациенты с острым панкреатитом средней степени тяжести ($n = 42$, 20,6 %). Оперативное лечение потребовалось 136 (27,8 %) больным, при этом открытое оперативное вмешательство выполнено в 25 (18,4 %) случаях, лапароскопическое – в 78 (57,4 %), их комбинация – в 13 (9,6 %). Число релапаротомий составило 5 (3,7 %), релапароскопий – 6 (4,4 %).

Из числа пациентов с диагнозом «острый панкреатит средней степени тяжести» в исследовании не участвовало 12 больных в соответствии с критериями исключения: возраст младше 18 лет, пациенты, принимающие препараты, тонизирующие или расслабляющие стенку сосудов, больные с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, нервной системы, пациенты, имеющие в своем анамнезе те или иные инфекционные осложнения, дерматологические заболевания, беременность. Критерии включения: пациенты с диагнозом «острый панкреатит средней степени тяжести», возраст старше 18 лет. Возраст исследуемой группы пациентов ($n = 30$) варьировался от 26 до 46 лет (медиана – 31 год).

С момента поступления всем пациентам проводилась полипозиционная накожная термометрия высокого разрешения с wavelet-анализом полученной кривой изменения температуры микроциркуляторного русла дистальной фаланги 2-го пальца правой кисти ежедневно в течение 6 суток. Измерение происходило в две фазы: 1) с локальным нагревом кожи до 40 °C в течение 20 мин; 2) повторное измерение накожной температуры с отключенным нагревающим элементом в течение 20 мин. Средняя температура помещения составляла $22,5 \pm 0,5$ °C. Точ-

ность измерения температуры составила 0,001 °C. После измерения накожной температуры больным проводилась инфузия депротенинизированного гемодеривата крови телят («Актовегин®») в дозировке 2000 мг (5 ампул по 40 мг/1 мл – 10 мл) разведенного в 250 мл 0,9%-ного раствора NaCl внутривенно медленно (в течение 1,5–2 ч). После проведенной инфузии измерение накожной температуры повторялось. Wavelet-анализ зарегистрированных температурных колебаний проводился с помощью стандартного программного обеспечения прибора Microtest, а также R v.4.1.3 [9] с графической оболочкой RStudio. Исследование проводилось в основных спектральных диапазонах, соответствующих миогенному (0,05–0,14 Гц), нейрогенному (0,02–0,05 Гц) и эндотелиальному (0,0095–0,02 Гц) механизму регуляции. Проверка нормальности распределений осуществлялась при помощи построения графиков квантилей с последующим подтверждением результата при помощи теста Шапиро – Уилка. Учитывая отсутствие нормального распределения данных, достоверность различий средних величин определяли с помощью *U*-критерия Манна – Уитни. Результат считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, включенных в исследование, на 5-е и 6-е сутки достоверных изменений колебаний температуры кожи в эндотелиальном, миогенном и нейрогенном диапазонах не выявлено. Распределение значений амплитуд колебаний при термометрии высокого разрешения в первые четверо суток метаболической терапии острого панкреатита представлены на рисунке.

Эндотелиальный диапазон. Выявлено достоверное различие между значениями амплитуд температурных колебаний до и после

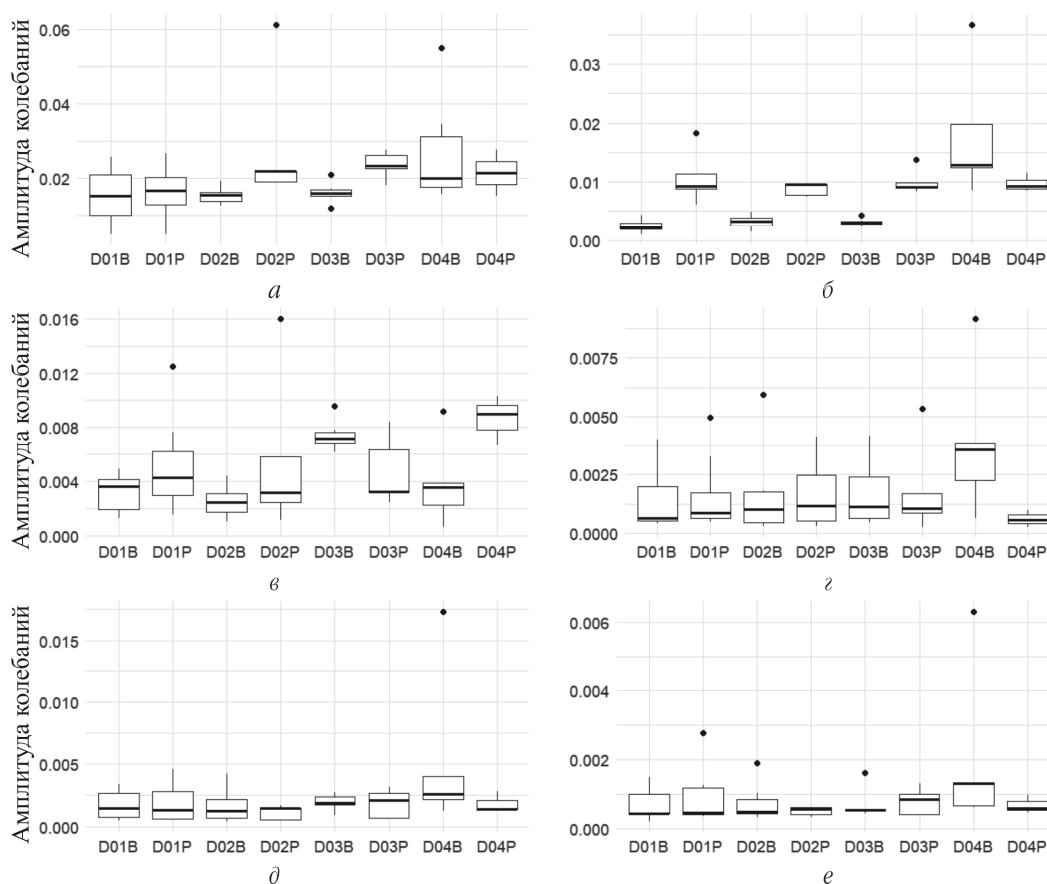


Рис. Результаты термометрии высокого разрешения в первые четверо суток метаболической терапии острого панкреатита средней степени тяжести: а – эндотелиальный диапазон с нагревом; б – эндотелиальный диапазон без нагрева; в – нейрогенный диапазон с нагревом; г – нейрогенный диапазон без нагрева; д – миогенный диапазон с нагревом; е – миогенный диапазон без нагрева

инфузии «Актовегина®» при пробе с нагревом и без нее на 2, 3-и сутки (табл. 1). При этом при пробе без нагрева достоверное различие наблюдается уже на 1, 2-е и 3-и сутки введения «Актовегина®», тогда как в 4-е сутки данное различие пропадает. У исследуемых пациентов с острым панкреатитом средней степени тяжести к этому времени практически полностью прекратились явления транзиторной полиорганной недостаточности по результатам лабораторных тестов.

Миогенный диапазон. На рисунке, д и е, изображены диаграммы распределения зна-

чений в миогенном диапазоне в течение четырех суток при пробе с нагревом и без нее: достоверное различие между значениями амплитуд температурных колебаний в миогенном диапазоне до и после инфузии «Актовегина®» при пробе с нагревом и без нее не наблюдалось (табл. 2).

Нейрогенный диапазон. В нейрогенном диапазоне достоверное различие между значениями амплитуд температурных колебаний появляется на четвертый день инфузии препарата «Актовегина®» при выключенном нагреве. В остальных случаях достоверное различие отсутствовало (табл. 3).

Таблица 1

Значения амплитуды температурных колебаний в эндотелиальном диапазоне при пробе с нагревом и без нее до и после инфузии препарат «Актовегин®» в течение первых четырех суток

День исследования	Значения медиан амплитуды во время нагрева		p (U -критерий)	Значения медиан амплитуды без нагрева		p (U -критерий)
	до инфузии	после инфузии		до инфузии	после инфузии	
1	1,52E-02 (9,99E-03; 2,10E-02)	1,66E-02 (1,29E-02; 2,03E-02)	0,710	2,20E-03 (1,97E-03; 3,03E-03)	9,26E-03 (8,90E-03; 1,14E-02)	0,003*
2	1,53E-02 (1,37E-02; 1,61E-02)	2,18E-02 (1,90E-02; 2,19E-02)	0,010*	3,21E-03 (2,46E-03; 3,82E-03)	9,53E-03 (7,75E-03; 9,65E-03)	0,004*
3	1,59E-02 (1,52E-02; 1,69E-02)	2,32E-02 (2,27E-02; 2,61E-02)	0,014*	3,17E-03 (2,78E-03; 3,33E-03)	9,15E-03 (8,96E-03; 9,94E-03)	0,012*
4	2,01E-02 (1,77E-02; 3,11E-02)	2,14E-02 (1,83E-02; 2,44E-02)	0,617	1,29E-02 (1,24E-02; 1,98E-02)	9,21E-03 (8,83E-03; 1,04E-02)	0,233

Примечание: * – достоверность различия.

Таблица 2

Значения амплитуды температурных колебаний в миогенном диапазоне при пробе с нагревом и без нее до и после инфузии препарат «Актовегин®» в течение первых четырех суток

День исследования	Значения медиан амплитуды во время нагрева		p (U -критерий)	Значения медиан амплитуды без нагрева		p (U -критерий)
	до инфузии	после инфузии		до инфузии	после инфузии	
1	1,48E-03 (7,30E-04; 2,65E-03)	1,33E-03 (6,40E-04; 2,84E-03)	0,901	4,32E-04 (4,16E-04; 9,86E-04)	4,42E-04 (4,08E-04; 1,16E-03)	0,934
2	1,26E-03 (6,91E-04; 2,19E-03)	1,49E-03 (5,21E-04; 1,50E-03)	0,421	4,67E-04 (4,35E-04; 8,30E-04)	5,64E-04 (4,04E-04; 6,13E-04)	0,714
3	1,88E-03 (1,75E-03; 2,39E-03)	2,10E-03 (6,76E-04; 2,64E-03)	1,000	5,18E-04 (5,03E-04; 5,63E-04)	8,39E-04 (3,99E-04; 1,00E-03)	1,000
4	2,60E-03 (2,17E-03; 3,99E-03)	1,39E-03 (1,37E-03; 2,12E-03)	0,551	1,31E-03 (6,60E-04; 1,32E-03)	5,90E-04 (5,26E-04; 7,84E-04)	0,136

Таблица 3

Значения амплитуды температурных колебаний в нейрогенном диапазоне при пробе с нагревом и без нее до и после инфузии препарат «Актовегин©» в течение первых четырех суток

День исследования	Значения медиан амплитуды во время нагрева		<i>p</i> (<i>U</i> -критерий)	Значения медиан амплитуды без нагрева		<i>p</i> (<i>U</i> -критерий)
	до инфузии	после инфузии		до инфузии	после инфузии	
1	3,62E-03 (1,92E-03; 4,12E-03)	4,30E-03 (2,95E-03; 6,20E-03)	0,201	6,41E-04 (5,05E-04; 1,98E-03)	8,62E-04 (6,35E-04; 1,71E-03)	0,433
2	2,46E-03 (1,77E-03; 3,07E-03)	3,19E-03 (2,47E-03; 5,83E-03)	0,314	1,00E-03 (4,53E-04; 1,77E-03)	1,17E-03 (5,10E-04; 2,46E-03)	0,714
3	7,21E-03 (6,87E-03; 7,67E-03)	3,23E-03 (3,14E-03; 6,31E-03)	0,121	1,11E-03 (6,22E-04; 2,38E-03)	1,06E-03 (8,62E-04; 1,70E-03)	1,000
4	3,58E-03 (2,25E-03; 3,88E-03)	8,99E-03 (7,83E-03; 9,65E-03)	0,927	3,58E-03 (2,25E-03; 3,88E-03)	5,71E-04 (4,05E-04; 7,73E-04)	0,022*

Примечание: * – достоверность различия.

По литературным данным различных авторов, в среднем каждый 10-й пациент с острым панкреатитом тяжелой степени тяжести имеет летальный исход. Наименее изученным патогенетическим звеном острого панкреатита является дисбаланс в системе свободного радикального окисления, который напрямую ведет к нарушению микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции. Дисбаланс в системе микроциркуляторного русла приводит к увеличению сосудистой проницаемости, нарушениям микроциркуляции, ишемии, гипоксии, ацидозу и некрозу тканей.

В настоящее время сформулирована концепция эндотелиальной дисфункции как одного из ключевых элементов в патогенезе острого панкреатита. Однако отсутствие четких диагностических критериев (биохимических, инструменталь-

ных) для эндотелиальной дисфункции требует поиска оптимальной методологии для своевременной диагностики данных нарушений.

Представленная методика термометрии высокого разрешения с wavelet-анализом ранее продемонстрировала эффективность при определении эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете [9, 10], где и представлены нормальные значения. Авторами применен данный метод в хирургии острого панкреатита в качестве скринингового неинвазивного метода ранней диагностики нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии острого панкреатита антиоксидантными препаратами. В качестве наиболее доступного антиоксидантного препарата выбран депротеинизированный гемодериват крови телят («Актовегин©»).

Амплитуды колебаний температурной кривой в эндотелиальном диапазоне были заметно ниже по сравнению с температурными колебаниями в остальных диапазонах. По результатам проведенной работы не выявлено достоверных изменений температурных колебаний на 5-е и 6-е сутки у группы пациентов, включенных в исследование. На основании этого можно предположить, что такие результаты могут быть связаны с нарушением механизмов вазодилатации, вызванных эндотелиальной дисфункцией при остром панкреатите.

Применение длительных инфузий депротеинизированного гемодеривата крови телят («Актовегин©») улучшает функцию эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение амплитуды колебаний температуры микроциркуляторного русла кожи в эндотелиальном диапазоне (0,0095–0,02 Гц) на 1, 2-е и 3-и сутки инфузии препарата, ближе к нормальному.

К моменту купирования органной дисфункции в течение 48-часового периода у исследуемой группы пациентов уменьшались амплитуды колебания температуры кожи в нейрогенном диапазоне (0,02–0,05 Гц). Достоверных изменений амплитуд колебаний температуры кожи, отражающих внутреннюю миогенную активность (0,05–0,14 Гц), на протяжении всего исследования зарегистрировано не было.

Выводы

1. Метод полипозиционной накожной термометрии высокого разрешения с wavelet-анализом полученной кривой может быть предложен в качестве инструмента для скрининговой оценки тяжести эндотелиальной дисфункции.

2. Зарегистрировано достоверное уменьшение амплитуд колебаний температуры кожи в эндотелиальном диапазоне за счет цитопротекторного эффекта депротеинизированного гемодеривата крови телят на эндотелий сосудистой стенки.

3. Полученные данные указывают на возможность применения антиоксидантов в комплексной терапии острого панкреатита средней степени тяжести и дальнейшего изучения этого вопроса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Otsuki M., Takeda K., Matsuno S., Kibara Y., Koizumi M., Hirota M., Ito T., Kataoka K., Kitagawa M., Inui K., Takeyama Y. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013; 19 (35): 5798–5805.
2. Papachristou G., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M., Slivka A., Whitcomb D. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 2010; 105 (2): 435–441.
3. Mandalia A., Wamsteker E., DiMaggio M. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-959.
4. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102–11.
5. Ушаков А.А., Овчинников В.И., Бабушкин Д.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита. *Современные проблемы науки и образования* 2016; 2: 16–16.

6. Gooshe M., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Mahdavian P., Abdollahi M. Antioxidant therapy in acute, chronic and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (30): 9189–9208.
7. Robles L., Vaziri D.N., Ichii H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Pancreatitis: Effect of Antioxidant Therapy. *Pancreat Disord Ther.* 2013; 3 (1): 112.
8. Власов А.П., Митрошин А.Н., Никольский В.И., Суслов А.В., Муратова Т.А. Основы эффективности антиоксидантной терапии при остром панкреатите. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2016; 13 (3): 14–18.
9. Подтаев С.Ю., Мизева И.А., Смирнова Е.Н. Диагностика функционального состояния микроциркуляции на основе термометрии высокого разрешения. *Вестник Пермского научного центра* 2012; 3–4: 11–19.
10. Попов А.В., Ершова А.И., Подтаев С.Ю. Исследование состояния эндотелиального механизма регуляции тонуса микрососудов у больных острым тяжелым панкреатитом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2014; 13 (4): 49–57.
11. Podtaev S., Stepanov R., Smirnova E., Loran E. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction. *Microvascular Research* 2015; 97: 109–114.
2. Papachristou G., Muddana V., Yadav D., O'Connell M., Sanders M., Slivka A., Whitcomb D. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (2): 435–441.
3. Mandalia A., Wamsteker E., DiMagno M. Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-95.
4. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotis G.G., Vege S.S. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111.
5. Ushakov A.A., Ovchinnikov V.I., Babushkin D.A. Modern aspects of etiology, pathogenesis, classification of acute pancreatitis. *Modern problems of science and education* 2016; 2: 16–16 (in Russian).
6. Gooshe M., Abdolghaffari A.H., Nikfar S., Mahdavian P., Abdollahi M. Antioxidant therapy in acute, chronic and post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: An updated systematic review and meta-analysis. *World J. Gastroenterol* 2015; 21 (30): 9189–9208.
7. Robles L., Vaziri D. N., Ichii H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Pancreatitis: Effect of Antioxidant Therapy. *Pancreat. Disord Ther.* 2013; 3 (1): 112.
8. Vlasov A.P., Mitroshin A.N., Nikolsky V.I., Suslov A.V., Muratova T.A. Fundamentals of the effectiveness of antioxidant therapy in acute pancreatitis. *Bulletin of anesthesiology and intensive care* 2016; 13 (3): 14–18 (in Russian).
9. Podtaev S.Yu., Miseva I.A., Smirnova E.N. Diagnostics of the functional state of microcirculation based on high resolution thermometry.

REFERENCES

1. Otsuki M., Takeda K., Matsuno S., Kihara Y., Koizumi M., Hirota M., Ito T., Kataoka K., Kitagawa M., Inui K., Takeyama Y. Criteria for the diagnosis and severity stratification of acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19 (35): 5798–5805.

Bulletin of the Perm Scientific Center. 2012; 3–4: 11–19 (in Russian)

10. Popov A.V., Ersbova A.I., Podtaev S.Yu. Investigation of the state of the endothelial mechanism of regulation of microvascular tone in patients with severe acute pancreatitis. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2014; 13 (4): 49–57 (in Russian)

11. Podtaev S., Stepanov R., Smirnova E., Loran E. Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing

endothelial dysfunction. *Microvascular Research* 2015; 97: 109–114.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.04.2022

Одобрена: 28.04.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Диагностика и коррекция нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в комплексной терапии острого панкреатита антиоксидантными препаратами / В.А. Самарцев, В.А. Гаврилов, С.Ю. Подтаев, Б.С. Пушкарёв, А.А. Домрачев, А.Ю. Сидоренко // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 63–72. DOI: 10.17816/pmj39363-72

Please cite this article in English as: Samartsev V.A., Gavrilov V.A., Podtaev S.Yu., Pushkarev B.S., Domrachev A.A., Sidorenko A.Yu. Diagnostics and correction of microcirculation disorders and endothelial dysfunction in complex therapy of acute pancreatitis with antioxidant drugs. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 63–72. DOI: 10.17816/pmj39363-72

Научная статья

УДК 616.98: 579.881.14]-078

DOI: 10.17816/pmj39373-82

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МОНОЦИТАРНОГО ЭРЛИХИОЗА ЧЕЛОВЕКА

В.Ю. Тетерин¹, Э.И. Коренберг², В.В. Нefeldова², Н.Н. Воробьева^{1*},

О.Н. Сумливая¹, М.А. Окишев¹, В.В. Семериков³

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

²Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, г. Москва,

³Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Россия

FEATURES OF HUMAN MONOCYTTIC EHRLICHIOSIS LABORATORY DIAGNOSTICS

V.Yu. Teterin¹, E.I. Korenberg², V.V. Nefedova², N.N. Vorobyova^{1*},

O.N. Sumlivaya¹, M.A. Okishev¹, V.V. Semerikov³

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow,

³Perm Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Russian Federation

Цель. На примере данных, полученных в Пермском крае, выявить эффективность применения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для диагностики моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) в разные сроки от начала заболевания, а также с помощью ПЦР и иммуноферментного анализа (ИФА) определить роль МЭЧ в структуре инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

© Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нefeldова В.В., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А., Семериков В.В., 2022

тел. +7 342 236 45 66

e-mail: infect-perm@mail.ru

[Тетерин В.Ю. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней; Коренберг Э.И. – заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела природно-очаговых инфекций; Нefeldова В.В. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории переносчиков инфекций; Воробьева Н.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; Сумливая О.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней; Окишев М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Семериков В.В. – доктор медицинских наук, заведующий эпидемиологическим отделом].

© Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Okishev M.A., Semerikov V.V., 2022

tel. +7 342 236 45 66

e-mail: infect-perm@mail.ru

[Teterin V.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Infectious Diseases; Korenberg E.I. – Honoured Worker of Science of RF, Academician of RANS, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department of Natural Focal Infections; Nefedova V.V. – Candidate of Biological Sciences, senior researcher of Laboratory of Infection Carriers; Vorobyova N.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Infectious Diseases; Sumlivaya O.N. – MD, PhD, Professor, Department of Infectious Diseases; Okishev M.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases; Semerikov V.V. – MD, PhD, Head of Epidemiological Department].

Материалы и методы. Проведено углубленное клинико-эпидемиологическое обследование 583 пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями, развившимися после присасывания клещей. Для обнаружения ДНК *E. muris* методом ПЦР исследовано 1586 проб цельной крови в разные сроки от начала заболевания. С целью серологической верификации МЭЧ все пациенты были обследованы с помощью ИФА на наличие иммуноглобулинов М и G к *E. chaffeensis*.

Результаты. В общей сложности с помощью метода ПЦР ДНК эрлихий обнаружена в 76 (4,8 %) пробах крови от 53 пациентов. На основании двух методов исследования (ИФА и ПЦР) МЭЧ диагностирован у 58 (9,9 %) человек, при этом у 50 (86,2 %) из них диагноз был подтвержден только методом ПЦР. Сроки обнаружения геномного материала *E. muris* в крови пациентов варьировались от 1 до 58 дней с момента заболевания. Наибольшая результативность ПЦР (до 69,4 % положительных проб) отмечена нами с 1-го по 7-й дни болезни. МЭЧ встречался в виде моноинфекции – у 9 (15,5 %), микст-инфекции – у 49 (84,5 %). Выявлены: МЭЧ+иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – у 35 (60,3 %), МЭЧ+ИКБ+гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) – у 6 (10,3 %), МЭЧ+ИКБ+ГАЧ+клещевой энцефалит (КЭ) – у 4 (6,9 %), МЭЧ+КЭ – у 2 (3,5 %), МЭЧ+КЭ+ИКБ – у 2 (3,5 %).

Выводы. В диагностике МЭЧ ПЦР значительно увеличила количество (до 86,2 %) подтвержденных случаев, причем наиболее часто в остром периоде заболевания (в первую неделю болезни до $69,4 \pm 15,3$ % положительных проб). Для лабораторной верификации МЭЧ целесообразно сочетать ИФА с методом ПЦР, особенно при отрицательных результатах серологических исследований.

Ключевые слова. Моноцитарный эрлихиоз человека. Полимеразная цепная реакция. Иммуноферментный анализ.

Objective. Using the data obtained in Perm Region as an example, to identify the effectiveness of polymerase chain reaction (PCR) for the diagnosis of Human Monocytic Ehrlichiosis (HME) at different periods from the onset of the disease, and to determine the role of HME in the structure of infections transmitted by ixodic ticks using PCR and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Materials and methods. A thorough clinical and epidemiological examination of 583 patients with acute febrile diseases developed after the suction of ticks was carried out. To detect *E. muris* DNA, 1586 whole blood samples were examined by PCR at different periods from the onset of the disease. For the purpose of serological verification of HME, all patients were examined with ELISA for the presence of immunoglobulins M and G against *E. chaffeensis*.

Results. In total, using the PCR method, ehrlichial DNA was detected in 76 (4.8 %) blood samples from 53 patients. Based on two research methods (ELISA and PCR) HME was diagnosed in 58 (9.9 %) persons, while in 50 (86.2 %) of them, the diagnosis was confirmed only by PCR. The timing of *E. muris* genomic material detection in the blood of patients varied from 1 to 58 days from the moment of the disease. The greatest effectiveness of PCR (up to 69.4 % of positive samples) was noted by us from the 1st to the 7th day of illness. HME was found in the form of mono-infection – in 9 (15.5 %), mixed infection – in 49 (84.5 %) persons. The following was revealed: HME+Ixodid tick-borne borreliosis (ITBB) in 35 (60.3 %), HME+ITBB+Human granulocytic anaplasmosis (HGA) – in 6 (10.3 %), HME+ITBB+HGA+Tick-borne encephalitis (TBE) – in 4 (6.9 %), HME+TBE – in 2 (3.5 %), HME+TBE+ITBB – in 2 (3.5 %).

Conclusions. In the diagnosis of HME, PCR significantly increased the number (up to 86.2 %) of confirmed cases, and most often in the acute period of the disease (up to 69.4 ± 15.3 % of positive samples in the first week of the disease). For laboratory verification of HME, it is advisable to combine ELISA with the PCR method, especially in case of negative results of serological studies.

Keywords. Human Monocytic Ehrlichiosis. polymerase chain reaction. enzyme-linked immunosorbent assay.

ВВЕДЕНИЕ

На территории Предуралья к наиболее часто встречающимся инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, относят клещевой энцефалит (КЭ), иксодовые кле-

щевые боррелиозы (ИКБ), гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) и моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) [1–5].

Первый случай моноцитарного эрлихиоза человека был выявлен в США в 1986 г. В последующие годы установлены основные

этиологические агенты этого заболевания – *Ehrlichia chaffeensis* и *Ehrlichia muris* [6]. При этом *Ehrlichia chaffeensis* встречается в основном в странах Европы, Северной Америки, Африки и Восточной Азии, а в Российской Федерации распространены очаги *Ehrlichia muris* [7]. На территории Пермского края генетический материал *Ehrlichia muris* был впервые обнаружен в клещах *Ixodes persulcatus* в 1997 г., а уже в следующем году впервые в России у пациентов Пермского края были выявлены случаи заболевания МЭЧ с помощью непрямой реакции иммунофлуоресценции (НРИФ) [8–10].

Ввиду общего механизма заражения возбудителями МЭЧ и других инфекций, передающихся иксодовыми клещами, нередко происходит развитие разнообразных смешанных заболеваний [11–13]. В связи с этим клиническая диагностика в остром периоде «клещевых» инфекций значительно затруднена, а на первое место в верификации заболеваний выступает лабораторная диагностика [14].

До настоящего времени наиболее часто для диагностики этих заболеваний используют серологические методы, преимущественно иммуноферментный анализ (ИФА) и НРИФ [8, 15]. Однако, по результатам многолетних исследований, проведенных в США, эффективность серологических тестов в диагностике МЭЧ остается недостаточно высокой (до 74–89 %) [16, 17]. В случаях серонегативного МЭЧ только благодаря молекулярно-генетическому методу удастся подтвердить правильный диагноз. Даже при положительных серологических результатах часто не удастся подтвердить диагноз в остром периоде заболевания, поскольку антитела (до 80 % случаев) определяются лишь со второй недели инфекционного процесса [17], что препятствует своевременному назначению терапии.

На современном этапе значимыми преимуществами для подтверждения МЭЧ обла-

дает один из наиболее широко используемых тестов молекулярной диагностики – полимеразная цепная реакция (ПЦР). Она позволяет не только осуществлять детекцию ДНК эрлихий в остром периоде заболевания, но и идентифицировать его возбудителя до геновида, а также осуществлять лабораторную диагностику микст-инфекций [12, 18]. В настоящее время в странах Запада ПЦР, обладающая сравнительно высокой чувствительностью (до 60–85 %), широко используется для подтверждения диагноза МЭЧ. Ее рекомендуют использовать не как замену серодиагностики, а как неотъемлемый дополнительный метод, способный значительно улучшить верификацию заболевания [16, 17, 19].

Цель исследования – на примере данных, полученных в Пермском крае, выявить эффективность применения ПЦР-метода для диагностики моноцитарного эрлихиоза человека в разные сроки от начала заболевания, а также с помощью ПЦР и ИФА определить роль МЭЧ в структуре инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За четырехлетний период в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу (ГБУЗ ПК ПККИБ) поступили 583 пациента с острыми лихорадочными заболеваниями (ОЛЗ), развившимися после присасывания клещей, причем большинство больных (437 человек, или 74,9 %) – в первые 7 дней от начала заболевания. Среди них было 274 женщины и 309 мужчин в возрасте от 15 до 84 лет.

Все больные были тщательно обследованы клинико-эпидемиологически, включая получение анамнестических данных, оценку объективного статуса, проведение лабораторных общеклинических исследований (общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови).

мический анализ крови с определением показателей функций печени и почек, ЭКГ), по показаниям выполнены спинномозговая пункция с исследованием ликвора, УЗИ органов брюшной полости. Обследование при необходимости проводили совместно с неврологом, кардиологом, дерматологом, окулистом. При сборе анамнеза особое внимание обращали на сведения о присасывании клещей, пребывании в лесу, употреблении коровьего или козьего некипяченого молока в сроки, соответствующие инкубационному периоду «клещевых» инфекций.

От 251 пациента в первые 50–60 дней от начала заболевания для исследования ПЦР-методом были трехкратно взяты пробы цельной крови из локтевой вены в количестве 1 мл в пробирки Eppendorf, содержащие антикоагулянт EDTA. От каждого пациента было получено как минимум по две пробы (первую брали при поступлении пациента в стационар, вторую через 10–14 дней после первой). У 132 пациентов также была взята третья проба через 30 дней и более после второй, за исключением нескольких проб, которые были взяты раньше.

От 332 пациентов в период с 1-го по 78-й день от начала заболевания были взяты пробы крови на фильтровальную бумагу для исследования ПЦР-методом. От каждого пациента получено как минимум по две пробы

(за исключением 14 человек, у которых была взята только одна проба): первую брали при поступлении пациента в стационар, вторую через 7–14 дней после первой, а последующие – с интервалом 7–10 дней.

Всего с целью обнаружения ДНК *E. muris* методом ПЦР получено 1586 проб цельной крови (табл. 1), из которых 634 были взяты в пробирки Eppendorf, содержащие 0,1 мл антикоагулянта EDTA, а 952 – на фильтровальную бумагу с последующим высушиванием.

ПЦР проводили в лаборатории переносчиков инфекций ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Для получения геномной ДНК использовали коммерческий набор «Проба-НК» (ЗАО «ДНК Технология», Россия, г. Москва). ПЦР проводили в 4-канальном термоциклере «Терцик» этой же фирмы. При необходимости пробы хранили при температуре –20 °С. Для амплификации применены праймеры HE3-MuHE1, фланкирующие участок 16S рРНК гена эрлихий. Амплифицированная ДНК исследована методом горизонтального электрофореза в 1–2%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия и трис-боратного буфера при напряжении 165 В; для анализа агарозных гелей использована видеосистема DNA Analyzer с программами Gel-Imager и Gel-analysis версии 1.0.

Таблица 1

Число проб крови, полученных от пациентов в разные сроки от начала заболевания и исследованных методом ПЦР

Характеристика проб	Срок от начала заболевания, сут						Всего
	1–7	8–14	15–21	22–28	29–35	36 и более	
Первая	427	98	37	8	3	9	582
Вторая	4	343	150	46	12	13	568
Третья		4	110	65	28	127	334
Четвертая			5	52	26	11	94
Пятая				2	2	4	8
Всего / % от общего числа проб	431/27,2	445/28,0	302/19,1	173/10,9	71/4,5	164/10,3	1586/100

С целью серологической верификации МЭЧ все пациенты были обследованы с помощью ИФА на базе иммунологической лаборатории ГБУЗ ПК ПККИБ г. Перми в динамике заболевания: при поступлении в стационар и через 10–14 дней. При помощи тест-систем ООО «Омникс» исследовали сыворотки на наличие в них иммуноглобулинов М и G к *E. chaffeensis* [15].

Кроме того, всем пациентам была проведена ПЦР и серодиагностика с целью выявления КЭ, ИКБ и ГАЧ. Серодиагностика этих заболеваний осуществлялись с помощью ИФА тест-систем ООО «Омникс» и ЗАО «Вектор-Бест» для выявления иммуноглобулинов М и G к вирусу клещевого энцефалита, *B. burgdorferi sensu lato* и *A. phagocytophilum*. ПЦР-методом исследованы 634 пробы цельной крови и 952 пробы сухих пятен крови с целью обнаружения генетического материала *B. burgdorferi sensu lato* и *A. phagocytophilum*. Для амплификации *B. burgdorferi sensu lato* в nested ПЦР использованы родоспецифичные праймеры (Bb23SN1 – Bb23SC1 и IGSb1 – IGSa2), фланкирующие участок 5S-23S рПНК спейсера. Амплификация специфической ДНК *A. phagocytophilum* проведена с праймерами ge3a1-ge10r2 и ge9f3-ge2r4, фланкирующими участок 16S рПНК гена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 634 проб, взятых в пробирки Eppendorf, ДНК *E. muris* обнаружена в 61 (9,6 %) пробе крови от 39 человек, а из 952 проб крови, взятых на фильтровальную бумагу – в 15 (1,6 %) пробах от 14 человек. В общей сложности с помощью метода ПЦР ДНК эрлихий обнаружена в 76 (4,8 %) пробах крови от 53 пациентов. В целом на основании двух методов исследования (ИФА и ПЦР) МЭЧ диагностирован у 58 человек, при этом у 50 (86,2 %) из них диагноз был подтвержден только на основании ПЦР. Так же, как и в

странах Запада, ПЦР продемонстрировала способность верифицировать диагноз в случаях неэффективности ИФА, в том числе при серонегативном МЭЧ. При этом, по нашим данным, в отсутствии серологической валидации ПЦР в значительно большей степени была способна подтвердить диагноз эрлихиоза, чем в США (86,2 % в Пермском крае против 11–26 % в США) [16]. Такое превалирование ПЦР над ИФА в Пермском крае, возможно, объясняется не только высокой частотой серонегативного МЭЧ в Предуралье, но и недостаточной чувствительностью выявления антител к *E. muris* отечественными тест-системами, использующими в наборах композицию рекомбинантных белков другого геновида эрлихий – *Ehrlichia chaffeensis* [16]. На территории других регионов Российской Федерации также были зафиксированы случаи подтверждения диагноза МЭЧ только на основании метода ПЦР [20]. В связи с этим наши данные подтверждают вывод, сделанный другими исследователями [16, 17], что для получения наиболее достоверного результата верификации МЭЧ целесообразно параллельно использовать оба лабораторных метода: ИФА и ПЦР.

Сроки обнаружения геномного материала *E. muris* в крови пациентов варьировались от 1 до 58 дней с момента заболевания. Положительный результат дала одна проба, взятая на 105-й день от начала заболевания, что позволяет предположить вероятность длительной персистенции этого возбудителя в организме человека, возможность которой была отмечена ранее для *E. chaffeensis* [16]. Как и в отношении этого этиологического агента [16, 17], наибольшая результативность ПЦР (до 69,4 % положительных проб) отмечена нами с 1-го по 7-й дни болезни (табл. 2) [21]. На второй неделе от начала заболевания процент положительных проб снизился почти в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с первой неделей, что наиболее вероятно связано

**Частота выявления положительных результатов ПЦР у 53 пациентов с ДНК
E. muris в разные сроки от начала заболевания МЭЧ**

Срок от начала заболевания, сут	Общее число и процент ($P \pm 2m_p$) полученных проб	Из них число и процент ($P \pm 2m_p$) положительных проб с ДНК <i>E. muris</i> .
1–7	36 ($22,1 \pm 6,5$)	25 ($69,4 \pm 15,3$)
8–14	45 ($27,6 \pm 7,0$)	13 ($28,9 \pm 13,5$)
15–21	26 ($15,9 \pm 5,7$)	14 ($53,8 \pm 19,5$)
22 и больше	56 ($34,4 \pm 7,4$)	24 ($42,8 \pm 13,2$)
Всего исследовано	163 (100)	76 (46,6)

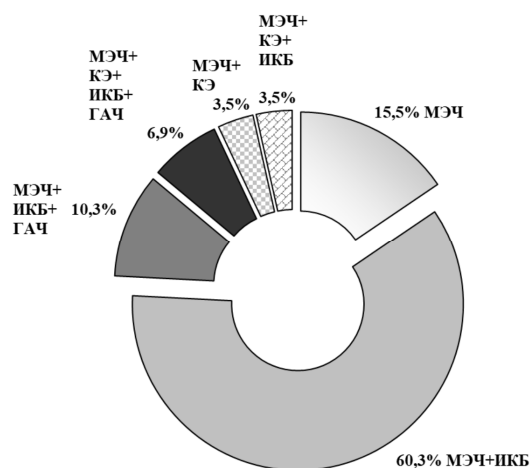


Рис. Структура моноцитарного эрлихиоза человека в виде моно- и микст-инфекции у пациентов Пермского края (по результатам ИФА и ПЦР), %

с нарастанием нейтрализующего действия специфических антител классов М и G, а также началом этиотропной терапии. На третьей и последующих неделях геномный материал *E. muris* выявлен методом ПЦР почти в половине проб (42,8–53,8 %). Это свидетельствует о возможности его длительного присутствия в крови больных, что имеет особенно важное лабораторно-диагностическое значение при позднем поступлении пациентов в стационар, а также при оценке эффективности ранее проведенной этиотропной терапии.

После комплексного обследования 583 пациентов на основании клинико-эпидемио-

логических, серологических и ПЦР-данных этиология инфекций, передающихся иксодовыми клещами, установлена у 419 (71,9 %).

МЭЧ в виде моно- и микст-инфекций диагностировался у 58 (9,9 %) пациентов (рисунок). Из них в виде моноинфекции – у 9 (15,5 %), в виде микст-инфекции с ИКБ, КЭ и ГАЧ – у 49 (84,5 %). Были выявлены следующие микст-инфекции: МЭЧ+ИКБ – у 35 (60,3 %), МЭЧ+ИКБ+ГАЧ – у 6 (10,3 %), МЭЧ+КЭ+ИКБ+ГАЧ – у 4 (6,9 %), МЭЧ+КЭ – у 2 (3,5 %), МЭЧ+КЭ+ИКБ – у 2 (3,5 %).

Полученные нами данные об уровне заболеваемости МЭЧ в Пермском крае трудно сопоставить с общероссийскими, которые в настоящее время практически отсутствуют. В последние годы только в семи регионах Российской Федерации был диагностирован МЭЧ, причем показатели заболеваемости варьировались от 0,04 на 100 тыс. населения в Воронежской области до 2,8 на 100 тыс. населения в Республике Алтай, хотя ДНК *E. muris* обнаружена у 0,03–26 % иксодовых клещей в 38 регионах РФ [15].

У 267 пациентов диагностированы моноинфекции КЭ, ИКБ и ГАЧ: КЭ – у 54 (9,3 %), ИКБ – у 187 (32,1 %) и ГАЧ – у 26 (4,4 %). У 94 больных была расшифрована этиология разнообразных микст-инфекции КЭ, ИКБ и ГАЧ: ИКБ+ГАЧ – у 57 (9,8 %) пациентов, ИКБ+КЭ – у 22 (3,8 %), КЭ+ИКБ+ГАЧ – у 9 (1,5 %), КЭ+ГАЧ – у 6 (1,0 %).

У 61 (10,5 %) больного выявлены заболевания, не связанные с присасыванием иксодовых клещей (аденовирусная инфекция, лакунарная ангина, внебольничная пневмония, ветряная оспа, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, лептоспироз, иерсиниоз и т.д.).

Таким образом, у 103 (17,7 %) из 583 больных после проведенного клинико-лабораторного обследования этиология инфекций осталась нерасшифрованной. Данная группа состояла из пациентов с ОЛЗ, у которых единственными проявлениями заболевания была лихорадка и разной степени выраженности общинфекционный синдром, включавший в себя такие симптомы, как общая слабость, недомогание, озноб, головная боль, головокружение, тошнота и рвота. Не представляется возможным отнести данные случаи заболеваний к инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, равно как и исключить их. Они могут быть связаны с другими недостаточно изученными возбудителями, передающимися иксодовыми клещами [7]. Это требует дальнейшего исследования этиологического спектра «клещевых» инфекций, а также совершенствования методов лабораторной диагностики.

Выводы

1. Метод ПЦР продемонстрировал свою эффективность в лабораторном подтверждении диагноза МЭЧ у пациентов из Пермского края, значительно увеличив количество (до 86,2 %) диагностированных случаев. Оптимальные сроки выявления ДНК возбудителя методом ПЦР – первая неделя болезни ($69,4 \pm 15,3$ % положительных проб), что позволяет верифицировать эрлихиоз до появления четких положительных серодиагностических данных или

получить лабораторное подтверждение его серонегативного варианта.

2. Для лабораторного подтверждения МЭЧ целесообразно сочетать ИФА с методом ПЦР, особенно при отрицательных результатах серологических исследований.

3. На территории Пермского края МЭЧ выявлен в виде моно- и микст-инфекции у 9,9 % пациентов, при этом наиболее часто в виде микст-инфекции с ИКБ (в 60,3 % случаев).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Воробьева Н.Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Под ред. Э.И. Коренберга. Пермь 1998; 136.

2. *Telford S.R. III, Коренберг Э.И., Goetbert Н.К., Ковалевский Ю.В., Горелова Н.Б., Spielman A.* Выявление в России природных очагов бабезиоза и гранулоцитарного эрлихиоза. Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунологии 2002; 6: 21–25.

3. *Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevskii Y.V.* Ecology of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia. In: J. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek (ed.). *Lyme Borreliosis: biology, epidemiology and control*. CAB International 2002; 175–200.

4. *Григорян Е.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н.* Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России. Эпидемиология и инфекционные болезни 2000; 6: 20–23.

5. *Афанасьева М.В. Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И.* Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России. Инфекционные болезни 2006; 4 (2): 24–28.

6. *Рудаков Н.В.* Анаплазмы и анаплазмозы: руководство для врачей. Омск 2017; 100.

7. *Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Савельева М.А., Филимонова Е.С.,*

Кузнецова В.Г. Старые и новые клещевые инфекции в России. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2019; 8 (2): 102–112.

8. Григорян Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика моноцитарного эрлихиоза человека в России: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2002; 20.

9. Коренберг Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии. Медицинская паразитология и паразитарные болезни 1999; 4: 10–16.

10. Воробьева Н.Н., Григорян Е.В., Коренберг Э.И. Эрлихиоз в России. Проблемы клещевых и паразитарных заболеваний. СПб. 2000; 21–25.

11. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Вестник российской академии медицинских наук 2001; 11: 41–45.

12. Swanson S.J., Neitzel D., Reed K.D., Belongia E.A. Coinfections acquired from Ixodes ticks. Clin. Microbiol. Rev. 2006; 19: 708–727.

13. Григорян Е.В., Воробьева Н.Н., Коренберг Э.И. Микст-инфекция: моноцитарный эрлихиоз человека с иксодовым клещевым боррелиозом и клещевым энцефалитом. Клинические перспективы в инфектологии. СПб. 2001: 57–58.

14. Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Фризен В.И., Афанасьева М.В. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Пермском крае (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика). Методические рекомендации для врачей. Пермь 2007; 67.

15. Афанасьева М.В., Коренберг Э.И., Фризен В.И., Воробьева Н.Н., Маноккина Т.Е. Клинико-лабораторная апробация новых отечественных тест-систем для серологической верификации моноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза че-

ловека. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2005; 1: 45–48.

16. Nichols Heitman K., Dablgren F.S., Drexler N.A., Massung R.F., Bebravesb C.B. Increasing incidence of ehrlichiosis in the United States: a summary of national surveillance of Ehrlichia chaffeensis and Ehrlichia ewingii infections in the United States, 2008–2012. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016; 94: 52–60.

17. Ismail N., Bloch K.C., McBride J.W. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin. Lab. Med. 2010; 1: 261–292.

18. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И., Помелова В.Г., Кузнецова Т.И. Клинико-лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами в Пермском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 4: 11–15.

19. Mowla S.J., Drexler N.A., Cherry C.C., Annambholta P.D., Kracalik I.T., Basavaraju S.V. Ehrlichiosis and Anaplasmosis among Transfusion and Transplant Recipients in the United States. Infect Dis. 2021; 27 (11): 2768–2775.

20. Бовт О.Н., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Неврологические проявления моноцитарного эрлихиоза человека на примере одного клинического случая. Неврологический журнал 2016; 6: 353–356.

21. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Воробьева Н.Н., Фризен В.И. Результаты лабораторной диагностики моноцитарного эрлихиоза человека полимеразной цепной реакцией. II Ежегодный всероссийский конгресс по инфекционным болезням. М. 2010; 316.

REFERENCES

1. Vorob'eva N.N. Clinic, treatment and prevention of ixodic tick-borne borreliosis. Pod. red. E.I. Korenberga. Perm 1998; 136 (in Russian).

2. Telford S.R. III, Korenberg E.I., Goethert H.K., Kovalevskiy Yu.V., Gorelova N.B., Spielman A. Identification of natural foci of babesiosis and granulocytic ehrlichiosis in Russia. *Zhurnal epidemiologii, mikrobiologii i immunobiologii* 2002; 6: 21–25 (in Russian).
3. Korenberg E.I., Gorelova N.B., Kovalevskii Y.V. Ecology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Russia. In: J. Gray, O. Kahl, R.S. Lane, G. Stanek (ed.). *Lyme Borreliosis: biology, epidemiology and control*. CAB International 2002; 175–200.
4. Grigoryan E.V., Korenberg E.I., Vorob'eva N.N. The first data on the clinical course of monocytic ehrlichiosis in Russia. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* 2000; 6: 20–23 (in Russian).
5. Afanas'eva M.V., Vorob'eva N.N., Korenberg E.I. Human granulocytic anaplasmosis: features of clinical manifestations in Russia. *Infeksionnye bolezni* 2006; 4 (2): 24–28 (in Russian).
6. Rudakov N.V. *Anaplasmas and anaplasmoses. Rukovodstvo dlya vrachey*. Omsk 2017; 100 (in Russian).
7. Provorova V.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Savel'eva M.A., Filimonova E.S., Kuznetsova V.G. Old and new tick-borne infections in Russia. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* 2019; 8 (2): 102–112 (in Russian).
8. Grigoryan E.V. Clinical and epidemiological characteristics of human monocytic ehrlichiosis in Russia: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2002; 20 (in Russian).
9. Korenberg E.I. Ehrlichiosis is a new problem of infectious pathology for Russia. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* 1999; 4: 10–16 (in Russian).
10. Vorob'eva N.N., Grigoryan E.V., Korenberg E.I. Ehrlichiosis in Russia. *Problemy kleshchevykh i parazitarnykh zabolevaniy*. СПб. 2000: 21–25 (in Russian).
11. Korenberg E.I. Study and prevention of mixed infections transmitted by ixodid ticks. *Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2001; 11: 41–45 (in Russian).
12. Swanson, S.J., Neitzel, D., Reed, K.D., Belongia. Coinfections acquired from Ixodes ticks. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19: 708–727.
13. Grigoryan E.V., Vorob'eva N.N., Korenberg E.I. Mixed infection: monocytic human ehrlichiosis with ixodid tick-borne borreliosis and tick-borne encephalitis. *Klinicheskie perspektivy v infektologii*. SPb. 2001: 57–58 (in Russian).
14. Korenberg E.I., Vorob'eva N.N., Sumlivaya O.N., Frizen V.I., Afanas'eva M.V. Infections transmitted by ixodid ticks in the Perm Region (etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment and prevention); metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey. Perm' 2007; 67 (in Russian).
15. Afanas'eva M.V., Korenberg E.I., Frizen V.I., Vorob'eva N.N., Manokina T.E. Clinical and laboratory testing of new domestic test systems for serological verification of monocytic ehrlichiosis and granulocytic human anaplasmosis. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2005; 1: 45–48 (in Russian).
16. Nichols Heitman K., Dahlgren F.S., Drexler N.A., Massung R.F., Behravesb C.B. Increasing incidence of ehrlichiosis in the United States: a summary of national surveillance of *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* infections in the United States, 2008–2012. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2016; 94: 52–60.
17. Ismail N., Bloch K.C., McBride. J.W. Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin. Lab. Med.* 2010; 1: 261–292.
18. Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorob'eva N.N., Frizen V.I., Pomelova V.G., Kuznetsova T.I. Clinical and laboratory diagnostics of infections transmitted by ixodid ticks in the Perm Region. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* 2013; 4: 11–15 (in Russian).
19. Mowla S.J., Drexler N.A., Cherry C.C., Annambholta P.D., Kracalik I.T., Basavaraju S.V. Ehrlichiosis and Anaplasmosis among

Transfusion and Transplant Recipients in the United States. *Infect. Dis.* 2021; 27 (11): 2768–2775.

20. *Bovt O.N., Kicherova O.A., Reykbert L.I.* Neurological manifestations of monocytic human ehrlichiosis on the example of one clinical case. *Neurologicheskiy zhurnal* 2016; 6: 353–356 (in Russian).

21. *Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorob'eva N.N., Frizen V.I.* Results of laboratory diagnostics of human monocytic ehrlichiosis by polymerase chain reaction.

II Ezhegodnyy vserossiyskiy kongress po infektsionnym boleznyam. Moscow 2010; 316 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.04.2022

Одобрена: 10.05.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Особенности лабораторной диагностики моноцитарного эрлихиоза человека / В.Ю.Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Неведова, Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев, В.В. Семериков // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 73–82. DOI: 10.17816/pmj39373-82

Please cite this article in English as: Teterin V.Yu., Korenberg E.I., Nefedova V.V., Vorobyova N.N., Sumlivaya O.N., Okishev M.A., Semerikov V.V. Features of human monocytic ehrlichiosis laboratory diagnostics. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 73-82. DOI: 10.17816/pmj39373-82

Научная статья

УДК 616.915-036.1-07

DOI: 10.17816/pmj39383-89

СТАНДАРТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ КОРЕВОЙ ИНФЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ЕЁ ЭЛИМИНАЦИИ

**В.В. Семериков¹, Н.Н. Воробьева¹, Н.О. Постаногова^{1*}, М.А. Окишев¹, Е.Ю. Уварова²,
А.П. Неболсина², Н.А. Метелкина², Л.В. Софронова¹, А.В. Николаев¹**

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

²Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Россия

STANDARD DETERMINATION OF CLINICAL CASE OF MEASLES IN CONDITIONS OF ITS ELIMINATION

**V.V. Semerikov¹, N.N. Vorobyova¹, N.O. Postanogova^{1*}, M.A. Okishev¹, E.Yu. Uvarova²,
A.P. Nebolsina², N.A. Metelkina², L.V. Sofronova¹, A.V. Nikolaev¹**

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perm Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Russian Federation

Цель. Разработать стандартное определение клинического случая коревой инфекции в условиях её элиминации.

Материалы и методы. В исследование включены 28 пациентов с коревой инфекцией (основная группа) и 30 – с инфекционным мононуклеозом (группа сравнения). С помощью корреляционного анализа среди клиничко-лабораторных показателей определен перечень клинических признаков, статистически достоверно чаще отмечавшихся у пациентов с корью в сравнении с больными инфекци-

© Семериков В.В., Воробьева Н.Н., Постаногова Н.О., Окишев М.А., Уварова Е.Ю., Неболсина А.П., Метелкина Н.А., Софронова Л.В., Николаев А.В., 2022

тел. +7 342 212 79 16

e-mail: Nina40000@yandex.ru

[Семериков В.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и гигиены; Воробьева Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; Постаногова Н.О. (*контактное лицо) – ассистент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Окишев М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Уварова Е.Ю. – заведующая детским стационаром; Неболсина А.П. – заместитель главного врача по медицинской части; Метелкина Н.А. – госпитальный эпидемиолог; Софронова Л.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии; Николаев А.В. – ординатор кафедры инфекционных болезней].

© Semerikov V.V., Vorobyeva N.N., Postanogova N.O., Okishev M.A., Uvarova E.Yu., Nebolsina A.P., Metelkina N.A., Sofronova L.V., Nikolaev A.V., 2022

tel. +7 342 212 79 16

e-mail: Nina40000@yandex.ru

[Semerikov V.V. – MD, PhD, Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Vorobyova N.N. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Infectious Diseases; Postanogova N.O. (*contact person) – Assistant, Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics; Okishev M.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases; Uvarova E.Yu. – Head of Children's Hospital; Nebolsina A.P. – Deputy Head Physician; Metelkina N.A. – hospital epidemiologist; Sofronova L.V. – MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics with Course of Polyclinic Pediatrics; Nikolaev A.V. – resident, Department of Infectious Diseases].

онным мононуклеозом. Построена математическая модель методом логистической регрессии, исходя из которой выделены наиболее качественные бинарные классификаторы, имеющие прямую связь с диагностической вероятностью коревой инфекции. Рассчитаны чувствительность и специфичность полученной модели. Для статистической обработки использовался IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. Для разработки стандартного определения клинического случая кори при наличии сочетанных клиничко-лабораторных симптомов построена математическая модель, описываемая уравнением $p = 1/(1+e^{-z}) \cdot 100$, где $z = 71,7 + 36,8 \cdot X_{\text{сухой кашель}} + 53,5 \cdot X_{\text{макулопапулезная сыпь}} + 17,6 \cdot X_{\text{поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита}}$. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие клиничко-лабораторные симптомы, как сухой кашель, макулопапулезная сыпь, поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита, имели прямую связь с диагностической вероятностью диагноза кори. Коэффициент детерминации полученной модели $R^2 = 0,97$ при $p < 0,001$. Чувствительность модели составила 96,4 %, специфичность – 100 %, диагностическая эффективность – 98 %.

Выводы. В условиях элиминации коревой инфекции сочетание у пациента сухого кашля, макулопапулезной сыпи и поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита позволяет с вероятностью 98 % подтвердить клинический диагноз кори.

Ключевые слова. Коревая инфекция, стандартное определение клинического случая, математическая модель.

Objective. To develop a standard determination of a clinical case of measles in conditions of its elimination.

Materials and methods. The study included 28 patients with measles (main group) and 30 with infectious mononucleosis (comparison group). By means of correlation analysis, among clinicolaboratory indicators there was determined a list of clinical signs, which statistically significantly were more often identified in patients with measles compared to patients with infectious mononucleosis. The mathematical model was developed using the method of logistic regression, which helped to single out the most qualitative binary classifiers directly connected with diagnostic probability of measles. Sensitivity and specificity of the obtained model were calculated. For statistical processing IBM SPSS Statistics 26 was used.

Results. To carry out a standard determination of a clinical case of measles with the presence of combined clinicolaboratory symptoms, the mathematical model was developed, described by the following equation: $p = 1/(1+e^{-z}) \cdot 100$, where $z = 71,7 + 36,8 \cdot X_{\text{dry cough}} + 53,5 \cdot X_{\text{maculo-papular rash}} + 17,6 \cdot X_{\text{damages of eyes in the form of conjunctivitis and/or sclerite}}$. Taking into account the regression coefficient values, such clinicolaboratory symptoms as maculo-papular rash, damages of eyes in the form of conjunctivitis and/or sclerite were directly connected with diagnostic probability of the diagnosis "Measles". The determination coefficient of the obtained model was $R^2 = 0,97$, $p < 0,001$. The sensitivity of the model was 96.4 %, specificity – 100 %, efficiency – 98 %.

Conclusions. In conditions of measles elimination, the combination of maculo-papular rash, damages of eyes in the form of conjunctivitis and/or sclerite allows confirming the clinical diagnosis of measles with the probability of 98 %.

Keywords. Measles, standard determination of clinical case, mathematical model.

ВВЕДЕНИЕ

Корь – острое, высококонтагиозное, аэрозольное антропонозное вирусное заболевание с воздушно-капельным механизмом заражения, проявляющееся общей интоксикацией, лихорадкой, характерной сыпью – от ярко-розовой до темно-багровой крупной пятнисто-папулезной, склонной к слиянию, значительными катаральными явлениями со

стороны верхних дыхательных путей и резко выраженным конъюнктивитом.

Несмотря на успехи вакцинопрофилактики, проблема борьбы с корью для многих стран мира в настоящее время продолжает оставаться актуальной. После глобального прогресса, достигнутого в период с 2010 по 2016 г., в 2017–2019 гг. происходил постепенный рост числа зарегистрированных случаев коревой инфекции. По данным Все-

мирной организации здравоохранения (ВОЗ) уровень заболеваемости корью среди населения повысился во многих регионах мира, и в 2019 г. число случаев заболевания составило 869 770, что является самым высоким показателем с 1996 г. [1, 2]. Так, в 2019 г. на Филиппинах зарегистрировано 48 300 случаев коревой инфекции, в США – более 2000, в Израиле – 1028, в Японии – 761 [3]. В 2020 г. имели место вспышки заболевания в Индии с числом пострадавших 3495 человек, Узбекистане – 3341, Филиппинах – 3623, Бангладеше – 2758, Казахстане – 2297, Турции – 604. Смертность от коревой инфекции в 2019 г. выросла почти на 50 % по сравнению с 2016 г., в мире умерло 207 500 человек [1].

Плановая вакцинация населения против кори в декретированных возрастных группах, проводимая в Российской Федерации с 1967 г., позволила значительно улучшить эпидемическую ситуацию по этой инфекции: снизилась заболеваемость, смертность, изменилась возрастная структура заболевших и очаговость. Однако повсеместное ухудшение эпидемической ситуации по коревой инфекции в связи с миграционными процессами существенно повышает риск завоза кори на территорию нашей страны. Так, по данным федерального мониторинга, число импортированных заболеваний на территорию Российской Федерации в 2016 г. составило 21 случай, в 2017 г. – 22, в 2018 г. – 102, в 2019 г. – 231, в 2020 г. – 38 [4, 5].

При этом в эпидемический процесс активно вовлекаются не только дети, но и взрослые, преимущественно ранее не привитые. В 2019 г. на территории нашей страны зарегистрирован 4491 случай кори, среди которых на долю взрослого населения приходилось 47,95 %, в 2020 г. – 1212 случаев заболевания, причем удельный вес взрослых составил 35,81 % [4–6]. Наличие выраженной миграции населения существенно повышает

риск заражения корью лиц старшего возраста и приумножает число источников возбудителя инфекции среди этого контингента, что диктует необходимость улучшения диагностики заболевания.

Цель исследования – разработать стандартное определение клинического случая коревой инфекции в современный период в условиях её элиминации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами для анализа клинико-лабораторных показателей послужили 58 медицинских карт стационарных больных (ф. № 003/у), госпитализированных в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу и Городскую детскую клиническую больницу № 3 имени И.П. Корюкиной в период с 2004 по 2017 г. В исследование включены 28 пациентов с подтвержденным диагнозом коревой инфекции (основная группа наблюдения) и 30 – с подтвержденным диагнозом инфекционного мононуклеоза (группа сравнения). Сформированные группы были сопоставимы по возрасту (от 2 до 55 лет), заболевшие поступили в стационар своевременно – на 2-й день развития заболевания и имели среднюю степень тяжести (100 %) инфекции с наличием одинаковых клинических осложнений.

С помощью корреляционного анализа среди клинико-лабораторных показателей определен перечень клинических признаков, статистически достоверно чаще отмечавшихся у пациентов с корью в сравнении с больными инфекционным мононуклеозом. К ним были отнесены наличие фебрильной лихорадки, сухого кашля, макулопапулезной сыпи, энантемы на слизистой полости рта, пятен Бельского – Филатова – Коплика (БФК), поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита, локальной лимфаденопатии, лейкопении.

Построенная логистическая регрессионная математическая модель включила в себя наиболее качественные бинарные классификаторы, позволяющие подтвердить клинический диагноз кори.

Прогностическая модель описана уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \cdot 100 \%,$$

$$\text{где } z = -71,7 + 36,8 \cdot X_{\text{сухой кашель}} + 53,5 \cdot X_{\text{макулопапулезная сыпь}} + 17,6 \cdot X_{\text{поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита}} \quad (1)$$

где p – вероятность наличия коревой инфекции,

$X_{\text{сухой кашель}}$ – наличие у пациента сухого кашля («1» – есть, «0» – нет),

$X_{\text{макулопапулезная сыпь}}$ – наличие у пациента сыпи («1» – есть, «0» – нет),

$X_{\text{поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита}}$ – наличие у пациента поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита («1» – есть, «0» – нет).

Статистический анализ выполнен с применением программного пакета IBM SPSS Statistics 26. Проведен расчет чувствительности и специфичности для каждого клинического признака [7]. Сравнение частоты клинико-лабораторных показателей проводили с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 . Достоверными считались данные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее характерные клинические проявления у заболевших коревой инфекцией и инфекционным мононуклеозом представлены на рис. 1.

Среди заболевших коревой инфекцией достоверно чаще в сравнении с инфекционным мононуклеозом имели место клинические симптомы: фебрильная лихорадка ($\chi^2 = 3,8$; $p = 0,05$), макулопапулезная сыпь ($\chi^2 = 33,1$; $p < 0,001$), поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита ($\chi^2 = 24,9$; $p < 0,001$), энантема на слизистой полости рта ($\chi^2 = 12,8$; $p < 0,001$), пятна БФК ($\chi^2 = 8,5$;

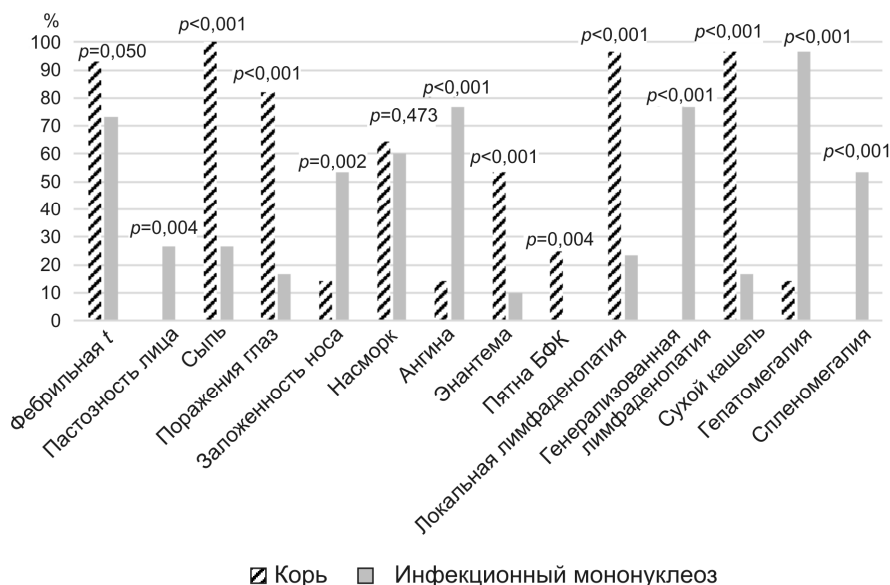


Рис. 1. Частота встречаемости основных клинических симптомов у заболевших коревой инфекцией и инфекционным мононуклеозом, %

$p < 0,001$), локальная лимфаденопатия ($\chi^2 = 31,9$; $p < 0,001$), сухой кашель ($\chi^2 = 37,3$; $p < 0,001$).

Наиболее характерные изменения в лабораторных показателях (лейкоцитоз, лейкопения, палочкоядерный нейтрофильный сдвиг влево, нейтрофилез, нейтропения, лимфомоноцитоз, лимфопения, наличие атипичных мононуклеаров, тромбоцитопения, увеличенная СОЭ, повышение печеночных аминотрансфераз – аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза), отмечающиеся у заболевших при коревой инфекции и инфекционном мононуклеозе, представлены на рис. 2.

При кори (МКБ 10 – B05) достоверно чаще в сравнении с инфекционным мононуклеозом (МКБ 10 – B27) отмечалась лейко-

пения ($\chi^2 = 9,6$; $p = 0,02$), которая варьировалась в пределах от $2,2 \cdot 10^9/\text{мл}$ до $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Следовательно, наиболее частыми клинико-лабораторными признаками имеющими прямую достоверную связь с вероятностью диагноза кори, на основании которых была построена математическая модель (1), оказались следующие: фебрильная лихорадка, сухой кашель, макулопапулезная сыпь, энантема на слизистой оболочке полости рта, пятна БФК, поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита, локальная лимфаденопатия, лейкопения в пределах от $2,2 \cdot 10^9/\text{мл}$ до $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Чувствительность признаков варьировалась от 25 до 100 %, специфичность – от 27 до 100 % (таблица).

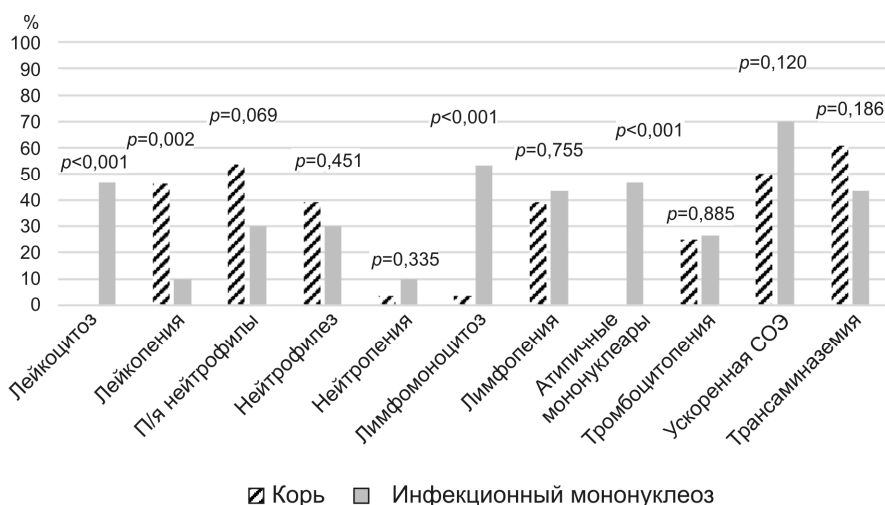


Рис. 2. Частота встречаемости основных лабораторных отклонений у пациентов, %

Чувствительность и специфичность клинико-лабораторных показателей в обеих группах наблюдения, %

Признак	Чувствительность	Специфичность
Фебрильная лихорадка	96	83
Сухой кашель	93	27
Макулопапулезная сыпь	100	73
Энантема на слизистой оболочке полости рта	54	90
Пятна БФК	25	100
Поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита	82	83
Локальная лимфаденопатия	96	77
Лейкопения	100	90

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие клинико-лабораторные симптомы, как сухой кашель, макулопапулезная сыпь, поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита имели прямую связь с диагностической вероятностью диагноза кори. Исходя из значений коэффициента детерминации (R^2 Найджела – Керка составил 0,97 при $p < 0,001$), предложенная математическая модель учитывает 97 % факторов, определяющих диагноз коревой инфекции. Чувствительность модели составила 96,4 % и специфичность – 100 %. Сочетание у пациента всех вышеперечисленных симптомов одновременно позволяло с вероятностью 98 % установить диагноз коревой инфекции (МКБ-10 – B05).

Выводы

В условиях элиминации коревой инфекции наличие у пациента сочетания сухого кашля, макулопапулезной сыпи и поражения глаз в виде конъюнктивита и / или склерита позволяет с вероятностью 98 % подтвердить клинический диагноз кори.

Библиографический список

1. Показатели смертности от кори во всем мире, available at: <https://www.who.int/ru/news/item/12-11-2020-worldwide-measles-deaths-climb-50-from-2016-to-2019-claiming-over-207-500-lives-in-2019>
2. ВОЗ / Европа. Корь и краснуха, available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/measles-and-rubella>
3. Национальный план мероприятий по реализации программы «Элиминация кори и краснухи, достижение sporadic incidence of mumps in the Russian Federation» (2021–2025 гг.). Утвержден руководителем Федеральной

службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и Министром здравоохранения Российской Федерации. М. 2021.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2020; 299.

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 2021; 256.

6. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С. К вопросу о причинах активизации эпидемического процесса кори на этапе элиминации инфекции и прогнозе развития ситуации на ближайшую и отдаленную перспективу. Детские инфекции 2021; 20 (1): 51–55.

7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера 1998; 352.

REFERENCES

1. Pokazatel' smertnosti ot kori vo vsem mire, available at: <https://www.who.int/ru/news/item/12-11-2020-worldwide-measles-deaths-climb-50-from-2016-to-2019-claiming-over-207-500-lives-in-2019>
2. VOZ / Evropa. Kor' i krasnukha, available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/measles-and-rubella>
3. National action Plan for the implementation of the program "Elimination of measles and rubella, achieving sporadic incidence of mumps in the Russian Federation" (2021–2025), approved by the Head of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare and the Minister of Health

of the Russian Federation. Moscow 2021 (in Russian).

4. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare 2020; 299 (in Russian).

5. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare 2021; 256 (in Russian).

6. *Platonova T.A., Golubkova A.A., Smirnova S.S.* To the question of the causes of the intensification of the epidemic process of mea-

sles at the stage of elimination of infection and the forecast of the development of the situation in the near and long term. *Detskie infekcii* 2021; 20 (1): 51–55 (in Russian).

7. *Fletcher R., Fletcher S., Wagner E.* Clinical epidemiology. The essentials. Moscow: Media Sphera 1998; 352 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.04.2022

Одобрена: 10.05.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Стандартное определение клинического случая коревой инфекции в условиях её элиминации / В.В. Семериков, Н.Н. Воробьева, Н.О. Постаногова, М.А. Окишев, Е.Ю. Уварова, А.П. Неболсина, Н.А. Метелкина, Л.В. Софронова, А.В. Николаев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 83–89. DOI: 10.17816/pmj39383-89

Please cite this article in English as: Semerikov V.V., Vorobyova N.N., Postanogova N.O., Okishev M.A., Uvarova E.Yu., Nebolsina A.P., Metelkina N.A., Sofronova L.V., Nikolaev A.V. Standard determination of clinical case of measles in conditions of its elimination. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 83-89. DOI: 10.17816/pmj39383-89

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 613.84-053.7

DOI: 10.17816/pmj39390-101

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ТАБАКА И НИКОТИНСОДЕРЖАЩЕЙ ПРОДУКЦИИ В ПОДРОСТКОВОЙ СРЕДЕ

И.М. Мельникова¹*, Н.Л. Доровская¹, А.П. Дмитриева¹, Ю.Л. Мизерницкий²

¹Ярославский государственный медицинский университет,

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю.Е. Вельтищева, г. Москва, Россия

CURRENT MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF TOBACCO AND NICOTINE-CONTAINING PRODUCTS CONSUMPTION IN ADOLESCENTS

I.M. Melnikova¹*, N.L. Dorovskaya¹, A.P. Dmitrieva¹, Yu.L. Mizernitskiy²

¹Yaroslavl State Medical University,

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery,
Moscow, Russian Federation

Цель. Определение тенденций в структуре и оценка современных медико-социальных и клинических аспектов потребления табачной и никотинсодержащей продукции среди подростков в возрасте 14–17 лет.

© Мельникова И.М., Доровская Н.Л., Дмитриева А.П., Мизерницкий Ю.Л., 2022

тел. +7 910 662 48 96

e-mail: imyar@mail.ru

[Мельникова И.М. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1, ORCID: 0000-0002-3621-8875; Доровская Н.Л. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 1; Дмитриева А.П. – педиатр, ординатор; Мизерницкий Ю.Л. – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения РФ, ORCID: 0000-0002-0740-1718].

© Melnikova I.M., Dorovskaya N.L., Dmitrieva A.P., Mizernitskiy Yu.L., 2022

tel. +7 910 662 48 96

e-mail: imyar@mail.ru

[Melnikova I.M. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatrics № 1, ORCID: 0000-0002-3621-8875; Dorovskaya N.L. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics №1; Dmitrieva A.P. – pediatrician, resident; Mizernitskiy Yu.L. – MD, PhD, Professor, Honoured Worker of Healthcare of RF, Head of Unit of Chronic Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Head of Children's Scientific and Practical Pulmonological Center of MH RF, ORCID: 0000-0002-0740-1718].

Материалы и методы. В ходе исследования в 2020–2021 гг. проанкетировано 352 подростка в возрасте от 14 до 18 лет, обучающихся в городских ($n = 202$) и сельских ($n = 150$) школах Ярославского региона. Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерных программ Statistica v.10.0.

Результаты. В ходе анкетирования подростков выявлена достаточно высокая распространенность не только активного табакокурения (пробовали 37 %, активно курили 30 %), но и использования «новых» (нетрадиционных) никотинсодержащих изделий (ННИ) (вейп, кальян, электронные сигареты, снюс, снафф) (пробовали 38 %, активно употребляли 7 %). Выявлено, что структура активного употребления табака и ННИ отличалась в зависимости от места проживания. Доля активных табакокурильщиков среди сельских подростков составила 46,7 %, среди городских – 19,8 % ($p < 0,01$).

Выводы. У современных подростков наряду с табакокурением выявлена негативная тенденция к расширению спектра использования никотинсодержащих изделий, особенно кальяна. Это обосновывает необходимость совершенствования образовательных антитабачных программ; внедрения системы регулярного регионального мониторинга распространенности употребления традиционных и новых никотинсодержащих продуктов среди детей и подростков для принятия быстрых и эффективных решений.

Ключевые слова. Подростки, распространенность табакокурения, структура потребления никотинсодержащих продуктов.

Objective. To determine the trends in the structure and assess medical, social and clinical aspects of the consumption of tobacco and nicotine-containing products among adolescents aged 14–17.

Material and methods. During the study, 352 adolescents aged 14 to 18 years studying in urban ($n = 202$) and rural ($n = 150$) schools of Yaroslavl region were surveyed in 2020–2021. Statistical processing of the data was carried out using computer programs "Statistica" v.10.0.

Results. The survey of teenagers revealed a fairly high prevalence not only of active tobacco smoking (tried 37 %, actively smoked 30 % of adolescents), but also the use of "new" nicotine-containing products (vape, hookah, electronic cigarettes, snus, snuff) (tried 38 %, actively used 7 % of teenagers). The structure of active tobacco use and NRTI use was found to differ by the place of residence. Active tobacco use accounted for 46.7 % of rural adolescents and 19.8 % of urban residents ($p < 0,01$).

Conclusions. In modern adolescents, along with tobacco smoking, a negative trend has been detected to increase the use of nicotine-containing products, especially hookah. This substantiates the need to improve educational anti-nicotine programs, to introduce a system of regular regional monitoring of the prevalence of traditional and new nicotine-containing products use among children and adolescents in order to make quick and effective decisions.

Keywords. Adolescents, prevalence of smoking, consumption of nicotine-containing products.

ВВЕДЕНИЕ

Курение табака, употребление продуктов, содержащих никотин, – серьезная медико-социальная и экономическая проблема во всем мире. Несмотря на наметившиеся положительные изменения среди взрослого населения, особую озабоченность у педиатров вызывает высокий уровень курения, в том числе пассивного, использование новых видов продуктов, содержащих никотин, среди детей и подростков [1–6]. Анализ статистических данных за период с 2009 по 2019 г. свидетельствует, что в большинстве стран мира распространенность табакоку-

рения среди молодежи не снижается [7]. В то же время, согласно результатам исследований, привычка к табакокурению часто складывается именно в подростковом возрасте, формируя основной контингент хронических курильщиков в будущем [8].

Снижению распространенности табакокурения среди школьников, безусловно, способствуют законодательные меры, международные, национальные антитабачные программы, которые существенным образом ограничили доступность табачных изделий для детей и подростков [7, 8]. С 2013 г. действует Федеральный закон Российской Федерации от 23.02.2013 № 15-ФЗ, который на-

правлен на защиту граждан от табачного дыма. Согласно данному нормативно-правовому акту запрещено курение в общественных местах, пропаганда вредной привычки: реклама, продвижение, спонсорство табачных изделий, выкладка их в торговых точках на открытых местах и др. В 2020 г. принят Федеральный закон № 303-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции», который направлен на осуществление государственной политики противодействия потреблению табака, никотинсодержащей продукции, в том числе кальяна. В этом законе впервые утверждено, что к никотинсодержащей продукции относятся изделия, которые содержат никотин (в том числе полученный путем синтеза) или его производные, включая соли никотина, предназначенные для потребления никотина и его доставки посредством сосания, жевания, нюханья или вдыхания, в том числе изделия с нагреваемым табаком, растворы, жидкости или гели с содержанием жидкого никотина в объеме не менее 0,1 мг/мл.

Известно, что показатели распространенности потребления табака являются отправной точкой для мониторинга и оценки эффективности реализуемых мер федеральных законов в отдельных регионах и в целом по стране. Распространенность курения среди российских подростков сопоставима с таковой в США и странах Европы. Согласно данным опроса «Глобальное исследование потребления табака среди молодежи», в 2019 г. в США примерно один (23 %) из четырех подростков потреблял табачные изделия (сигареты, электронные сигареты, сигары, бездымный табак, кальяны, трубочный табак, биди – маленькие коричневые сигареты, завернутые в лист, и пр.) в течение последних 30 дней (курильщики в настоящем),

при этом доля курильщиков среди учащихся в возрасте 14–17 лет составила 31,2 %, 11–13 лет – 12,5 % [3]. До 2004 г. отмечалась тенденция к увеличению распространенности курения среди российских старшеклассников [9, 10]. В Забайкальском крае (по данным анкетного скрининга в 2012 г.) распространенность табакокурения среди подростков 12–18 лет составила 44,3 %, в том числе 39,9 % курили ежедневно; 58,3 % – были пассивными курильщиками [2]. В результате обследования 6885 школьников в возрасте 13–15 лет, проживающих в пяти регионах РФ (Москва, Псков, Чебоксары, Новосибирск, Хабаровск) выявлено, что в 2015 г. количество подростков, которые ежедневно курили, снизилось до 9,3 % по сравнению с 2004 г. (17,7 %). В ходе данного исследования отмечено, что большинство школьников, потребляющих табачные изделия (68 %), имели признаки табачной зависимости [11]. В докладе ВОЗ о глобальной табачной эпидемии (2017) отмечено, что в РФ сигареты ежедневно курили 15,1 % подростков 13–15 лет (17 % мальчиков и 13,3 % девочек) [12]. Приводятся данные, что 25 % подростков-курильщиков выкуривают более 6 сигарет в день [8, 11].

Более 2/3 всех школьников начали курить в 13–16 лет [13, 14]. Настораживает факт раннего опыта первого курения в возрасте младше 10 лет (16 % мальчиков и 8,4 % девочек) [8]. В исследовании, проведенном в 2019 г. М.В. Ханды и соавт., выявлено, что к 15–17 годам количество детей с опытом курения увеличивалось в 2,6 раза [14].

Следует отметить, что распространенность потребления табака практически одинакова среди школьников обоих полов (в отличие от взрослого населения) и в последнее время в России несколько снизилась, однако возросла доля периодически курящих девушек, что может негативно отразиться на росте распространенности ку-

рения и состояния здоровья женского населения в будущем [8–10]. В Нижегородской области в 2009 г. среди подростков 15–17 лет курили 46,3 % юношей и 34,9 % девушек; преобладали «городские» курильщики [13]. В исследовании, проведенном в 15 городах шести федеральных округов РФ (2010–2011 гг.) среди 16 574 школьников в возрасте 15–17 лет, распространенность курения составила 24,7 % среди мальчиков и 22,1 % среди девочек. При этом ежедневно курили 19,4 % мальчиков и 17,3 % девочек, что достоверно ниже, чем в 1999–2001 гг. [8].

В 50 % случаев причиной начала курения подростки называли пример друзей («за компанию») и / или стрессовую ситуацию. Фактор доступности сигарет в 2014–2017 гг. составил 11 %. Среди факторов начала курения в подростковом возрасте фигурируют: социальное окружение (родители, друзья), проживание в неполной семье, низкая успеваемость, биологические и генетические факторы (повышенная чувствительность к никотину, высокая подверженность развитию зависимости, курение матери во время беременности), психологические нарушения, иллюзорное ожидание положительного эффекта (употребление для снижения массы тела, подавления стресса и т.д.), низкий социально-экономический статус, заниженная самооценка, доступность сигарет и др. [8, 11].

В последнее время во всем мире происходит рост потребления электронных сигарет, испарителей (вейпов), других никотинсодержащих продуктов среди школьников-подростков, в то время как данные об их воздействии на детский организм ограничены, а степень зависимости от использования этих изделий неизвестна [5, 8].

Электронные сигареты появились на рынке и стали входить в моду в начале 2000-х гг. В них генерируется ультрадисперсный аэрозоль из раствора, состоящего из нескольких базовых веществ, никотина и ароматизато-

ров (табак, ментол, кофе, фрукты, сладости, алкоголь). В результате массовой рекламной компании, развёрнутой производителями по представлению электронных сигарет как безопасного продукта и продвижению их как заместительного средства для эффективного отказа от табака, распространенность их употребления стала неуклонно увеличиваться во всем мире. Отмечено, что в аэрозоле электронной сигареты содержатся в основном свободно проникающие в альвеолы и кровеносную систему человека нитрозамины, ряд токсических веществ, тяжелые металлы, что подтверждено результатами токсикологических исследований, получены также убедительные доказательства цитотоксичности аэрозоля, что может приводить к развитию серьезных повреждений и болезней человека [15].

В Российской Федерации в 2015 г. среди школьников электронные сигареты потребляли в среднем 8,5 % (10,3 % среди мальчиков, 6,5 % среди девочек). В Москве электронные сигареты курили 14,5 % школьников (15,5 % мальчиков, 13,4 % девочек) [11]. По данным доклада ВОЗ о глобальной табачной эпидемии (2021) использование электронных сигарет среди старшеклассников в США увеличилось с 1,5 % (2011 г.) до 19,6 % (2020 г.). С 2014 по 2020 г. доля пользователей, использующих ароматизированные электронные сигареты, увеличилась с 65,1 до 84,7 % [16]. Согласно результатам исследования [17], среди американских старшеклассников, которые когда-либо использовали электронные сигареты, самым предпочтительным устройством был джул (JUUL), который ассоциируется с наиболее высоким потреблением никотина. У подростков, употреблявших электронные сигареты, выявлена высокая никотиновая зависимость и высокий уровень котинина (метаболита никотина) в моче [17]. Растет число доказательств, что курение электронных сигарет

существенно увеличивает риск респираторных нарушений, в том числе бронхиальной астмы [4, 5]. Даже появился термин – поражение легких, ассоциированное с вейпингом или употреблением электронных сигарет (EVALI – e-cigarette or vaping product use associated lung injury). Первое описание EVALI у мальчика в возрасте 17 лет относится к июню 2018 г., а к 2020 г. было зарегистрировано уже 2807 случаев этого заболевания [18]. Пациенты с EVALI обычно имели неспецифическую клиническую картину, характеризующуюся сочетанием симптомов поражения дыхательной, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, других внутренних органов. EVALI – это диагноз исключения; при четком указании в анамнезе на недавнее начало употребления электронных сигарет (в течение 90 дней), при исключении других этиологических факторов и наличии патологических изменений в легких при визуализации с помощью методов лучевой диагностики (острый фибринозный пневмонит, диффузное альвеолярное повреждение, криптогенная пневмония) [19]. В патогенезе развития этой патологии, вероятно, существенную роль играет витамин Е. При вдыхании паров электронной сигареты альфа-токоферол ацетат, входящий в состав жидкости для заправки, включается в фосфолипиды, входящие в состав поверхностно-активных веществ, увеличивая проницаемость мембран и ухудшая функционирование сурфактанта. Термический метаболизм витамина Е пока недостаточно изучен, но потенциально может играть роль в развитии EVALI [20].

Табакокурение, в том числе пассивное, употребление других никотинсодержащих изделий являются значимыми факторами риска в отношении широкого круга заболеваний (респираторных, сердечно-сосудистых, онкологических и др.), следовательно, проведение регулярного мониторингирования

их распространенности, устранение/нивелирование их воздействия/употребления может значительно улучшить качество жизни, что особенно актуально для детей и подростков. Известно, что активное и пассивное курение способствуют утяжелению течения различных бронхолегочных заболеваний у детей [2, 3, 5]. В настоящее время выполнено и опубликовано значительное количество клинических и экспериментальных исследований о негативном воздействии никотинсодержащих веществ. На март 2022 г. количество цитирований smoking (перевод с англ. «курение») в системе PubMed составило более 340 000, smoking children – 35 040.

Известно, что табакокурение в детском и подростковом возрасте оказывает негативное влияние на течение многих заболеваний, в том числе бронхолегочной патологии, приводя к развитию бронхиальной гиперреактивности. При этом метаболические, иммунологические и морфофункциональные изменения в дыхательных путях у подростков развиваются задолго до клинических проявлений. Обычно проходит значительный временной промежуток, прежде чем клинические проявления хронической обструктивной болезни легких позволят уже взрослому больному человеку осознать пагубное влияние табака.

Токсичные вещества, содержащиеся в табачных изделиях, попадая на слизистую оболочку бронхов, осуществляют прямое раздражающее действие, снижают местный иммунитет, парализуют движение ресничек мерцательного эпителия дыхательных путей, вызывают гиперсекрецию муцинов 5АС и 5В, что в конечном итоге оказывает негативное влияние на течение острых и хронических бронхолегочных заболеваний у детей. Кроме того, воздействие табачного дыма как аэрополлютанта повышает восприимчивость дыхательной системы к инфекционным агентам, аллергенам, усиливает кашель и

увеличивает его длительность [2, 21–23]. Табакокурение, в том числе пассивное, существенно снижает мукоцилиарный клиренс и клиническую эффективность отхаркивающей терапии у детей, способствует развитию бронхообструкции [2, 22].

Попадая в бронхи, табачный дым запускает каскадные реакции воспаления. Табачный дым повреждает структуру и функции биологических мембран клеток, нарушает тканевое дыхание в митохондриях, процессы гидроксирования в микросомах, приводя к высвобождению лизосомальных ферментов, увеличению содержания в крови окисленных липопротеидов низкой плотности, малонового диальдегида, снижению параоксоназы. В результате процесс становится неуправляемым, накапливаются недоокисленные продукты метаболизма, снижается функциональная активность биологического окисления [3, 15].

Табачный дым стимулирует высвобождение провоспалительных медиаторов IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-6, лейкотриена B₄, простагландина E₂, эотаксина-1, фактора некроза опухоли альфа и др., вызывает снижение содержания CD19+-лимфоцитов, способствует увеличению количества клеток с активационными маркерами CD45, HLA-DR, что свидетельствует о формировании дисбаланса иммунной системы. Это приводит к повышению проницаемости эпителия и увеличению количества нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов. Табачный дым способствует сенсibilизации организма, запуская экспрессию клеточного компонента аллергической реакции в виде увеличения относительного содержания CD8+-лимфоцитов, абсолютного содержания клеток с маркерами ранней (CD25) и поздней (HLA-DR) активации, а также гамма-интерферона, что особенно значимо у пациентов с бронхиальной астмой и другой хронической бронхолегочной патологией [6, 23].

Все эти изменения способствуют формированию нейтрофильного типа воспаления слизистой оболочки дыхательных путей. При этом при пассивном курении картина иммунологических параметров сходна с показателями активных курильщиков-подростков [6, 23]. На фоне снижения уровня иммуноглобулина А, лизоцима, лактоферрина, интерферона отмечена повышенная микробная колонизация слизистой оболочки респираторного тракта. Курение табака повышает риск развития инфекций дыхательных путей, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* [24].

На фоне табакокурения у детей и подростков отмечено снижение функции внешнего дыхания по основным параметрам; повышение уровня монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе и карбоксигемоглобина (HbCO) крови, что приводит к хронической гипоксии тканей, являясь фактором риска формирования хронической патологии легких [3, 5, 6, 23]. У подростков – активных табакокурильщиков при помощи компьютерной бронхофонографии выявлены функциональные акустические изменения, свидетельствующие о нарушении бронхиальной проходимости [5].

В настоящее время активно проводятся исследования о взаимосвязи курения и заболеваемости COVID-19. Так, S.M. Gaiha et al. (2020) выявили, что COVID-19 развивался в 5 раз чаще среди тех, кто когда-либо употреблял только электронные, и в 7 раз чаще среди людей, которые когда-либо употребляли и электронные, и обычные сигареты [25].

Табак и никотинсодержащая продукция оказывают отрицательное влияние не только на соматическое состояние здоровья, но на психологический статус детей. В исследовании, проведенном Т.Н. Кожевниковой и соавт., было выявлено, что уровень негативной самооценки у курящих мальчиков был выше

в сравнении как с некурящими мальчиками ($p = 0,006$), так и курящими девочками ($p = 0,03$) [3, 5].

Все вышеописанные многообразные изменения в иммунном и метаболическом статусе, функциональных показателей у детей и подростков, подверженных активному или пассивному воздействию табака / никотинсодержащих изделий, позволяют только условно считать их здоровыми. Следовательно, употребление различных никотинсодержащих продуктов представляет серьезную угрозу для раннего приобщения детей и подростков к продукции вызывающей зависимость, и в итоге к употреблению табакосодержащих изделий и поддержанию курения как явления в обществе, снижению уровня здоровья населения в целом. Поэтому с позиции профилактики табакокурения подростки являются целевым контингентом, на который, в первую очередь, должны быть направлены профилактические мероприятия [2, 5, 8].

В связи с этим *целью нашего исследования* явилось определение тенденций в структуре и оценка современных медико-социальных и клинических аспектов потребления табачной и никотинсодержащей продукции среди подростков 14–17 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования в 2020–2021 гг. нами проанкетировано 352 подростка в возрасте от 14 до 18 лет, обучающихся в городских ($n = 202$) и сельских ($n = 150$) школах Ярославской области. Была разработана специальная анкета, в которой оценивались медико-социальные аспекты употребления и воздействия никотинсодержащих изделий. Подростков разделили на две группы: 1-я группа ($n = 84$) – дети, не употребляющие никотинсодержащих изделий и не под-

вергающиеся пассивному курению; 2-я группа ($n = 268$) – дети, периодически или постоянно употребляющие табак и / или различные никотинсодержащие изделия либо подверженные пассивному табакокурению.

Статистическую обработку данных проводили при помощи компьютерных программ Statistica v.10.0. Достоверность различий ($p < 0,05$) определяли с помощью критерия согласия Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди подростков Ярославской области выявлена достаточно высокая распространенность не только активного табакокурения (пробовали 37 %, активно курили 30 % подростков), но и использования «новых» (нетрадиционных) никотинсодержащих изделий (ННИ) (вейп, кальян, электронные сигареты, снюс, снафф) (пробовали 38 %, активно употребляли 7 %). Активное табакокурение выявлено у большинства девочек (65 %) ($p < 0,05$) (рис. 1).

В структуре употребления ННИ наиболее распространенным оказался кальян (более 40 %), затем вейп, электронные сигареты. Курительные смеси пробовали более 1/3 опрошенных с преобладанием девочек. При этом активно продолжали курить курительные смеси каждый пятый подросток, из них большинство составили девочки ($p < 0,05$) (рис. 2). На постоянной основе снафф употребляли 0,7 %, снюс и курительные смеси – 0,7 и 1 % соответственно. Причем каждый третий из них (32 %), наряду с постоянным курением сигарет, также постоянно употреблял один из видов ННИ: электронные сигареты (20 %), кальян (17 %), вейп (15 %), снюс или снафф (23 %). Среди поводов к употреблению курительных смесей ведущими были: «любопытство», «скука», «за компанию», «не смогли отказаться».

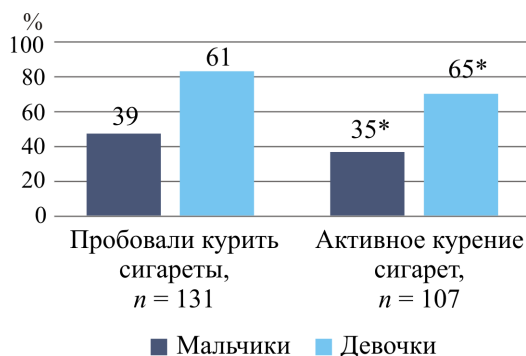


Рис. 1. Распространенность курения сигарет в зависимости от пола. Достоверность различий между мальчиками и девочками в подгруппах: * – $p < 0,05$

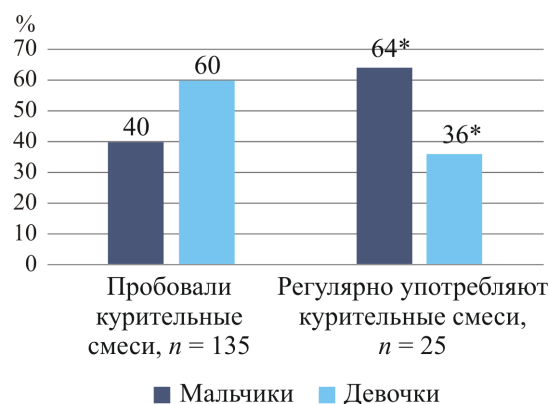


Рис. 2. Распространенность употребления курительных смесей в зависимости от пола. Достоверность различий между мальчиками и девочками в соответствующих подгруппах: * – $p < 0,05$

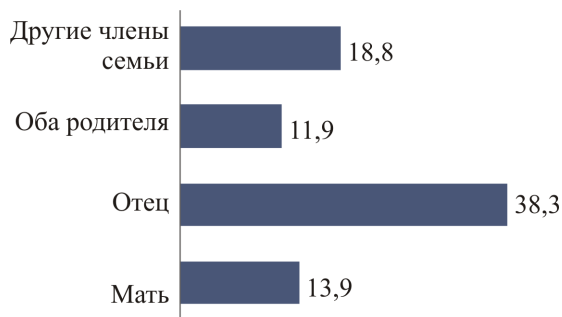


Рис. 3. Распространенность курения в среде членов семей проанкетированных подростков, %

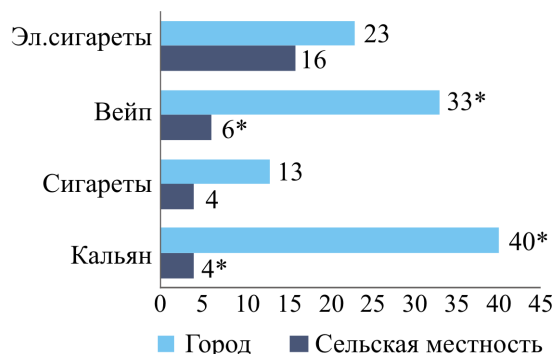


Рис. 4. Структура активного употребления никотинсодержащих изделий среди подростков в зависимости от места проживания. Достоверность различий в зависимости от вида употребляемых никотинсодержащих продуктов * – $p < 0,01$

Из проанкетированных школьников 51 % начали курить в возрасте 13–15 лет; 31 % – в 16–17 лет. Обращает на себя внимание, что 16 % детей начали курить уже в 8–12 лет.

В результате исследования выявлено, что более половины (59 %) детей были подвержены пассивному курению. Интересен тот факт, что 73 % подростков, активно употребляющих различные виды никотинсодержащей продукции, жили в курящих семьях (рис. 3). При этом 1/3 из них отметили, что ежедневно находились в накурленном помещении более часа, а 11 % подростков – более 8 ч.

Выявлено, что структура активного употребления табака и ННИ отличалась в зависимости от места проживания. Активными табакокурщиками были 46,7 % сельских подростков и 19,8 % городских ($p < 0,01$). Городским подросткам оказались более доступными «новые» способы доставки никотина по сравнению с сельскими (соответственно: вейп – 33 и 6 %, кальян – 40 и 4 %; $p < 0,01$) (рис. 4).

Отмечено, что дети, которые были подвержены воздействию табака и ННИ (2-я группа), предъявляли существенно больше жалоб, нередко сочетанных, на нарушения в состоя-

нии здоровья в течение 6 месяцев (боли в животе, снижение аппетита, одышку, головную боль, проявления аллергии) по сравнению с подростками, которые не были подвержены пассивному и активному курению (52,6 и 31 % соответственно; $p < 0,01$), что свидетельствует об отрицательном влиянии табакосодержащей продукции.

Кроме того, школьники-подростки продемонстрировали низкую информированность об отрицательном влиянии никотинсодержащих веществ на здоровье. Так, 32 % подростков под понятием «курение» подразумевали только курение сигарет, исключая употребление других ННИ (кальян, вейп, курительные смеси, снюс, снафф). Менее половины подростков (42 %) отметили отрицательное влияние пассивного курения на здоровье. Каждый третий подросток из группы, подверженной воздействию табака, отметил, что электронные сигареты абсолютно безвредны. Дети, проживающие в сельской местности, относились более настороженно в отношении ННИ, предпочитая «традиционный» способ курения сигарет. Так, по данным нашего анкетирования, подростки, проживающие в сельской местности, по сравнению с городскими жителями были лучше проинформированы по поводу негативного воздействия курительных смесей (80 и 68,8 % соответственно; $p < 0,05$), кальяна (52 и 33,7 % соответственно; $p < 0,01$). Важно отметить безразличное отношение половины (51 %) из числа проанкетированных подростков 2-й группы к курению и употреблению других ННИ их сверстниками, в отличие от данных 1-й группы, где таких детей было всего 24 % ($p < 0,01$).

Выводы

1. Таким образом, среди современных подростков наряду с табакокурением выявлена негативная тенденция к расширению

спектра используемых никотинсодержащих изделий, в первую очередь кальяна.

2. Это обосновывает необходимость совершенствования образовательных антитабачных программ (например, организации школ здоровья); разработки диагностического скрининга, направленного на раннее выявление возможных отклонений в состоянии здоровья, восстановительного лечения; внедрения системы регулярного регионального мониторинга распространенности употребления традиционных и новых никотинсодержащих продуктов среди детей и подростков для принятия быстрых и эффективных решений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Звездина И.В. Союз педиатров России. Табакокурение детей и подростков: гигиенические и медико-социальные проблемы и пути решений. М.: Литера 2007: 213.
2. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Проблема табакокурения у подростков и обоснование роли антитабачных программ в профилактике респираторной патологии и реабилитации хронических заболеваний легких. Детская и подростковая реабилитация 2011; 2 (17): 52–60.
3. Профилактика табакокурения у детей и подростков – проблема современности. Под ред. Н.А. Геппе, И.М. Османова, Н.Ф. Герасименко. М.: МедКом-Про 2021; 126.
4. Мельникова И.М., Доровская Н.Л., Седова А.П., Мизерницкий Ю.Л. Медицинские и социальные аспекты потребления табака и никотинсодержащей продукции в подростковой среде. Вестник КРСУ 2021; 21 (9): 175–180.
5. Кожевникова Т.Н., Геппе Н.А., Османов И.М., Герасименко Н.Ф., Машукова Н.Г. и др. Проблема табакокурения подростков:

вчера, сегодня, завтра. Педиатрия. Consilium Medicum 2021; 2: 101–108.

6. Скачкова М.А., Никитина О.В., Чайникова И.Н., Карпова Е.Г., Абубакирова А.В., Тарасенко Н.Ф. Курение как фактор риска формирования заболеваний органов дыхания у детей и подростков. Оренбургский медицинский вестник 2015; 2 (10): 35–38.

7. GBD 2019 Chewing Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of chewing tobacco use in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Health. 2021; 6 (7): e482–e499.

8. Скворцова Е.С. Распространенность и основные мотивы курения среди городских старшеклассников в Российской Федерации в 2010–2011 гг. Профилактическая медицина 2016; 1: 44–50.

9. Ермакова М.К., Ермаков Г.И., Канустина Н.Р., Матвеева Л.П., Ботникова Е.А., Гузнищева Л.А. Распространенность курения табака среди подростков и взрослого населения Удмуртской Республики. Пульмонология 2010; 2: 46–48.

10. Канустина Н.Р., Матвеева Л.П. Курение в образе жизни детей и подростков. Вятский медицинский вестник 2020; 1 (65): 81–83.

11. Гамбарян М.Г., Дранкина О.М. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов. Профилактическая медицина 2018; 21 (5): 45–62.

12. WHO Report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. World Health Organization 2017.

13. Перевезенцев Е.А. Состояние здоровья и пути оптимизации медицинского обеспечения подростков-учащихся профессиональных училищ и техникумов агропромышленного района: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рязань 2009; 25.

14. Ханды М.В., Никифорова Т.И., Черноградский А.И., Маркова С.В. Распространенность курения среди детей подросткового возраста города Якутска. Якутский медицинский журнал 2019; 1 (65): 55–57.

15. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Донитова В.В., Котов А.А., Бережнова И.А., Латиф Э. Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья. Пульмонология 2014; 3: 123–127.

16. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. 2021; 220.

17. Krishnan-Sarin S., Jackson A., Morean M., Kong G., Bold K.W., Camenga D.R. et al. E-cigarette devices used by high-school youth. Drug Alcohol Depend. 2019; 194: 395–400.

18. Kazachkov M., Pirzada M. Diagnosis of EVALI in the COVID-19 era. The Lancet Respiratory Medicine 2020; 8 (12): 1169–1170.

19. Kligerman S., Raptis C., Larsen B., Henry T.S., Caporale A., Tazelaar H. et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. Radiology 2020; 294 (3): 491–505.

20. Blount B.C., Karwowski M.P., Shields P.G., Morel-Espinosa M., Valentin-Blasini L., Gardner M. et al. & Lung Injury Response Laboratory Working Group. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. N Engl J Med. 2020; 382 (8): 697–705.

21. Медведева Л.В., Мизерницкий Ю.Л., Жаков Я.И., Теплова С.Н. Пассивное курение как фактор экологии жилища и его влияние на секреторный иммунитет у детей, больных бронхиальной астмой. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения 2006; 6: 98.

22. Мельникова И.М., Удальцова Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим каш-

лем у детей. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского 2018; 97 (2): 8–18.

23. Никифорова Т.И. Распространенность табакокурения и его влияние на функциональное состояние эпителия респираторного тракта у детей в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2020; 24.

24. Передельская М.Ю. Влияние табакокурения на заболеваемость и течение хронического бронхита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2021; 26.

25. Gaiba S.M., Cheng J., Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *J Adolesc Health*. 2020; 67 (4): 519–523.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Kuchma V.R., Zvezdina I.V. Sojuz pediatrov Rossii. Smoking of children and adolescents: hygienic and medical-social problems and solutions. Moscow: Litera 2007; 213 (in Russian).

2. Batozbargalova B.C., Mizernitskiy Yu.L. The problem of tobacco smoking of teenagers and the rationale for the role of antismoking programs in the prevention of respiratory pathology and rehabilitation of chronic lung diseases. *Detskaja i podrostkovaja reabilitacija* 2011; 2 (17): 52–60 (in Russian).

3. The prevention of tobacco smoking in children and adolescents is a problem of our time. Pod red. N.A. Geppe, I.M. Osmanov, N.F. Gerasimenko. Moscow: MedKom-Pro 2021; 126 (in Russian).

4. Melnikova I.M., Dorovskaja N.L., Sedova A.P., Mizernitskiy Yu.L. Medical and social aspects of tobacco and nicotine-containing products consumption in adolescent environments. *Vestnik KRSU* 2021; 21 (9): 175–180 (in Russian).

5. Kozhevnikova T.N., Geppe N.A., Osmanov I.M., Gerasimenko N.F., Mashukova N.G. et al. The problem of teenage tobacco smoking:

yesterday, today, tomorrow. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2021; 2: 101–108. (in Russian).

6. Skachkova M.A., Nikitina O.V., Chajnikova I.N., Karpova E.G., Abubakirova A.V., Tarasenko N.F. Smoking as a risk factor for respiratory diseases in children and adolescents. *Orenburgskij medicinskij vestnik*. 2015; 2 (10): 35–38 (in Russian).

7. GBD 2019 Chewing Tobacco Collaborators. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of chewing tobacco use in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health* 2021; 6 (7): e482–e499.

8. Skvortsova E.S. The spread of and main motives for smoking among urban senior pupils in the Russian Federation in 2010–2011. *Profilakticheskaya meditsina* 2016; 19 (1): 44–50 (in Russian).

9. Ermakova M.K., Ermakov G.I., Kapustina N.R., Matveeva L.P., Botnikova E.A., Guznishbeva L.A. Prevalence of tobacco smoking among adolescents and adults of the Udmurt Republic. *Pulmonologija* 2010; 2: 46–48 (in Russian).

10. Kapustina N.R., Matveeva L.P. Smoking in the lifestyle of children and adolescents. *Vjatskij medicinskij vestnik* 2020; 1 (65): 81–83 (in Russian).

11. Gambarian M.G., Drapkina O.M. Prevalence of tobacco consumption in Russia: dynamics and trends. Analysis of global and national survey results. *Profilakticheskaya meditsina* 2018; 21 (5): 45–62 (in Russian).

12. WHO Report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. World Health Organization 2017.

13. Perevezencev E.A. The state of health and ways to optimize the medical provision of adolescents-students of vocational schools and technical schools of the agro-industrial district: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rjazan 2009; 25 (in Russian).

14. Handy M.V., Nikiforova T.I., Chernogradskij A.I., Markova S.V. Prevalence of smoking among teenage children in the city of Yakutsk. *Jakutskij medicinskij zhurnal* 2019; 1 (65): 55–57 (in Russian).
15. Antonov N.S., Sakharova G.M., Donitova V.V., Kotov A.A., Berezhnova I.A., Latif E. Electronic cigarette: assessment of safety and risk for health. *Pulmonologiya* 2014; (3): 122–127 (in Russian).
16. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products. 2021; 220.
17. Krishnan-Sarin S., Jackson A., Morean M., Kong G., Bold K.W., Camenga D.R. et al. E-cigarette devices used by high-school youth. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 194: 395–400.
18. Kazachkov M., Pirzada M. Diagnosis of EVALI in the COVID-19 era. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8 (12): 1169–1170.
19. Kligerman S., Raptis C., Larsen B., Henry T.S., Caporale A., Tazelaar H. et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology* 2020; 294 (3): 491–505.
20. Blount B.C., Karwowski M.P., Shields P.G., Morel-Espinosa M., Valentin-Blasini L., Gardner M. et al. & Lung Injury Response Laboratory Working Group. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N. Engl. J. Med* 2020; 382 (8): 697–705.
21. Medvedeva L.V., Mizernitskiy Yu.L., Zhakov Ya.I., Teplova S.N. Passive smoking as a factor in the ecology of the home and its effect on secretory immunity in children with bronchial asthma. *Pulmonologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya* 2006; 6: 98 (in Russian).
22. Melnikova I.M., Udaltsova E.V., Mizernitskiy Yu.L. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatrics named after G.N. Speransky* 2018; 97 (2): 8–18 (in Russian).
23. Nikiforova T.I. Prevalence of tobacco smoking and its effect on the functional state of the respiratory tract epithelium in children in the Republic of Sakha (Yakutia): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2020; 24 (in Russian).
24. Peredelskaja M.Yu. Effects of tobacco smoking on the incidence and course of chronic bronchitis: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2021; 26 (in Russian).
25. Gaiba S.M., Cheng J., Halpern-Felsber B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *J. Adolesc. Health* 2020; 67 (4): 519–523.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.05.2022

Одобрена: 20.05.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Современные медицинские и социальные аспекты потребления табака и никотинсодержащей продукции в подростковой среде / И.М. Мельникова, Н.Л. Доровская, А.П. Дмитриева, Ю.Л. Мизерницкий // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 90–101. DOI: 10.17816/pmj39390-101

Please cite this article in English as: Melnikova I.M., Dorovskaya N.L., Dmitrieva A.P., Mizernitskiy Yu.L. Current medical and social aspects of tobacco and nicotine-containing products consumption in adolescents. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 90–101. DOI: 10.17816/pmj39390-101

Научная статья

УДК 614.4: 616 – 002.5

DOI: 10.17816/pmj393102-113

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ ТРЕНДА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

И.К. Дорофеева, Ф.В. Логвин, Е.А. Максимова, Л.Ф. Черниговец,
Н.Г. Тютюнькова, В.В. Баташев, А.С. Черная*

Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

EFFECTIVENESS OF ANTIEPIDEMIC EVENTS IN TUBERCULOSIS IN CONTEXT OF CHANGING EPIDEMIC PROCESS TREND

I.K. Dorofeeva, F.V. Logvin, E.A. Maksimova, L.F. Chernigovets,
N.G. Tyutyunkova, V.V. Batashev, A.S. Chernaya*

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Цель. Изучение особенностей формирования эпидемической ситуации по туберкулезу и оценка эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий в отдельных возрастных группах.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости туберкулезом в городе Ростове-на-Дону с 1992 по 2017 г. Изучалась динамика заболеваемости активным туберкулезом, туберкулезом органов дыхания и формами с бацилловыделением с определением тенденции и ее количественной оценкой, проанализирована возрастная структура заболевших туберкулезом в зависимости от направления и выраженности тенденции.

© Дорофеева И.К., Логвин Ф.В., Максимова Е.А., Черниговец Л.Ф., Тютюнькова Н.Г., Баташев В.В., Черная А.С., 2022
тел. +7 918 542 29 91

e-mail: atlz3@mail.ru

[Дорофеева И.К. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-3695-3834; Логвин Ф.В. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-4410-1677; Максимова Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-3656-8143; Черниговец Л.Ф. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-0246-1145; Тютюнькова Н.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-0441-9197; Баташев В.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-1840-9627; Черная А.С. – ассистент кафедры эпидемиологии].

© Dorofeeva I.K., Logvin F.V., Maksimova E.A., Chernigovets N.G., Tyutyunkova, Batashev V.V., Chernaya A.S., 2022
tel. +7 918 542 29 91

e-mail: atlz3@mail.ru

[Dorofeeva I.K. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0003-3695-3834; Logvin F.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Acting Head of Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-4410-1677; Maksimova E.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0003-3656-8143; Chernigovets N.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0003-0246-1145; Tyutyunkova N.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-0441-9197; Batashev V.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology, ORCID: 0000-0002-1840-9627; Chernaya A.S. – Assistant, Department of Epidemiology].

Результаты. В г. Ростове-на-Дону заболеваемость туберкулезом росла с 1993 г., с 2003 по 2008 г. среднемноголетние показатели заболеваемости активным туберкулезом, туберкулезом органов дыхания и формами с бацилловыделением максимальны. С 2009 г. меняется направление трендов, период с 2009 по 2013 г. характеризуется «выраженной» тенденцией к снижению, с 2014 г. показатели заболеваемости минимальны. В возрастной структуре заболевших активным туберкулезом снижается доля лиц в возрасте 40–49 лет, а в 2014–2017 гг. – уменьшается и доля лиц в возрасте 50–59 лет. С 2009 г. росла доля лиц в возрасте 18–29 лет, а в 2009–2013 гг. увеличилась доля детей. В 2014–2017 гг. среди заболевших увеличилась доля лиц старше 60 лет.

Выводы. Наиболее эффективны проводимые мероприятия в группе 40–59-летних, менее эффективны – среди детей и лиц в возрасте 15–17 и 30–39 лет. Результаты исследования позволяют скорректировать профилактические мероприятия среди детей, подростков и лиц молодого возраста.

Ключевые слова. Туберкулез, заболеваемость, тенденция, возрастная структура.

Objective. To study the features of the formation of the epidemic situation for tuberculosis and to evaluate the effectiveness of antiepidemic events in separate age groups.

Materials and methods. A retrospective analysis of the incidence of tuberculosis in Rostov-on-Don from 1992 to 2017 was conducted. The dynamics of the incidence of active tuberculosis, respiratory system tuberculosis and forms with bacillus discharge with the determination of the trend and its quantitative assessment was studied; the age structure of tuberculosis patients was analyzed depending on the direction and severity of the trend.

Results. The incidence of tuberculosis has been increasing in Rostov-on-Don since 1993, and from 2003 to 2008, the average long-term incidence of active tuberculosis, respiratory tuberculosis and forms with bacillus excretion was maximum. Since 2009, the direction of trends has changed, the period from 2009 to 2013 is characterized by a "pronounced" downward trend and since 2014, the incidence rates have been minimal. In the age structure of patients with active tuberculosis, the proportion of persons aged 40–49 is decreasing, and in 2014–2017, the proportion of persons aged 50–59 years is also falling. Since 2009, the proportion of persons aged 18–29 has increased, and in 2009–2013 the proportion of children has grown. In 2014–2017, the proportion of persons over 60 years of age increased among those who fell ill.

Conclusion. The most effective events are carried out in the group of 40–59 years, less effective – among children and persons aged 15–17 and 30–39 years. The results of the research will allow us to adjust preventive measures among children, teenagers and young people.

Keywords. Tuberculosis, morbidity, trend, age structure.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез остается одним из самых распространенных заболеваний среди инфекционных болезней в мире, несмотря на многолетние всесторонние исследования, направленные на его ликвидацию, и реализацию программ мирового сообщества по борьбе с туберкулезом [1]. Хотя предпринимаемые усилия привели к изменению вектора развития туберкулезной эпидемии, выражающегося в снижении заболеваемости, распространенности и смертности от туберкулеза, особая необходимость обеспечения эффективности противоэпидемических противотуберкулезных мероприятий диктуется

принадлежностью туберкулеза к социально значимым болезням [2, 3]. Социально значимые заболевания – одна из основных угроз состоянию здоровья нации, поэтому исследование причин и тенденций их возникновения и распространения, а также путей их профилактики более чем актуально на сегодняшний день. Данная группа заболеваний наносит огромный экономический ущерб обществу в связи с потерей трудоспособности, значительных затрат на профилактику, лечение и реабилитацию, повышением уровня смертности [4].

Общепризнанным перспективным направлением является приоритетная работа с отдельными группами населения с учетом

степени их вовлеченности в эпидемический процесс. Заболеваемость населения туберкулезом зависит от таких параметров, как возраст и пол, но именно возраст впервые заболевших туберкулезом является наиболее доступным качественным статистическим показателем, позволяющим оценить благополучие ситуации в регионе, прогнозировать ее изменение и оценить динамику эпидемического процесса [5–8].

Всесторонний мониторинг эпидемиологических параметров является важной составляющей качественного противодействия этой инфекции [9].

Цель исследования – изучение особенностей формирования эпидемической ситуации по туберкулезу в г. Ростове-на-Дону и оценка эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий в отдельных возрастных группах населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ заболеваемости туберкулезом (ТБ) населения города Ростова-на-Дону за период с 1992 по 2017 г. по данным годовых отчетов эпидемиологического отдела ЦГСЭН. Анализировались показатели заболеваемости активным туберкулезом (АТБ), туберкулезом органов дыхания (ТОД) и формами с бацилловыделением (БК+). Для характеристики динамики заболеваемости производился расчет среднегодовых темпов прироста (убыли), определялась тенденция и производилась ее количественная оценка с помощью показателя среднего темпа прироста ($T_{\text{ср. пр}}$).

При анализе возрастной структуры заболевших ТБ рассчитывались значения среднемноголетних показателей удельного веса (доли) следующих возрастных групп: детей до 14 лет, подростков 15–17 лет, лиц в возрасте 18–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет,

50–59 лет, 60 лет и старше для конкретных временных периодов, различающихся по направлению и выраженности тенденции. Выделение в структуре заболевших данных возрастных групп диктовалось повозрастной градацией населения в официальных учетно-отчетных формах Роспотребнадзора. Достоверность различий показателей оценивалась с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В г. Ростове-на-Дону рост заболеваемости ТБ наблюдался с 1993 г. Максимальный уровень заболеваемости ТБ зарегистрирован в 2006 г., когда значение показателя заболеваемости активными формами достигло $69,6 \text{ }^0/_{0000}$, а туберкулезом органов дыхания – $68,2 \text{ }^0/_{0000}$. Максимум заболеваемости БК+ ($23,1 \text{ }^0/_{0000}$) отмечен позднее – в 2008 г. (рисунок).

Как показала количественная оценка тенденции динамика обоих показателей – и заболеваемости ТОД, и заболеваемости формами БК+, период до достижения ими максимальных значений (в 2006 и 2008 гг. соответственно) характеризовался «умеренным» ростом обоих показателей, но при этом заболеваемость ТОД росла быстрее, чем заболеваемость формами БК+ – $T_{\text{ср. пр}}$ составил +4,43 и + 2,81 % соответственно, в результате чего и среднегодовой темп прироста показателя заболеваемости ТОД (+5,97 %) был в 1,7 раза выше, чем аналогичный показатель, характеризующий динамику форм БК+ (+3,45 %).

Однако вначале – с 1993 по 1996 г. – наблюдался «выраженный» рост заболеваемости ТОД, на что указывает значение $T_{\text{ср. пр}}$ +7,29 %, об этом же свидетельствует и максимальный за весь период среднегодовой темп прироста +12,66 %, а с 1997 по 2002 г. заболеваемость этими формами росла

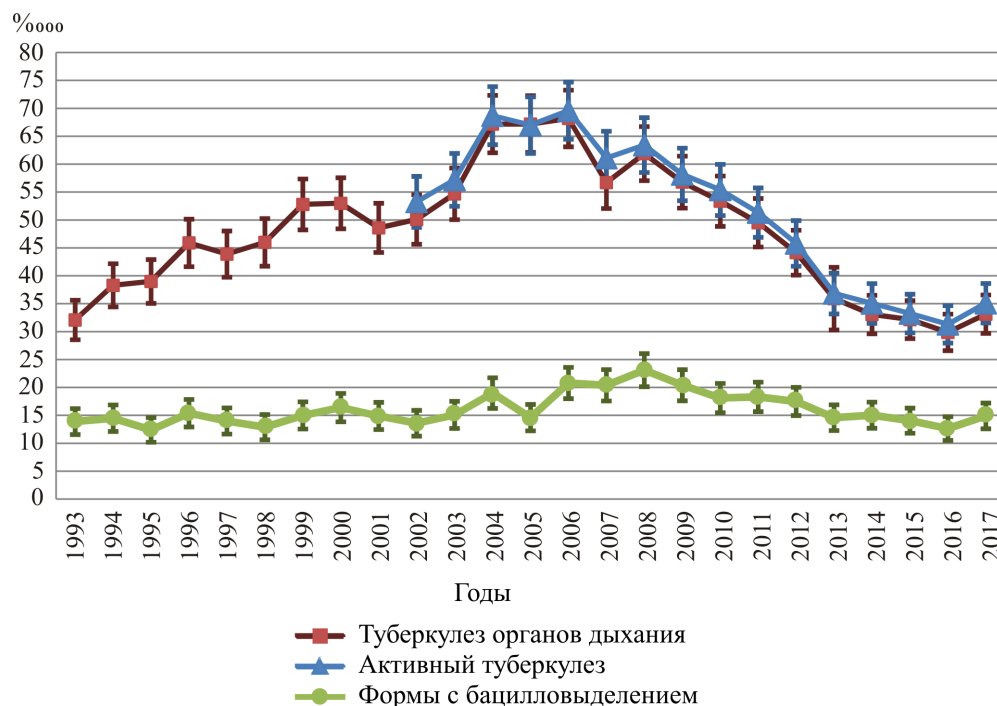


Рис. Динамика заболеваемости туберкулезом в г. Ростове-на-Дону

«умеренно» – $T_{\text{ср. пр}} + 1,75\%$, и в 4,7 раза ниже среднегодовой темп прироста, составивший только $+ 2,68\%$ (табл. 1).

В период с 2003 по 2008 г. заболеваемость ТОД «стабилизируется» на уровне высоких значений показателя – $T_{\text{ср. пр}} + 0,09\%$, среднегодовой темп прироста $+ 2,50\%$. В 2006 г. заболеваемость ТОД достигла абсолютного максимума ($68,2 \text{ ‰}$), когда превышение над уровнем 1992 г. составило $122,15\%$. Динамика показателя заболеваемости АТБ за изученный нами период (с 2003 по 2017 г.) абсолютно синхронна динамике ТОД.

Рост показателя заболеваемости формами БК+ происходил с существенным отставанием. С 1993 по 1996 г. и с 1997 по 2002 г. заболеваемость этими формами оставалась практически «стабильной» ($T_{\text{ср. пр}}$ этих периодов $+ 0,64$ и $+ 1,04\%$ соответственно) при несущественном среднегодовом темпе прироста в начале периода с 1993 по 1996 г. ($+ 3,47\%$), и его отсутствии с 1997 по 2002 г. ($-0,58\%$). И толь-

ко с 2003 наблюдался «выраженный» рост заболеваемости формами БК+ вплоть до 2008 г., $T_{\text{ср. пр}}$ этого периода составил $+ 6,26\%$, при среднегодовом темпе прироста $+ 8,88\%$. Абсолютный максимум в 2008 г. – $23,1 \text{ ‰}$ – с превышением над исходным уровнем 1992 г. на $69,85\%$.

Таким образом, в период с 2003 по 2008 г. эпидемическая ситуация по ТБ в городе максимально обострилась, именно в этот период зарегистрированы максимальные значения среднемноголетних показателей заболеваемости АТБ, ТОД и формами БК+ ($64,69 \pm 0,32$; $62,66 \pm 0,32$ и $18,78 \pm 0,55 \text{ ‰}$ соответственно) (табл. 2).

После 2008 г. меняется направление трендов, заболеваемость ТБ начинает снижаться. Причем вначале, с 2009 по 2013 г., это снижение развивается быстрыми темпами. Среднегодовые темпы убывания показателей заболеваемости в этот период высокие, причем быстрее снижалась

Таблица 1

**Среднегодовые темпы прироста показателей заболеваемости туберкулезом
и средние темпы прироста ($T_{\text{ср. пр.}}$) в г. Ростове-на-Дону**

Форма туберкулезной инфекции		Период, гг.				
		1993–1996	1997–2002	2003–2008	2009–2013	2014–2017
Активный туберкулез	Среднегодовой темп прироста, %	–	–	+2,09	–10,79	+0,03
	Средний темп прироста ($T_{\text{ср. пр.}}$), %	–	–	+0,34	–10,55	–0,56
Туберкулез органов дыхания	Среднегодовой темп прироста, %	+12,66	+2,68	+2,50	–10,82	+0,06
	Средний темп прироста ($T_{\text{ср. пр.}}$), %	+7,29	+1,75	+0,09	–10,63	–0,68
Формы с бацилло-выделением	Среднегодовой темп прироста, %	+3,47	–0,58	+8,88	–8,05	–0,29
	Средний темп прироста ($T_{\text{ср. пр.}}$), %	+0,64	+1,04	+6,26	–6,89	–1,18

Таблица 2

**Среднемноголетние показатели заболеваемости туберкулезом
в г. Ростове-на-Дону**

Форма туберкулезной инфекции	Период, гг.				
	2003–2008	2009–2013		2014–2017	
	Среднемноголетние показатели, $M \pm m$	Среднемноголетние показатели, $M \pm m$	t	Среднемноголетние показатели, $M \pm m$	t
Активный туберкулез, $^0/_{0000}$	64,69 $\pm$ 0,32	49,36 $\pm$ 0,30	34,70	33,68 $\pm$ 0,27	38,33
Туберкулез органов дыхания, $^0/_{0000}$	62,66 $\pm$ 0,32	47,83 $\pm$ 0,30	34,11	32,91 $\pm$ 0,27	36,94
Формы с бацилло-выделением, $^0/_{0000}$	18,78 $\pm$ 0,55	17,75 $\pm$ 0,58	1,29	14,16 $\pm$ 0,56	4,45

заболеваемость АТБ и ТОД, среднегодовые темпы убыли которых составили –10,79 и –10,82 % соответственно, заболеваемость формами БК+ снижалась медленнее – среднегодовой темп убыли –8,05 %.

В результате период с 2009 по 2013 г. характеризуется «выраженной» тенденцией к снижению, средний темп снижения ($T_{\text{ср. пр.}}$) заболеваемости АТБ составил –10,55 %, ТОД –10,63 % и формами БК+ –6,89 %. В этом периоде среднемноголетние показатели заболеваемости АТБ и ТОД снизились в 1,3 раза и составили 49,36 $\pm$ 0,30 и 47,83 $\pm$ 0,30 $^0/_{0000}$ ($p < 0,001$) соответственно.

Среднемноголетние показатели заболеваемости формами БК+ снизились незначительно – до уровня 17,75 $\pm$ 0,58 ($p > 0,05$).

В 2014–2017 гг. регистрируется минимальный уровень заболеваемости, среднемноголетний показатель заболеваемости АТБ и ТОД в 1,5 раза ниже, чем в предыдущем периоде, – 33,68 $\pm$ 0,27 и 32,91 $\pm$ 0,27 $^0/_{0000}$ ($p < 0,001$), а формами БК+ – в 1,3 раза ниже – 14,66 $\pm$ 0,56 $^0/_{0000}$ ($p < 0,001$). Но снижение заболеваемости в этот период приостанавливается. На стабилизацию заболеваемости АТБ и ТОД указывает значение $T_{\text{ср. пр.}}$ (–0,56 и –0,68 % соответственно)

Таблица 3

Доля форм с бацилловыделением в структуре активного туберкулеза

Доля форм с бацилловыделением	Период, гг.			
	2003–2008	2009–2013	2014–2017	
$M \pm m$	29,62 ± 2,17 %	36,25 ± 1,21 %	42,02 ± 0,55 %	–
t	–	3,61*	4,34**	7,85***
p	–	<0,01	<0,01	<0,001

Примечание: * – для периодов 2003–2008 / 2009–2013; ** – для периодов 2009–2013 / 2014–2017; *** – для периодов 2003–2008 / 2014–2017.

и среднегодовые темпы прироста (+0,03 и +0,06 % соответственно). При этом заболеваемость формами БК+ продолжает умеренно снижаться ($T_{\text{сн}} p = -1,18 \%$) при незначительном среднегодовом темпе убыли ($-0,29 \%$).

Важно, что в 2013 г. значения показателей заболеваемости ТОД и формами БК+ снизились до уровня 1993 г. ($p > 0,05$) и в последующие 2014–2017 гг. остаются в диапазоне доверительного интервала показателей 1993 г. ($p > 0,05$).

В период с 2003 по 2008 г. доля форм БК+ в структуре АТБ составляла 29,09 ± 2,17 %. В дальнейшем отмечается их увеличение: в 2009–2013 гг. их уже 36,25 ± 1,21 % ($p < 0,01$) и в 2014–2017 гг. – 42,02 ± 0,55 % ($p < 0,01$) (табл. 3).

Ежегодно около половины в структуре впервые заболевших АТБ составляли две возрастные группы взрослых – лица в возрасте 30–39 и 40–49 лет, причем в период с 2003 по 2008 г. на эти две группы в совокупности приходилось 55,60 % случаев, в 2009–2013 гг. доля этих лиц несколько снизилась – до 51,41 % ($p < 0,05$), а в 2014–2017 гг. – до 49,81 % ($p < 0,05$) (табл. 4).

Это происходило за счет уменьшения заболевших лиц в возрасте 40–49 лет, доля которых в последнем периоде составила только 20,29 %, что в 1,5 раза ниже уровня 2003–2008 гг. ($p < 0,001$). Вследствие сни-

жения доли лиц в возрасте 40–49 лет в 2009–2013 гг. доли этих двух групп практически сравнивались, а в 2014–2017 гг. уже достоверно преобладают лица 30–39 лет ($p < 0,01$). С 2003 по 2008 г. лица более старшего возраста – 40–49 лет – преобладали в течение пяти лет из шести; в 2009–2013 гг. – в течение 3 лет из 5 преобладали лица 30–39 лет; а в 2014–2017 гг. уже стабильно все четыре года преобладают лица 30–39 лет.

Доля 50–59-летних также снижается, особенно в период с 2014 по 2017 г., когда больные этого возраста составили только 13,60 ± 0,30 %, что достоверно ниже, чем в 2003–2008 гг. (19,91 ± 1,03 %) ($p < 0,001$).

В течение периода с 2003 по 2017 г. увеличивается доля лиц в возрасте 18–29 лет. В 2003–2008 гг. на эту группу приходилось 16,02 ± 1,45 %, а в 2014–2017 гг. – уже 20,69 ± 2,78 % ($p < 0,05$). С 2003 по 2008 г. и с 2009 по 2013 г. лиц старше 60 лет среди заболевших было немного – 5,69 ± 0,65 % и 4,98 ± 0,28 % соответственно, но в 2014–2017 гг. их доля возросла в 2 раза и составила уже 11,44 ± 0,51 % ($p < 0,001$).

С 2003 по 2017 г. регистрировалась заболеваемость детей, их доля среди заболевших в 2003–2008 гг. была минимальной – 1,49 ± 0,20 %, в 2009–2013 гг. – вырастает в 2,5 раза – 3,78 ± 0,56 % ($p < 0,05$), а в 2014–2017 гг. несколько снижается (2,51 ± 0,62 %, $p > 0,05$).

Таблица 4

Возрастная структура больных активным туберкулезом в отдельные периоды

Возраст, лет	Параметр	Период, гг.			
		2003–2008	2009–2013	2014–2017	
0–14 лет years	$M \pm m$	1,49 ± 0,20 %	3,78 ± 0,56 %	2,51 ± 0,62 %	–
	t	–	2,62*	1,16**	1,13***
	p	–	<0,05	>0,05	>0,05
15–17	$M \pm m$	1,27 ± 0,57 %	1,35 ± 0,28 %	1,98 ± 0,41 %	–
	t	–	0,08*	0,77**	0,72***
	p	–	>0,05	>0,05	>0,05
18–29	$M \pm m$	16,02 ± 1,45 %	19,45 ± 1,66 %	20,69 ± 2,78 %	–
	t	–	1,95*	0,59**	2,27***
	p	–	>0,05	>0,05	<0,05
30–39 лет/ years	$M \pm m$	25,54 ± 1,28 %	26,55 ± 0,87 %	29,49 ± 2,14 %	–
	t	–	0,69*	1,70**	2,13***
	p	–	>0,05	>0,05	>0,05
40–49	$M \pm m$	30,06 ± 1,80 %	24,86 ± 0,63 %	20,29 ± 1,39 %	–
	t	–	3,34*	3,21**	5,47***
	p	–	<0,01	<0,05	<0,001
50–59	$M \pm m$	19,91 ± 1,03 %	19,04 ± 1,11 %	13,60 ± 0,30 %	–
	t	–	0,59*	4,60**	5,47***
	p	–	>0,05	<0,01	<0,001
> 60	$M \pm m$	5,69 ± 0,65 %	4,98 ± 0,28 %	11,44 ± 0,51 %	–
	t	–	0,74*	7,24**	5,33***
	p	–	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: * – для периодов 2003–2008 / 2009–2013; ** – для периодов 2009–2013 / 2014–2017; *** – для периодов 2003–2008 / 2014–2017.

С 2003 по 2008 г. заболели 59 детей, из них 76,27 % – дети 7–14 лет, 16,95 % – 3–6 лет и 6,77 % – от 0 до 2 лет. С 2009 по 2013 г. заболели 97 детей, т.е. в среднем за год этого периода заболевало в 2 раза больше детей, чем в предыдущем периоде. При этом среди заболевших стало меньше детей в возрасте 7–14 лет (44,33 %) и больше – детей 3–6 и с рождения до 2 лет (40,21 и 15,46 %).

В 2014–2017 гг. заболели 37 детей, т.е. в среднем за год этого периода заболевало в 2 раза меньше детей, чем в предыдущий период. Среди заболевших в этот период, по сравнению с предыдущим, несколько увеличилась доля детей 7–14 лет (56,76 %) и снизилась доля детей 3–6 лет (27,03 %) при сохранении доли детей с рождения до 2 лет (16,20 %).

и снизилась доля детей 3–6 лет (27,03 %) при сохранении доли детей с рождения до 2 лет (16,20 %).

Заболевания детей 7–14 и 3–6 лет регистрировались ежегодно. С 2003 по 2008 г. зарегистрирован один случай заболевания детей в возрасте 1–2 лет (в 2005 г.), а ежегодно случаи заболеваний в этой возрастной группе регистрируется с 2009 г. Заболевания ТБ детей первого года жизни регистрируются начиная с 2007 г. Всего за первый период их было 3 (один в 2007 г. и два в 2008 г.), во втором периоде – тоже 3 (по одному случаю с 2010 по 2012 г.), а в третьем периоде – один случай в 2014 г.

Подростки 15–17 лет стали вовлекаться в эпидемический процесс начиная с 2006 г., причем наибольшую долю они составляли в первые годы регистрации (с 2006 по 2008 г.) – 2,5 %; а в 2009–2013 и в 2014–2017 гг. подростки составляли меньшую часть (1,35 и 1,98 % соответственно).

В структуре больных БК+ не менее половины всех случаев приходится на те же две возрастные группы – лиц 30–39 и 40–49 лет, при этом некоторое увеличение в последнее время (2014–2017 гг.) доли лиц 30–39 лет было недостоверным ($p > 0,05$) (табл. 5).

Соотношение между этими группами также изменяется: так, если в 2003–2008 гг. их доли практически равны – $27,10 \pm 1,78$ %

и $26,54 \pm 1,49$ % ($p > 0,05$), то в дальнейшем, уже в 2009–2013 гг., снижается доля лиц 40–49 лет и остается в следующем периоде на том же уровне – $22,80 \pm 1,62$ %, а в 2014–2017 гг. – вырастает доля 30–39-летних – до $30,42 \pm 2,68$ % и становится достоверно выше, чем доля лиц в возрасте 40–49 лет ($p < 0,05$).

Доля лиц 50–59 лет среди бацилловыделителей практически остается стабильной в течение всех периодов.

Доля заболевших в возрасте 18–29 лет среди бацилловыделителей в 2003–2008 гг. составила 19,99 %, в 2009–2013 гг. – 23,28 % ($p > 0,05$), а в 2014–2017 гг. – несколько снизилась – до 17,65 % ($p < 0,05$).

Таблица 5

Возрастная структура больных активным туберкулезом с бацилловыделением в отдельные периоды

Возраст, лет		Период, гг.			
		2003–2008	2009–2013	2014–2017	
0–14	$M \pm m$	$0,59 \pm 0,29$	$0,10 \pm 0,10$	$0,31 \pm 0,18$	–
	t	–	0,77*	0,39**	0,41***
	p	–	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
15–17	$M \pm m$	$0,58 \pm 0,28$	$0,62 \pm 0,30$	$0,63 \pm 0,25$	–
	t	–	0,04*	0,02**	0,06***
	p	–	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
18–29	$M \pm m$	$19,99 \pm 1,83$	$23,28 \pm 1,60$	$17,65 \pm 3,45$	–
	t	–	1,78*	2,51**	1,02***
	p	–	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
30–39	$M \pm m$	$27,10 \pm 1,78$	$27,90 \pm 1,35$	$30,42 \pm 2,68$	–
	t	–	0,46*	1,25**	1,57***
	p	–	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
40–49	$M \pm m$	$26,54 \pm 1,49$	$22,87 \pm 2,03$	$22,80 \pm 1,65$	–
	t	–	1,96*	0,04**	2,11***
	p	–	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
50–59	$M \pm m$	$16,79 \pm 1,15$	$17,47 \pm 0,34$	$16,44 \pm 0,80$	–
	t	–	0,56*	0,97**	0,25***
	p	–	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
>60	$M \pm m$	$8,42 \pm 1,57$	$7,76 \pm 0,51$	$11,76 \pm 1,23$	–
	t	–	0,46*	3,04**	2,00***
	p	–	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$

Примечание: * – для периодов 2003–2008 / 2009–2013; ** – для периодов 2009–2013 / 2014–2017; *** – для периодов 2003–2008 / 2014–2017.

Доля лиц 60 лет и старше в течение 2003–2008 и 2009–2013 гг. сохранялась на одном уровне – 8,42 и 7,76 % соответственно и в 2014–2017 гг. – существенно выросла, составив 11,76 % ($p < 0,05$).

Доля подростков с бацилловыделением оставалась стабильной в течение всех трех периодов. Но если в 2003–2008 гг. она была равна доле детей-бацилловыделителей (0,58 %), то во втором периоде их доля (0,62 %) в 6 раз больше доли детей, а в третьем периоде (0,63 %) – в 2 раза больше. Формы БК+ у подростков с 2006 по 2011 г. регистрировались ежегодно, а с 2012 г. – периодически.

Доля детей среди бацилловыделителей была минимальной: в 2003–2008 гг. она составила 0,59 %, в 2009–2013 гг. – 0,10 %, и в 2014–2017 гг. – 0,31 %. Регистрировались бацилловыделители среди заболевших детей не ежегодно, всего в 2003–2008 гг. бацилловыделение наблюдалось у 6 детей в течение четырех лет из шести, в 2009–2013 гг. – у одного ребенка в 2012 г., а в 2014–2017 гг. бацилловыделение отмечалось у детей дважды – в 2015 и в 2017 г. Причем только в 2003 г. бацилловыделение было обнаружено сразу у 3 детей, а в остальные годы регистрировали по одному ребенку-бацилловыделителю в год. Все дети-бацилловыделители были из возрастной группы 7–14 лет.

В начальном периоде заболеваемость формами БК+ растет в 4 раза медленнее, чем заболеваемость ТОД, в 1997–2002 гг. на фоне умеренного роста заболеваемости ТОД рост заболеваемости формами БК+ практически приостанавливается и затем резко ускоряется в 2003–2008 гг. на фоне дальнейшего замедления среднегодовых темпов прироста и практической стабилизации заболеваемости ТОД, а пик заболеваемости формами БК+ наблюдается на 2 года позднее пика заболеваемости ТОД.

Одним из объяснений подобного расхождения в характере динамики ТОД и форм БК+ может являться улучшение качества лабораторной диагностики как неизбежное составляющее усилий по активизации лечебно-диагностических и противоэпидемических мероприятий в условиях ухудшения эпидемической ситуации по туберкулезу. В пользу подобного предположения свидетельствуют данные об увеличении доли форм БК+ в структуре АТБ. Однако, в определенной степени, имеет значение и увеличение числа «запущенных», тяжело протекающих форм, с обширным поражением легочной ткани и образованием каверн.

Если единственно возможной трактовкой существенного снижения заболеваемости АТБ, в том числе и ТОД, в 2009–2013 гг. является оценка его как следствия эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий, то на данном этапе причиной более медленного снижения показателя заболеваемости формами БК+ может быть именно сохранение значительного числа форм с обширным поражением легочной ткани и образованием каверн.

И на завершающем этапе, в 2014–2017 гг., синхронизация динамики заболеваемости АТБ и формами БК+ на фоне увеличения доли форм БК+ может рассматриваться как следствие эффективности противоэпидемических мероприятий.

Анализ возрастной структуры болеющих позволил выявить ряд особенностей. В структуре АТБ в течение всех периодов снижалась доля лиц в возрасте 40–49 лет, а в 2014–2017 гг. отмечено снижение доли лиц 50–59 лет, тогда как в структуре форм БК+ их доля оставалась практически стабильной. Некоторое увеличение доли лиц 30–39 лет в 2014–2017 гг. как в структуре АТБ, так и в структуре форм БК+ не было достоверным. В течение всех периодов

в структуре АТБ росла доля лиц в возрасте 18–29 лет, и в 2014–2017 гг. превышение над исходным уровнем стало достоверным ($p < 0,05$), а в структуре бацилловыделителей имел место незначительный рост в 2009–2013 гг. с последующим достоверным относительно этого периода снижением.

Подростки 15–17 лет стабильно составляли минимальную долю заболевших АТБ, их доля среди форм БК+ также была стабильно низкой.

В 2009–2013 гг. произошло существенное увеличение доли детей в структуре больных АТБ, в последующем периоде этот показатель снижается незначительно. В структуре форм БК+ наиболее значимая доля детей определялась в 2003–2008 гг.

Известно, что степень распространения ТБ зависит от эффективности противотуберкулезных мероприятий [10].

Представленные результаты указывают на различие в эффективности противоэпидемических мероприятий, проводимых в отдельных возрастных группах. В наибольшей степени их проведение повлияло на распространение ТБ среди лиц 40–49 и 50–59 лет и в наименьшей степени – среди возрастной группы 18–29 лет.

В пользу успешности профилактических и противоэпидемических мероприятий в группе детей свидетельствует некоторое снижение числа заболевших, но проявилась эффективность противотуберкулезных мероприятий позже, чем среди взрослых, – только в 2014–2017 гг.

Признаком, свидетельствующим в пользу улучшения эпидемической ситуации по ТБ, является и наблюдаемое в последние годы после существенного снижения заболеваемости в условиях ее последующей стабилизации смещение в возрастной структуре заболевших АТБ, в том числе форм БК+, в сторону лиц старше 60 лет.

Выводы

В г. Ростове-на-Дону в 2009 г. поменялось направление тренда эпидемического процесса заболеваемости туберкулезом, сформировалась четкая тенденция к снижению, в результате чего уже с 2013 г. заболеваемость ТОД и формами БК+ снизилась до уровня 1993 г. Существенное улучшение эпидемической ситуации по ТБ сопровождалось характерным для периодов относительного эпидемического благополучия смещением в возрастной структуре болеющих в сторону лиц старше 60 лет. Наблюдаемые после 2008 г. изменения в динамике эпидемического процесса ТБ явились следствием проводимых в городе профилактических и противоэпидемических мероприятий. Наибольшая эффективность от проводимых мероприятий прослеживается в группе лиц в возрасте 40–49 и 50–59 лет, что привело к сокращению доли лиц этих возрастов среди заболевших. Менее эффективны проводимые профилактические мероприятия в группе лиц 15–17 и 30–39 лет, доля заболевших в этом возрасте остается на одном уровне. Однако увеличение доли лиц 18–29 лет среди болеющих не позволяет на данном этапе, несмотря на существенное снижение общих показателей заболеваемости, дать однозначную оценку сформировавшейся эпидситуации как благополучной и указывает на неэффективность проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий в этой группе. Отягощает текущую ситуацию и сохранение относительно значимой доли детей в структуре заболевших АТБ.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют скорректировать профилактические мероприятия, сосредоточив усилия прежде всего на возрастных группах, заболеваемость которых

наносит наиболее значимый социальный и экономический ущерб – детям, подросткам и лицах молодого возраста (18–29 лет), что в дальнейшем будет способствовать снижению затрат на проведение противоэпидемических мероприятий и повышению их эффективности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO 2010.

2. Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н., Сердобинцев М.С., Белиловский Е.М., Синицын М.В. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (11): 17–26.

3. Еришова Е.С., Павлова М.В., Владимиров А.В., Ревякин Е.А. Эпидемическая ситуация и перспективы лечения мультирезистентного туберкулеза в Ханты-мансийском автономном округе. Туберкулез и болезни легких 2018; 96 (4): 5–11.

4. Баранова И.С. Географические особенности заболеваемости туберкулезом в России. Россия и мировое сообщество: проблемы демографии, экологии и здоровья населения. Материалы международной научно-практической конференции. Пенза 2018; 18–22.

5. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Сон И.М., Нечаева О.Б., Галкин В.Б. и др. Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М. 2015; 29–74.

6. Шилова М.В. Туберкулез в Российской Федерации в 2010 году. М. 2012; 224.

7. Global tuberculosis report 2016. WHO 2016; 201.

8. Global Tuberculosis Report 2017: WHO/HTM/TB/2017.23. Geneva: WHO 2017; 249.

9. Кондратенко Т.А., Шульга Л.В., Дорофеева И.К., Черниговцев Л.Ф., Максимова Е.А. и др. Особенности формирования социальной структуры заболеваемости туберкулезом в г. Ростове-на-Дону. Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения. М. 2017; 389–390.

10. Скачкова Е.И., Новожилов А.В. Формирование и анализ отчетных форм по туберкулезу, требования и принципы. Социальные аспекты здоровья населения 2007; 4 (4): 3.

REFERENCES

1. The global plan to stop TB 2011–2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. WHO 2010.

2. Galkin V.B., Mushkin A.Yu., Murav'ev A.N., Serdobintsev M.S., Belilovskiy E.M., Sinityn M.V. Sex and age structure of the incidence of tuberculosis of various localizations in the Russian Federation: dynamics in the 21st century. *Tuberculosis and lung diseases* 2018; 96 (11): 17–26 (in Russian).

3. Ershova E.S., Pavlova M.V., Vladimirov A.V., Revyakin E.A. Epidemic situation and prospects for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug. *Tuberculosis and lung disease* 2018; 96 (4): 5–11 (in Russian).

4. Baranova I.S. Geograficheskie osobennosti zabolevaemosti tuberkulezom v Rossii. Rossiya i mirovye soobshchestvo: problemy demografii, ekologii i zdorov'ya naseleniya. Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Penza 2018; 18–22 (in Russian).

5. Belilovskiy E.M., Borisov S.E., Son I.M., Nechaeva O.B., Galkin V.B. i dr. Tuberculosis

incidence in the Russian Federation. Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow 2015; 29–74 (in Russian).

6. *Shilova M.V.* Tuberculosis in the Russian Federation in 2010. Moscow 2012; 224 (in Russian).

7. Global tuberculosis report 2016. WHO 2016; 201.

8. Global Tuberculosis Report 2017: WHO/HTM/TB/2017.23. Geneva: WHO 2017; 249.

9. *Kondratenko T.A., Shul'ga L.V., Dorofeeva I.K., Chernigovets L.F., Maksimova E.A., Tyutyun'kova N.G., Logvin F.V.* Features of the formation of the social structure of the incidence of tuberculosis in Rostov-on-Don. Mate-

rials of the XI Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists. Ensuring epidemiological well-being: challenges and solutions. Moscow 2017; 389–390 (in Russian).

10. *Skachkova E.I., Novozhilov A.V.* Formation and analysis of reporting forms on tuberculosis, requirements and principles. *Social aspects of public health* 2007; 96 (11): 3 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.05.2022

Одобрена: 23.05.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эффективность противоэпидемических мероприятий при туберкулезе в условиях изменения тренда эпидемического процесса / И.К. Дорофеева, Ф.В. Логвин, Е.А. Максимова, Л.Ф. Черниговец, Н.Г. Тютюнькова, В.В. Баташев, А.С. Черная // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 102–113. DOI: 10.17816/pmj393102-113

Please cite this article in English as: Dorofeeva I.K., Logvin F.V., Maksimova E.A., Chernigovets L.F., Tyutyunkova N.G., Batashev V.V., Chernaya A.S. Effectiveness of antiepidemic events in tuberculosis in context of changing epidemic process trend. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 102-113. DOI: 10.17816/pmj393102-113

Научная статья

УДК 618.3/7 – 036.88 – 036.22

DOI: 10.17816/pmj393114-121

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МНОГОЛЕТНЕЙ МАТЕРИНСКОЙ И НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ

М.М. Падруль¹, Н.В.Исаева¹, Е.В. Черкасова¹, С.Н. Берсенева^{2*}

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

²Перинатальный центр Пермской краевой клинической больницы, Россия

EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF LONG-TERM MATERNAL AND FAILED MATERNAL MORTALITY

M.M. Padrul¹, N.V. Isaeva¹, E.V. Cherkasova¹, S.N. Berseneva^{2*}

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Perinatal Center of Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

Цель. Провести эпидемиологические исследования многолетней динамики материнской смертности и несостоявшейся материнской смертности, обозначить тенденции их развития и территориального распределения.

Материалы и методы. Проанализированы данные официальной статистики материнской смертности, рассчитанные на 100 тыс. живорожденных, и многолетней динамики несостоявшейся материнской смертности по МЗ ПК «Единая информационная система здравоохранения Пермского края», число случаев осложнений беременности, родов и послеродового периода с формированием полиорганной дисфункции или недостаточности, требующих проведения интенсивной терапии, трансфузии крови и экстренных хирургических вмешательств. При выполнении работы использовался эпидемиологический описательно-оценочный метод. Рассчитана многолетняя динамика материнской смертности, определена прямолинейная эпидемическая тенденция по функции параболы $y_1 = a + bx$ и криволинейная тенденция по функции параболы $y_2 = a + bx + c_2$, ее верхняя и нижняя доверительные границы ($Me \pm 0,95$). Исследован темп роста и прироста, определены циклические колебания.

© Падруль М.М., Исаева Н.В., Черкасова Е.В., Берсенева С.Н., 2022

тел. +7 952 325 26 74

e-mail: bers.s2014@yandex. ru

[Падруль М.М. – профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии; Исаева Н.В. – профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения; Черкасова Е.В. – доктор медицинских наук, заместитель начальника управления по организации медицинской помощи детскому населению и родовспоможению, реабилитации и паллиативной помощи Министерства здравоохранения Пермского края, начальник отдела по родовспоможению и организации репродуктивных технологий; Берсенева С.Н. (*контактное лицо) – акушер-гинеколог].

© Padrul M.M., Isaeva N.V., Cherkasova E.V., Berseneva S.N., 2022

tel. +7 952 325 26 74

e-mail: bers.s2014@yandex. ru

[Padrul M.M. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology; Isaeva N.V. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Public Health and Healthcare; Cherkasova E.V. – MD, PhD, Deputy Chief of Department for Organization of Medical Care to Child Population and Obstetrics, Rehabilitation and Palliative Care; Berseneva S.N. (*contact person) – obstetrician-gynecologist].

Результаты. Максимальный уровень материнских потерь в Пермском крае установлен в 2003 г. и составил 44,2 на 100 тыс. живорожденных. Минимальный показатель в 2015 г., равен 5,2 на 100 тыс. живорожденных. Среднегодолетний показатель материнской смертности равен 19,3. Особенно-стью многолетней динамики изучаемого периода явилось неуклонное снижение материнской смертности со среднегодовым темпом 5,7 %. Циклические колебания вначале носили регулярный характер. Несостоявшаяся материнская смертность в Пермском крае имела ярко выраженную тенденцию к снижению с темпом снижения 518,9 %. Ежегодный темп убыли равен 69,8 %.

Выводы. Многолетняя динамика материнской смертности в Пермском крае характеризовалась средней степенью интенсивности; эпидемической тенденцией к снижению; наличием циклических колебаний; формированием внутренних причин, свидетельствующих о возможной активизации материнских потерь. Многолетняя динамика несостоявшейся материнской смертности имела ярко выраженную тенденцию к снижению.

Ключевые слова. Материнская смертность, несостоявшаяся материнская смертность, прямолинейная эпидемическая тенденция, криволинейная эпидемическая тенденция, циклические колебания.

Objective. To conduct epidemiological studies of the long-term dynamics of maternal mortality (MM) and failed maternal mortality, development of trends and territorial distribution.

Materials and methods. The data of official statistics on maternal mortality calculated for 100 000 live births and a long-term dynamics of unrealized maternal mortality according to the data of the Ministry of Healthcare of PK "Unified Information System of Healthcare of Perm Krai" are presented. The number of cases of complicated pregnancy, childbirth and the postpartum period with the formation of multiple organ dysfunction or insufficiency requiring intensive therapy, blood transfusion and emergency surgical interventions was calculated. The epidemiological descriptive and evaluative method was used when performing the studies. The long-term dynamics of MM was calculated, the rectilinear epidemic trend for the function of the parabola $y_1 = a + bx$ and the curvilinear tendency for the function of the parabola $y_2 = a + bx + c_2$, its upper and lower confidence bounds ($Me \pm 0.95$) were determined. The rate of growth and increment were investigated and the research cyclical fluctuations were determined.

Results. The maximum level of maternal losses (ML) in Perm Krai established in 2003 was 44.2 per 100 thousand live births. The minimum figure in 2015 was 5.2 per 100 thousand live births. The average long-term indicator of MM is 19.3. A feature of the long-term dynamics of the studied period was a steady decline in MM with an average annual rate of 5.7 %. Cyclical fluctuations were initially regular in nature, and subsequently had a lengthened rhythm of 13 years. Failed maternal mortality in Perm Krai had a pronounced downward trend; the decrease rate was 518.9 %. The annual loss rate was 69.8 %.

Conclusions. The long-term dynamics of MM in Perm Krai was characterized by an average degree of intensity, an epidemic tendency to decrease, the presence of cyclical fluctuations, the formation of internal causes testifying to the possible activation of maternal losses. The long-term dynamics of failed maternal mortality had a pronounced downward trend.

Keywords. Maternal mortality, failed maternal mortality, rectilinear epidemic trend, linear epidemic trend, cyclical fluctuations.

ВВЕДЕНИЕ

При анализе качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам принято оценивать материнскую смертность (МС) и несостоявшуюся материнскую смертность (НМС). Количественные характеристики МС и НМС считают самыми ин-

тегрированными показателями репродуктивного здоровья населения, отражающими уровень социально-экономического развития страны, доступность и качество оказания в ней медицинской помощи [1, 2].

Помимо показателя материнской смертности, ВОЗ с 1990 г. призвала учитывать и анализировать и несостоявшуюся материн-

скую смертность, считая, что проводимый аудит поможет выявить стереотипные ошибки в оказании неотложной помощи, а устранение выявленных недостатков улучшить ее качество.

Что характерно, показатели МС и НМС существенно различаются в разных странах мира. Высокие показатели регистрируют в развивающихся странах, низкие – в экономически развитых странах мира. Наибольшие показатели МС регистрируют в странах Африки (в среднем 239 на 100 тыс. живорождений) [3], наименьшие – 1 – 6 на 100 тыс. живорождений – в Канаде, Швеции, Бельгии, Люксембурге и других экономически высокоразвитых странах [4]. Разница показателя материнской смертности в экономически развитых странах и в беднейших странах мира составляет 100 раз [5].

В России за последние десятилетия появилась стойкая тенденция к снижению МС (от 50,2 на 100 тыс. живорожденных в 1997 г. до 9,8 на 100 тыс. живорожденных в 2019 г.), в 2020 г. показатель материнской смертности составил 11,2 на 100 тыс. живорожденных. Но этот факт не должен успокаивать, 40 % материнской смертности в Европейском регионе приходится на Российскую Федерацию [6]. В РФ показатель МС долгое время был выше, чем в экономически развитых странах мира, но в 2014 г. он снизился до 10,8 случая на 100 тыс. живорождений, а в 2019 г. достиг показателя 9,0 [3].

До сих пор остаются открытыми вопросы о клинико-эпидемиологических особенностях МС и НМС и доказательной базе причин и условий, приведших к тяжелым акушерским осложнениям.

Цель исследования – провести эпидемиологический анализ многолетней динамики материнской смертности и несостоявшейся материнской смертности, обозначить тенденции их развития и территориального распределения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании официальных статистических данных проведен эпидемиологический анализ показателей МС в Пермском крае в сопоставлении с РФ и ПФО с 1997 по 2020 г. по форме № 32 приказа Госкомстата от 31.12.2020 г. «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» и официальным многолетним данным случаев несостоявшейся материнской смертности по Пермскому краю с 2015 по 2020 г. согласно данным «Единой информационной системы здравоохранения Пермского края». Рассчитывали интенсивные показатели многолетней динамики и территориального распределения. В ходе работы применялся эпидемиологический оценочно-описательный метод. Рассчитана многолетняя динамика МС, определена прямолинейная эпидемическая тенденция по функции параболы $y_1 = a + bx$ и криволинейная тенденция по функции параболы $y_2 = a + bx + c_2$, ее верхняя и нижняя доверительные границы ($Me \pm 0,95$). Исследовали темп роста и прироста, определены циклические колебания [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Многолетняя динамика материнской смертности (МС) в Пермском крае за 24 года (1997–2020 гг.) характеризовалась неравномерным распределением по годам (рис. 1).

Максимальный коэффициент МС установлен в 2003 г. и составил 44,2 на 100 тыс. живорожденных. Минимальный показатель отмечен в 2015 г. и равен 5,2 на 100 тыс. живорожденных. Он был ниже максимального уровня в 2003 г. в 8,5 раза. Амплитуда колебаний составила 39,0 на 100 тыс. живорожденных. Среднемноголетний показатель МС за исследуемый период равен 19,3. Особенностью

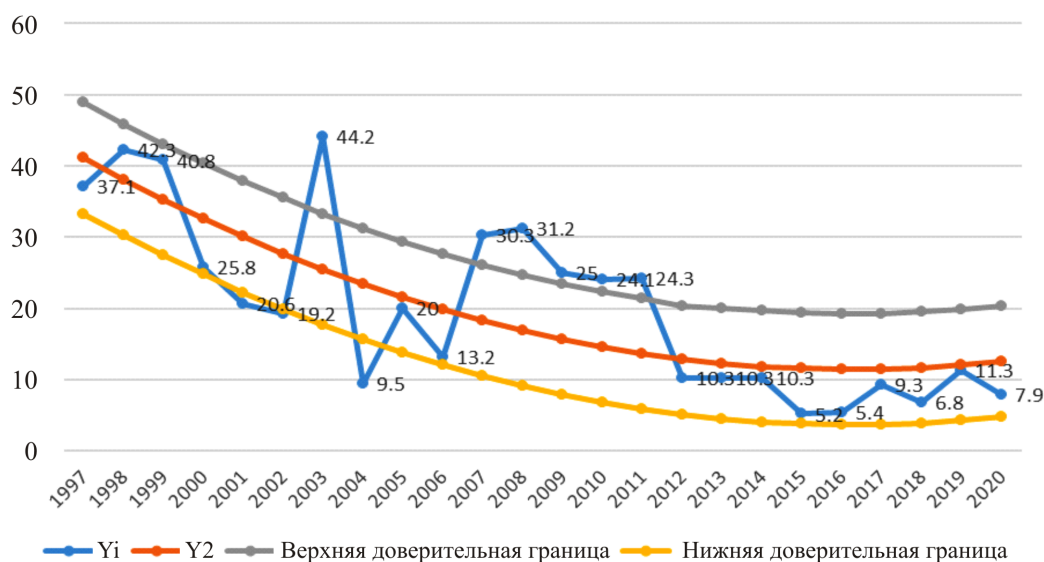


Рис. 1. Криволинейная эпидемическая тенденция в многолетней динамике МС и ее верхняя и нижняя доверительные границы ($Me \pm 0,95$), Пермский край, 1997–2020 гг., на 100 тыс. живорожденных

многолетней динамики изучаемого периода явилось неуклонное снижение МС со среднегодовым темпом 5,7 %.

В многолетней динамике МС при сопоставлении со среднемноголетним показателем условно выделено два периода: 1-й – высокого уровня, продолжительностью 15 лет – с 1997 по 2011 г. (выше среднемноголетнего показателя); 2-й – низкого уровня, продолжительностью 9 лет – с 2012 по 2020 г. (ниже среднемноголетнего показателя).

В период высокого уровня МС среднемноголетний показатель составил 25,8 на 100 тыс. живорожденных. Установлена выраженная прямолинейная эпидемическая тенденция к снижению МС. При этом число материнских потерь (МП) в 2011 г., по сравнению с 1997 г., сократилось на 52,7 %. В годы низкого уровня среднемноголетний показатель составил 8,5 на 100 тыс. живорожденных. В период низкого уровня темп снижения МС уменьшился на 29,4 % и составил 23,3 %. Прямолинейная эпидемическая тенденция к снижению носила умеренный характер.

Анализ криволинейной тенденции свидетельствует о многолетней эпидемической тенденции МС к снижению на протяжении всех 24 лет наблюдения. Интересно отметить, что за 24-летний период фактическая кривая МС «не выходила» за пределы доверительного «коридора» $Me \pm 0,95$. За исключением 2003, 2007–2011 гг., когда фактические показатели МП незначительно, в 1,1–1,3 раза, превысили верхнюю доверительную границу $Me + 0,95$.

При сопоставлении отклонений кривой фактических показателей МС с шагом, сглаженным в 2 года, от значений теоретической кривой, определены циклические колебания в многолетней динамике, которые первоначально носили регулярный характер (рис. 2).

Так, первый цикл начался в 1998 г. и продолжался до середины 2003 г., длительность 4,5 г. Интенсивность положительной фазы первого цикла составила 4,9 на 100 тыс. живорожденных, продолжительность 2 года. Интенсивность отрицательной фазы равна 8,9 на 100 тыс. живорожденных, продолжительность 2,5 г.



Рис. 2. Циклические колебания в многолетней динамике МС, Пермский край, 1997–2020 гг., на 100 тыс. живорожденных

Второй цикл наблюдали с середины 2003 г. до середины 2007 г., продолжительность 4 года. Интенсивность положительной фазы второго цикла составила 5,1 на 100 тыс. живорожденных, продолжительность 2 года. Интенсивность отрицательной фазы равна 7,8 на 100 тыс. живорожденных, продолжительность 2 года.

Третий цикл носил нерегулярный характер и существенно отличался от двух предыдущих. Он начался со второй половины 2007 г. и продолжался вплоть до середины 2020 г. (13 лет), что в 3 раза больше, чем в предыдущие два цикла. Третий цикл включил шестилетнюю положительную фазу с показателем 13,1 на 100 тыс. живорожденных и отрицательную фазу продолжительностью 7 лет с интенсивностью 6,2 на 100 тыс. живорожденных.

Несмотря на общую тенденцию к снижению МС, при сопоставлении отклонений фактических показателей МС с шагом, сглаженным в 2 года от теоретической кривой,

установлена еще одна эпидемиологическая особенность. Так, выявлено пять циклических подъемов продолжительностью 11 лет: с 1998 по 1999 г. (2 года); в 2003 г. (год); с 2006 по 2008 г. (3 года); в 2014 г. (год) и с 2017 по середину 2020 г. (4 года), и 4 циклических спада продолжительностью 12 лет: с 2000 по 2002 (3 года); с 2004 по 2005 г. (2 года); с 2009 по 2013 г. (5 лет); с 2015 по 2016 г. (2 года). В отрицательной фазе третьего цикла сформировались новые или усилили действие имеющиеся внутренние причины, обусловившие возможную активизацию МС, что и случилось в середине 2020 г. В это время визуально произошел переход фактической кривой МС в положительную фазу нового, четвертого цикла (см. рис. 2). Интересно отметить, что уровень МС в 2020 г. по данным официальной статистики продолжал снижаться (см. рис. 1).

Многолетняя динамика МП в Пермском крае существенно отличалась от таковой в ПФО и РФ. Так, в ПФО и РФ имело место

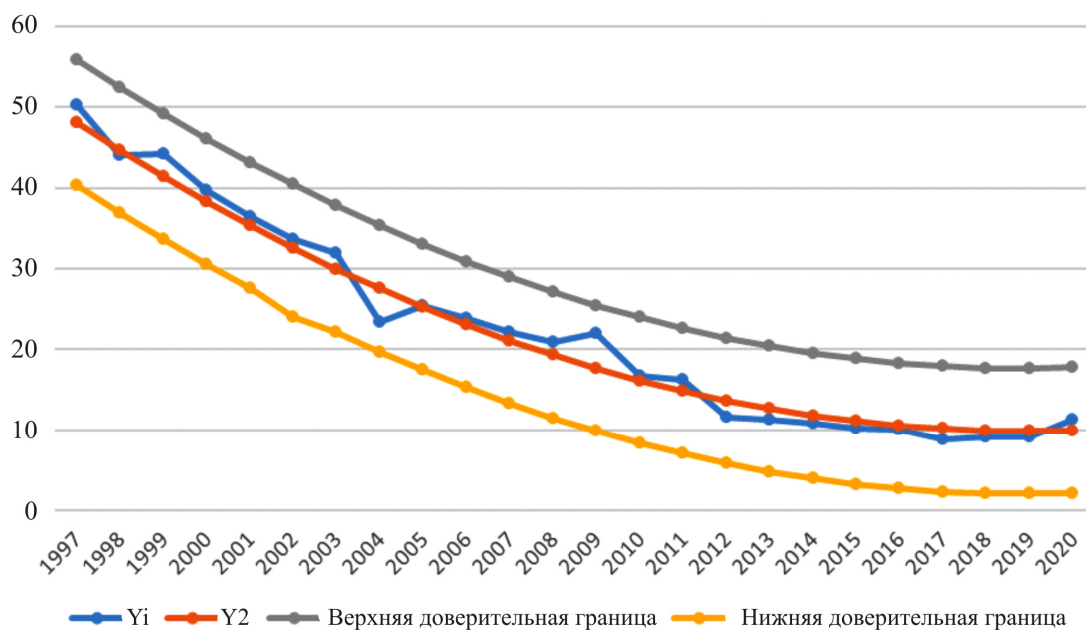


Рис. 3. Криволинейная эпидемическая тенденция в многолетней динамике МС и ее верхняя и нижняя доверительная границы ($Me \pm 0,95$), РФ, 1997–2020 гг., на 100 тыс. живорожденных

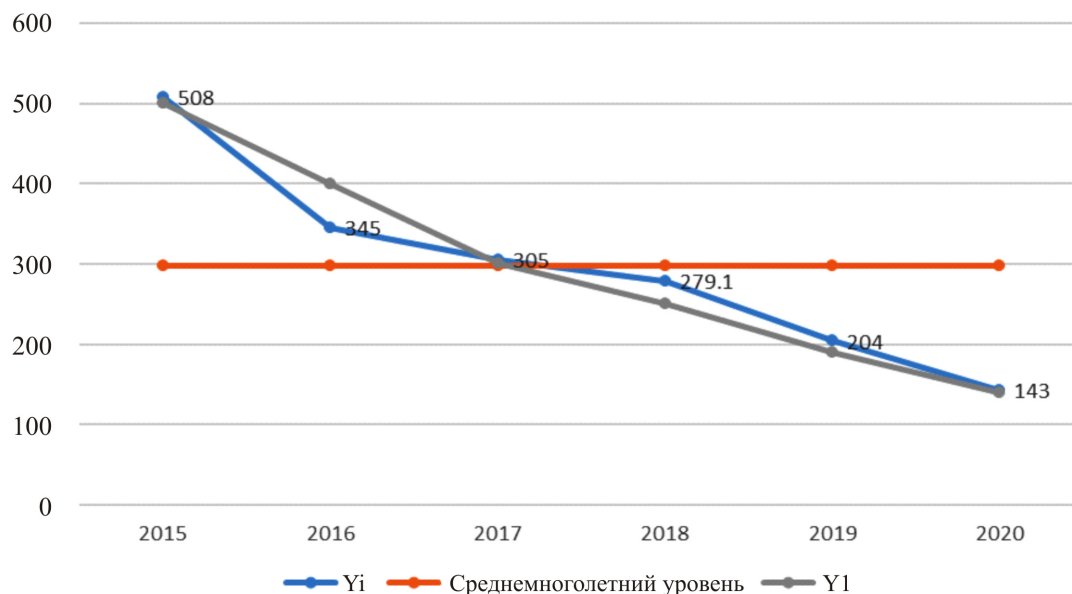


Рис. 4. Многолетняя динамика НМС с эпидемической тенденцией, Пермский край, 2015–2020 гг. на 100 тыс. живорожденных

постепенное снижение МС без четких подъемов и спадов, с более выраженным среднегодовым темпом снижения, составившим 7,8 и 7,2 % соответственно ($p < 0,05$). Среднемноголетний уровень МС в ПФО и РФ достоверно выше, чем в Пермском крае и составил 22,3 и 23,6 соответственно. В ПФО и РФ в 2019 и 2020 гг. криволинейная эпидемическая тенденция в многолетней динамике МС стабилизировалась, тогда как в Пермском крае она продолжала снижаться. Фактическая кривая показателей МП в ПФО и РФ на протяжении всего изучаемого периода находилась внутри доверительного «коридора» $Me \pm 0,95$, а в Пермском крае уровень МС дважды незначительно выходил за пределы $Me + 0,95$ (рис. 3).

В отличие от ситуации в Пермском крае, в ПФО и РФ колебания отклонений фактических показателей МП в многолетней динамике от теоретической кривой носили ациклический характер с нерегулярными различной степени интенсивности подъемами и спадами МП.

При изучении эпидемиологических проявлений НМС установлено, что ее многолетняя динамика с 2015 по 2020 г. характеризовалась заметным снижением числа случаев на 100 тыс. живорожденных (рис. 4). Темп снижения составил 518,9 %. Ежегодный темп убыли равен 69,8 %. Максимальный уровень НМС установлен в 2015 г. и составил – 508,0 на 100 тыс. живорожденных. Минимальный уровень НМС – 143,0 на 100 тыс. живорожденных отмечен в 2020 г. Амплитуда колебаний составила 365,0 на 100 тыс. живорожденных. Среднемноголетний показатель НМС за исследуемый период равен 297,4 на 100 тыс. живорожденных, что выше уровня МП в аналогичный период в 38,6 раза. Иначе говоря, ежегодно вероятность возникновения МП снижалась практически в 40 раз, а абсолютное число предотвращенных материнских потерь за 2015–2020 гг. составило 586 случаев.

Выводы

1. Многолетняя динамика МС в 1997–2020 гг. характеризовалась средней степенью интенсивности, эпидемической тенденцией к снижению; наличием циклических колебаний, которые первоначально носили укороченный по продолжительности, но регулярный характер, а в последствии приобрели в три раза удлинившуюся ритмику; формированием внутренних причин, свидетельствующих о возможной активизации МП.

2. Многолетняя динамика НМС в 2015–2020 гг. характеризовалась ярко выраженной тенденцией к снижению.

3. Ежегодно вероятность возникновения МП снижалась в 40 раз.

Абсолютное число предотвращенных МП за 2015–2020 гг. составила 586 случаев.

4. Отличия многолетней динамики МП в Пермском крае от таковых на территориях ПФО и РФ, особенности многолетней динамики МС и НМС в Пермском крае определили необходимость детального клинико-эпидемиологического анализа репрезентативной выборки случаев неблагоприятных материнских исходов, оценку факторов риска в аналитических эпидемиологических исследованиях типа «случай – контроль» и последующего прогнозирования критических случаев неотложных состояний у пациенток.

Библиографический список

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: нац. руководство. М.: ГЕОТАР-Медия 2009; 1200.

2. Что кроется за цифрами. Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасной беременности. Бюллетень ВОЗ, Департамент репродуктивного здоровья 2004; 176.

3. Europe PMC Funders Group. Global, regional, and national levels and causes of mater-

nal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384 (9947): 980–1004.

4. Trends in maternal mortality 1990 to 2015. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNPD estimate; 67.

5. Аудит критических состояний в Российской Федерации в 2016 году: методическое письмо. М. 2017; 44.

6. Костин, И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: дис. ... д-ра мед. наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология; 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение. М. 2012; 5.

7. Шляхтенко Л.И., Лялина Л.В., Лебедев А.И. Основы эпидемиологии: эпидемиологическая диагностика неинфекционных заболеваний: учебно-методическое пособие для врачей 1994; 162.

3. Europe PMC Funders Group. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384 (9947): 980–1004.

4. Trends in maternal mortality 1990 to 2015. WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNPD estimate; 67.

5. Audit of critical conditions in the Russian Federation in 2016: methodical Letter. Moscow 2017; 44.

6. Kostin I.N. Reserves for reducing reproductive losses in the Russian Federation: dis. ... Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology; 14.02.03 – public health and healthcare. Moscow 2012; 5.

7. Shlyakhtenko LI, Lyalina LV, Lebedev AI. Fundamentals of epidemiology: epidemiological diagnostics of non-communicable diseases. Educational and methodical manual for doctors, 1994; 162.

REFERENCES

1. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelyeva G.M. Obstetrics: nats. Manual. Moscow: GEOTAR-Media 2009; 1200.

2. What lies behind the numbers. Study of maternal mortality and complications in order to ensure a safe pregnancy. WHO Bulletin, Department of Reproductive Health 2004; 176.

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эпидемиологическая оценка многолетней материнской и несостоявшейся материнской смертности / М.М. Падруль, Н.В.Исаева, Е.В. Черкасова, С.Н. Берсенева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 114–121. DOI: 10.17816/pmj393114-121

Please cite this article in English as: Padrul M.M., Isaeva N.V., Cherkasova E.V., Berseneva S.N. Epidemiological assessment of long-term maternal and failed maternal mortality. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 114-121. DOI: 10.17816/pmj393114-121

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.06.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Научная статья

УДК 617-089.844: 616-007.17: 611.013.395

DOI: 10.17816/pmj393122-130

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ХИРУРГИИ

**С.Н. Стяжкина¹, Б.Б. Капустин¹, А.Я. Мальчиков¹, Т.Е. Чернышова¹,
Н.Ю. Кононова², А.В. Усачев¹, Е.В. Шистерова¹**

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Санаторий «Металлург», г. Ижевск, Россия

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN SURGERY

**S.N. Styazhkina¹, B.B. Kapustin¹, A.Yu. Malchikov¹, T.E. Chernyshova¹,
N.Yu. Kononova², A.V. Usachev¹, E.V. Shisterova¹**

¹Izhevsk State Medical Academy,

²Sanatorium "Metallurg", Izhevsk, Russian Federation

Цель. Выявить особенности дисплазии соединительной ткани у пациентов, находящихся на лечении в хирургическом отделении Первой Республиканской клинической больницы г. Ижевска.

Материалы и методы. Проведено исследование патологии соединительной ткани у 4 больных хирургического профиля на базе хирургического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР».

© Стяжкина С.Н., Капустин Б.Б., Мальчиков А.Я., Чернышова Т.Е., Кононова Н.Ю., Усачев А.В., Шистерова Е.В., 2022
тел. +7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Стяжкина С.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии; Капустин Б.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии; Мальчиков А.Я. – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП; Чернышова Т.Е. – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей практики и внутренней медицины с курсом неотложной медицинской помощи в ФПК и ПП; Кононова Н.Ю. – кандидат медицинских наук, врач-дерматовенеролог, главный врач санатория «Металлург»; Усачев А.В. – студент 4 курса лечебного факультета; Шистерова Е.В. – студент 4 курса лечебного факультета].

© Styazhkina S.N., Kapustin B.B., Malchikov A.Yu., Chernyshova T.E., Kononova N.Yu., Usachev A.V., Shisterova E.V., 2022
tel. +7 950 820 51 10

e-mail: sstazhkina064@gmail.com

[Styazhkina S.N. (*contact persons) – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Surgery; Kapustin B.B. – MD, PhD, Professor, Department of Hospital Surgery; Malchikov A.Yu. – MD, PhD, Professor, Department of Surgical Diseases with Course of Anesthesiology and Resuscitation of Advanced Training Faculty and Occupational Retraining; Chernyshova T.E. – MD, PhD, Professor, Department of General Practice and Internal Medicine with Course of Emergency Medical Aid of Advanced Training Faculty and Occupational Retraining; Kononova N.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of Sanatorium "Metallurg", dermatovenerologist; Usachev A.V. – fourth-year student, Faculty of Medicine; Shisterova E.V. – fourth-year student, Faculty of Medicine].

Результаты. У обследованных были выявлены следующие фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани: астенический тип конституции; дефицит массы тела; долихостеномелия; арахнодактилия; деформации грудной клетки и позвоночника; мобильность суставов; атрофические стрии, гиперрастяжимость кожи; продольное и поперечное плоскостопие; вентральные и паховые грыжи; варикозное расширение вен.

Выводы. Таким образом, разнообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения, поскольку соединительная ткань находится практически во всех органах и системах и выполняет ряд важнейших функций. В свою очередь, недооценка значимости дисплазии соединительной ткани ведет к развитию тяжелых осложнений, что требует ранней диагностики, своевременной профилактики, а при необходимости, адекватной комплексной терапии и реабилитации пациентов с данным синдромом.

Ключевые слова. Дисплазия соединительной ткани, хирургия, пациенты хирургического профиля, клинический случай.

Objective. To identify the features of connective tissue dysplasia in patients undergoing treatment in the Surgical Unit of the First Republican Clinical Hospital of Izhevsk.

Materials and methods. The study of connective tissue pathology was conducted in patients with surgical diseases on the basis of the Surgical Unit of the "First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Udmurt Republic".

Results. The following phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia were revealed in the examined patients: asthenic type of constitution; body weight deficiency; dolichostenomelia; arachnodactyly; deformities of the chest and spine; joint mobility; atrophic striae, skin hyperextension; longitudinal and transverse flat feet; ventral and inguinal hernias; varicose veins.

Conclusions. Thus, the variety of clinical symptoms in connective tissue pathology indicates the systemic nature of the lesion since connective tissue is located in almost all organs and systems and has a number of important functions. In its turn, underestimating the importance of connective tissue dysplasia leads to the development of severe complications, which require early diagnosis, timely prevention, and, if necessary, adequate complex therapy and rehabilitation of patients with this syndrome.

Keywords. Connective tissue dysplasia, surgery, surgical patients, clinical case.

ВВЕДЕНИЕ

Соединительная ткань составляет более 60 % от массы тела человека, она представлена клеточными элементами (фибробласты, макрофаги, тучные клетки и другие) и экстрацеллюлярным матриксом, включающим коллагеновые, ретикулярные, эластические волокна и аморфное вещество. Диспластические изменения соединительной ткани ведут к дисфункции практически всех внутренних органов и увеличивают риск развития осложнений, что довольно часто встречается в отделении хирургического профиля в виде послеоперационных вентральных грыж, паховых грыж, пролапса митрального клапана, внезапной сердечной смерти, птоза

внутренних органов, дискинезии желчевыводящих путей с развитием желчнокаменной болезни и т.д. В наши дни в стационарах хирургического профиля значительно увеличилась численность больных с дисплазией соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани кардинально меняет качество жизни пациентов. Количество пациентов с дисплазией соединительной ткани неуклонно растет с каждым годом, вследствие чего данная патология является актуальной проблемой нашего столетия.

Цель исследования – выявить особенности дисплазии соединительной ткани у пациентов, находящихся на лечении в хирургическом отделении Первой Республиканской клинической больницы г. Ижевска.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ), или синдром гипермобильности, – это генетически детерминированное состояние, характеризующееся нарушениями метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, при этом отмечаются дефекты волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, которые, в свою очередь, приводят к прогрессирующему нарушению гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях [1, с. 6].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ДСТ

Генетические и нутрициальные факторы играют особую роль в этиологии ДСТ [2, с. 8]. К генетическим факторам относят мутации в генах, которые кодируют синтез и пространственную организацию коллагена, белково-углеводных комплексов, структурных белков и мутации генов ферментов и кофакторов к ним, при этом в некоторых случаях для возникновения заболевания достаточно наличия мутации в одном гене (например, мутация в гене фибриллина 15q21 приводит к развитию синдрома Марфана), а в других – ДСТ носит характер полигенно-мультифакториального заболевания, где представлены мутации большого количества генов. К нутрициальным факторам необходимо отнести витамины, макро- и микроэлементы. Витамины группы В отвечают за регуляцию белкового обмена, витамин С и витамин Е ответственны за нормальный синтез коллагена и обладают антиоксидантной активностью. Макроэлементы (магний, кальций, фосфор) и микроэлементы (медь, марганец, цинк) являются кофакторами ферментов, обеспечивающих активацию синтеза коллагена и минерализацию костной ткани. Микроэлементы играют важную роль в поддержании водно-солевого и кислотно-основного состояния.

При дефиците магния увеличивается активность металлопротеиназ, которые вызывают деградацию коллагеновых волокон, в связи с чем соединительная ткань подвергается деградации и возникают тяжелые клинические проявления ДСТ [3, с. 6].

Также была установлена взаимосвязь нарушений менструального цикла и ДСТ. Сочетание ДСТ с дефицитом магния у женщин в возрасте 16–35 лет может протекать бессимптомно, однако это может повлечь за собой существенные акушерские риски: угрозу прерывания беременности, преждевременные роды, поздний токсикоз, задержку роста плода, фетоплацентарную недостаточность, патологию новорожденных. Выявлено, что магниевый статус значительно влияет на выраженность клинических признаков ДСТ – определена тенденция к нарастанию соединительнотканной дисплазии при магниевом дефиците у пациенток. Данная закономерность диктует необходимость верификации дефицита магния с использованием оценки его суточных параметров у пациенток с признаками ДСТ. Учитывая потенциальную роль гипомagneмии и дисплазии соединительной ткани в успешной реализации репродуктивных планов у молодых пациенток, существует потребность оценки данных параметров у них на прегравидарном этапе.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДСТ

На данный момент единой классификации ДСТ не существует. Важно то, что фенотипические проявления ДСТ достаточно разнообразны и не поддаются какой-либо унификации, в связи с чем перспективно применять следующие термины – «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» (НДСТ), «дифференцированная дисплазия соединительной ткани» (ДДСТ).

Данные термины употребляются в МКБ-10. ДДСТ включает в себя синдром Марфана, синдром Стиклера, синдром Элерса – Данлоса, дерматоллиз Алибера, несовершенный остеогенез (болезнь Вролика), наследственный семейный геморрагический нефрит, артроофтальмопатию. Данные синдромы встречаются сравнительно нечасто и имеют четкие диагностические признаки. НДСТ широко распространены, однако клиническая картина не укладывается в структуру наследственных синдромов. В связи с этим при формулировке диагноза больного необходимо указывать все синдромы ДСТ, после чего будет сформирован «портрет» пациента. Для постановки диагноза НДСТ необходимо выявить не менее шести малых внешних и висцеральных признаков ДСТ после исключения ДДСТ. Особое место занимает отягощенный анамнез. Все клинические проявления при этом разделяют на группы – синдромы – в зависимости от того, какие органы и системы оказываются вовлеченными в патологический процесс. К данным синдромам относятся астенический, вертеброгенный, клапанный, торакодифрагмальный, аритмический, сосудистый, бронхолегочный, висцеральный, синдром гипермобильности суставов, синдром патологии органа зрения и стопы и др. [4, с. 2].

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДСТ

1. Астенический тип конституции.
2. Дефицит массы тела.
3. Долихостеномелия – несоразмерно длинные сегменты тела.
4. Арахнодактилия – это деформация пальцев кисти и ног, проявляющаяся их удлинением и утончением. Диагностируется с помощью теста «большого пальца», теста «запястье».
5. Деформации грудной клетки.

6. Деформации позвоночника.
7. Гипермобильность суставов.
8. Атрофические стрии, не связанные с беременностью.
9. Наличие гиперрастяжимости кожи.
10. Продольное и поперечное плоскостопие. Поперечное плоскостопие обычно сочетается с натоптышами под вторым, третьим пальцами стопы и часто – с *hallux valgus*.
11. Вентральные и паховые грыжи.
12. Варикозное расширение вен [5].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ДСТ

Синдром вегетативной дисфункции бывает центрального происхождения, когда проблема локализуется в структурах мозга, и периферического происхождения, при котором нарушение происходит в симпатической и парасимпатической нервной системе. Синдром может проявляться постоянно и приступообразно в виде периферической вегетативной симптоматики: зябкость, похолодание, гипергидроз кистей и стоп, акроцианоз дистальных отделов конечностей, красный разлитой дермографизм. Изменяется артериальное давление, развиваются мигрень и нехватка воздуха, нарушается сон.

Амиотрофический синдром характеризуется дегенерацией моторных нейронов, в результате чего наблюдаются гипотонии и гипотрофии мышц плечевого пояса и рук без нарушения функции со снижением глубоких рефлексов. Когда происходит поражение дыхательной мускулатуры, утрачивается способность самостоятельного дыхания, поэтому необходимо проведение искусственной вентиляции легких.

Астенический синдром характеризуется значительным снижением работоспособности, ухудшается переносимость физических нагрузок, повышается утомляемость,

которая не исчезает после долгого отдыха, наблюдаются крайняя неустойчивость настроения, одышка, перепады артериального давления, тахикардия, боли в области сердца, нарушается сон. Повышается чувствительность к звукам, свету и прикосновениям. Появляются жалобы на отсутствие аппетита, отмечается мышечное напряжение, приводящее к боли в шее, плечах, руках, пояснице. Возникает головная боль напряжения. Данный синдром особенно ярко проявляется в подростковом и молодом возрасте.

Синдром гипермобильности суставов широко распространен в возрасте 13–14 лет, а к 25–30 годам распространенность этого синдрома снижается. Женщины страдают чаще, чем мужчины. При данном синдроме наблюдается избыточная подвижность суставов с патологическими симптомами со стороны опорно-двигательного аппарата. У больных отмечаются частые вывихи и подвывихи суставов, а также растяжение связочного аппарата. Возникают суставные и мышечные боли. Могут возникать бурситы, синовиты, энтезопатии.

Вертеброгенный синдром возникает вследствие дистрофических поражений грудного отдела позвоночного столба. Он проявляется в виде ювенильного остеохондроза позвоночника, межпозвонковых грыж, нестабильности позвонков, вертебробазилярной недостаточности и спондилолистеза. Наблюдается искривление позвоночника: усиление или уплощение кифоза, сколиоз. Ротационные движения в грудном отделе позвоночника болезненны. Боль может быть при движении и в покое. Зачастую боль односторонняя, но может распространиться на обе части грудной клетки (опоясывающая боль). Данный синдром существенно усугубляет последствия торакодифрагмального синдрома и синдрома гипермобильности суставов.

При *торакодифрагмальном синдроме* уменьшается дыхательная поверхность легких, происходит деформация просвета трахеи и бронхов, смещается сердце. Наблюдаются астеническая форма грудной клетки (воронкообразная грудная клетка встречается чаще, чем килевидная), деформации позвоночника (сколиоз, кифосколиоз, гиперкифоз гиперлордоз), изменяется стояние и экскурсия диафрагмы. Деформация ребер, грудины и позвоночника способствует уменьшению грудной полости, поэтому повышается внутригрудное давление, происходит нарушение притока и оттока крови, вследствие чего возникают аритмии. Формирование торакодифрагмального синдрома начинается в школьном возрасте, особенно выражены проявления в возрасте 10–12 лет.

Клапанный синдром включает изолированные и комбинированные пролапсы клапанов сердца (пролапсы митрального, трикуспидального или аортального клапана), миксоматозную дегенерацию клапанов, расширение корня аорты и легочного ствола, изменяется внутрисердечный кровоток. При объективном исследовании можно обнаружить изменение тонов сердца, появление дополнительных тонов, шумов, отмечается наличие систолического и диастолического дрожания.

Сосудистый синдром сопровождается поражением артерий эластического типа, при этом наблюдаются идиопатическое расширение стенки с формированием мешотчатой аневризмы, поражение артерий мышечного и смешанного типов (бифуркационно-гемодинамические аневризмы, долихоэктазии удлинённых и локальных расширений артерий), поражение вен (патологическая извитость, варикозное расширение вен), телеангиоэктазии и эндотелиальные дисфункции. Данный синдром наблюдается в детском возрасте и со временем прогрессирует.

Аритмический синдром включает желудочковую экстрасистолию различных градаций, многофокусную, мономорфную, монофокусную предсердную экстрасистолию, пароксизмальную тахикардию, миграцию водителя ритма, атриовентрикулярную и желудочковую блокады, аномалии проведения импульса по дополнительным путям, синдром предвозбуждения желудочков, синдром удлинения интервала Q – T.

К *висцеральному синдрому* относятся нефроптоз и дистопия почек, птозы органов ЖКТ, органов малого таза, птозы половых органов у женщин, дискинезии органов ЖКТ, дуоденогастральные и гастроэзофагеальные рефлюксы, несостоятельность сфинктеров, дивертикулы пищевода, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Синдром патологии органа зрения характеризуется миопатией, диплопией, астигматизмом, эписклеритом, гиперметропией, анизокорией, косоглазием, амблиопией, нистагмом, аниридией, поликорией, отслойкой сетчатки, кератитом, офтальмоплегией, экзофтальмом, вывихом и подвывихом хрусталика. Нарушение аккомодации в основном проявляется в школьном возрасте и прогрессирует до 20–25 лет.

При *синдроме патологии стопы* наблюдаются плоскостопие (продольное и поперечное), косолапость, полая стопа. Появляются боли, нарушается опора, изменяется походка, перераспределяется вес тела. Чаще всего встречается поперечно-распластанная стопа (то есть поперечное плоскостопие), иногда в сочетании с отклонением 1-го пальца наружу, и продольное плоскостопие с пронацией стопы. Данный синдром – это одно из самых ранних проявлений несостоятельности соединительнотканых структур.

Косметический синдром характеризуется аномалиями прикуса, нарушением роста зубов, высоким арковидным готическим

нёбом, аномалиями строения ушей, асимметрией лица, О- и Х-образными (вальгусной и варусной) деформациями конечностей, изменениями кожных покровов. Наблюдаются кривошея, диастема, низкий рост волос на лбу и шее. Данный синдром в сочетании с астеническим синдромом проявляется у больных в виде сниженного настроения, потери ощущения интереса к разным видам деятельности, пессимистического настроения к будущему, суицидальных мыслей [5, с.11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе хирургического отделения БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска было проведено обследование 4 пациентов с дисплазией соединительной ткани и выявлены некоторые фенотипические особенности.

Клинический случай 1

Пациентка Л., 59 лет, поступила с жалобами на грыжевые выпячивания в обеих паховых областях и боли в них при физических нагрузках.

В анамнезе: считает себя больной в течение трех лет, когда начала замечать новообразования в области паховых каналов. Первое время новообразования не беспокоили, имели малый размер, периодически исчезали. В последний год стала отмечать их увеличение, болезненность, дискомфорт. Самолечением не занималась, обратилась в районную больницу, после консультации хирурга была направлена на оперативное лечение.

Во время обследования у пациентки были выявлены следующие признаки дисплазии:

- двусторонняя вправимая паховая грыжа;
- поликистоз почек (множественные кисты размером 1–6 см) и печени;

- сколиоз грудного отдела позвоночника;
- оттопыренность ушей;
- варикозное расширение вен на обеих ногах;
- «пергаментная кожа» – тонкая прозрачная, снижен тургор, сухость;
- деформация лучезапястного сустава левой руки [6, с. 11].

Клинический случай 2

Больная В., 1964 года рождения. В передней брюшной стенке, по срединной линии отмечается дефект париетальной брюшины и стойкая, фиксированная за счет спаечного процесса эвентрация в грыжевой мешок петель тонкого кишечника и части поперечно-ободочной кишки. В правом фланге, рядом со слепой кишкой определяется илеоконduit, к которому подходят оба мочеточника. От него к боковой стенке брюшной стенке сформирована уростомы.

Признаками дисплазии здесь явились:

- варикозное расширение вен на обеих ногах;
- участки гипер-, депигментации на передней поверхности голени обеих ног;
- деформация плюснефаланговых суставов обеих стоп.

Клинический случай 3

Больной Д., поступил с жалобами на дискомфорт и опухолевидное образование в области послеоперационного рубца и расхождение мышц живота.

В анамнезе: пациент считает себя больным в течение года, когда появились режущие интенсивные боли в эпигастриальной области, сопровождающиеся чувством страха смерти и тошнотой. Появилась температура до 39,0 °С. Больной вызвал скорую помощь и был доставлен в ГБ

№ 2 г. Воткинска, где был поставлен диагноз – панкреонекроз. В больнице был в экстренном порядке прооперирован. В течение 6 дней ему были сделаны три санации, после которых состояние его ухудшилось. Экстренно доставлен в РКБ, где в течение месяца было проведено восемь санаций, после которых удалена головка и тело поджелудочной железы. После был выписан. На фоне послеоперационного рубца возникла послеоперационная грыжа. Планово поступил в РКБ для ликвидации послеоперационной грыжи.

В данном случае были выявлены следующие признаки:

- астенический тип конституции тела;
- грыжа послеоперационная;
- плоскостопие.

Клинический случай 4

Больной С., 42 года. Находился на лечении с клиническим диагнозом: левосторонняя прямая вправимая паховая грыжа.

Оперативное лечение: с согласия больного произведена операция – грыжесечение. Пластика местными тканями по Постемпскому. Операция прошла без особенностей. В послеоперационном периоде осложнений нет.

Состояние при выписке: удовлетворительное, положение активное, состояние ясное. Кожа и видимые слизистые физиологической окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет, 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 74 в мин, АД – 130/80. При пальпации живот мягкий, безболезненный.

St. Localis: послеоперационная гранулирующая рана чистая, без признаков воспаления, заживает первичным натяжением.

Признаки дисплазии у данного больного:

- левосторонняя прямая вправимая паховая грыжа;

- положительный тест «запястья»;
- гиперрастяжимость кожи тыла кисти;
- сколиоз грудного отдела позвоночника.

Основываясь на проведенном исследовании, следует подчеркнуть, что дисплазия соединительной ткани характеризуется множеством фенотипических признаков, то есть у одного пациента может быть несколько проявлений этой патологии, что часто приводит к возникновению осложнений и рецидивов заболевания у пациентов хирургического отделения, поэтому лечение требует особой хирургической тактики и наблюдения [7, с. 25].

Выводы

1. Дисплазия соединительной ткани не является нозологической единицей, а представляет собой генетически обусловленный системный процесс, который формирует структурно-функциональные изменения органов и тканей.

2. Многообразие клинических симптомов при патологии соединительной ткани свидетельствует о системности поражения, поскольку соединительная ткань находится практически во всех органах и системах и выполняет ряд важнейших функций.

3. Недооценка значимости дисплазии соединительной ткани, в особенности у пациентов хирургического профиля, ведет к развитию тяжелых осложнений, что требует ранней диагностики, своевременной профилактики, а при необходимости, адекватной комплексной терапии и реабилитации больных с данным синдромом.

Библиографический список

1. *Стяжкина С.Н., Чернышова Т.Е., Зыкина С.А.* Дисплазия соединительной ткани: современные представления об этиопатогенезе, классификации, клинической картине,

принципы лечения и профилактики: учебно-методическое пособие. Под ред. проф. С.Н. Стяжкиной. Ижевск 2015; 44–52.

2. *Бутолин Е.Г., Чернышова Т.Е., Иванова И.Л.* Неврологические аспекты дисплазии соединительной ткани: диагностика, лечение, реабилитация: уч-метод. пособие. Под ред. проф. Т.Е. Чернышовой. Ижевск 2012; 10–17.

3. Дисплазии соединительной ткани: клинические рекомендации РНМОТ. Утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22–24 ноября 2017 года. М. 2017.

4. Дисплазия соединительной ткани. Под ред. Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой. СПб.: Элби 2009; 714.

5. *Кузьмин М.И., Шкроб О.С., Кузин Н.М. и др.* Хирургические болезни: учебник. Под ред. М.И. Кузина. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина 2002; 784 с.

6. *Стяжкина С.Н., Саламатов А.Ю., Огорельцева Л.С., Салимова Г.Р., Семенов Ю.В.* Дисплазия соединительной ткани как маркер послеоперационных осложнений при грыжесечении. Актуальные проблемы науки XXI века: сборник статей IV Международной научно-практической конференции. 2015; 2.

7. *Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др.* Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач 2008; 2: 22–28.

REFERENCES

1. *Styazhkina S.N., Chernyshova T.E., Zykina S.A.* Connective tissue dysplasia: modern ideas about etiopathogenesis, classification, clinical picture, principles of treatment and prevention, educational and methodical manual. Edited by Prof. S.N. Styazhkina. Izhevsk 2015; 44–52 (in Russian).

2. *Butolin E.G., Chernyshova T.E., Ivanova I.L.* edited by Prof. T.E. Chernyshova. Neurological aspects of connective tissue dysplasia: diagnosis,

treatment, rehabilitation: uch-method. stipend. Izhevsk 2012; 10–17 (in Russian).

3. Connective tissue Dysplasia: The clinical recommendations of the RNMOT. Were approved at the XII National Congress of Therapists on November 22–24, 2017. Moscow 2017 (in Russian).

4. Connective tissue dysplasia. Edited by T.I. Kadurina, V.N. Gorbunova. St. Petersburg: Albi 2009; 714 (in Russian).

5. Kuzmin M.I., Shkrob O.S., Kuzin N.M. et al. Surgical diseases: textbook. Edited by M.I. Kuzin. 3rd ed., reprint. and additional. Moscow: Medicine 2002; 784 (in Russian).

6. Styazhkina S.N., Salamatov A.Yu., Ogoreltseva L.S., Salimova G.R., Semenov Yu.V. Connective tissue dysplasia as a marker of postoperative complications in herniation.

Collection of articles of the IV International Scientific and Practical Conference "Actual problems of science of the XXI century". 2015; 2 (in Russian).

7. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment. *Attending physician* 2008; 2: 22–28 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.02.2022

Одобрена: 14.03.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Дисплазия соединительной ткани в хирургии / С.Н. Стяжкина, Б.Б. Капустин, А.Я. Мальчиков, Т.Е. Чернышова, Н.Ю. Кононова, А.В. Усачев, Е.В. Шистерова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 122–130. DOI: 10.17816/pmj393122-130

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Kapustin B.B., Malchikov A.Yu., Chernyshova T.E., Kononova N.Yu., Usachev A.V., Shisterova E.V., Connective tissue dysplasia in surgery. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 122-130. DOI: 10.17816/pmj393122-130

Научная статья

УДК 616.315.3-002.3

DOI: 10.17816/pmj393131-136

АБСЦЕСС ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА КАК РЕДКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

К.С. Шляпина¹, Р.А. Ахунова^{1*}, С.Н. Стяжкина^{1,2}, А.А. Абрамович²

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Первая Республиканская клиническая больница, г. Ижевск, Россия

RETROPERITONEAL ABSCESS AS A RARE DISEASE: CLINICAL CASE

K.S. Shlyapina¹, R.A. Akhunova^{1*}, S.N. Styazhkina^{1,2}, A.A. Abramovich²

¹Izhevsk State Medical Academy,

²First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation

Цель. Следить за динамикой пациента, исследовать качество и характер полученной терапевтической помощи больным с абсцессом забрюшинного пространства

Материалы и методы. Изучение и анализ литературы по теме «Абсцесс забрюшинного пространства», медицинской карты амбулаторного больного с диагнозом абсцесса забрюшинного пространства.

Результаты. Изучение данной патологии помогло нам лучше понять патогенез заболевания и выбрать методику лечения. Всем пациентам помогло лечение, никаких осложнений не наблюдали.

Выводы. Качество и характер лечения соответствуют необходимым требованиям, помогая пациенту повысить качество жизни.

Ключевые слова. Забрюшинное пространство, редкое заболевание, абсцесс.

Objective. To monitor the dynamics of the patient's status, to investigate the quality and nature of the received therapeutic care for patients with retroperitoneal abscess.

Materials and methods. The literature on retroperitoneal abscess as well as a medical record of an ambulatory patient diagnosed retroperitoneal abscess was studied and analyzed.

Results. The study of this pathology helped us to better understand the pathogenesis of this disease and choose a treatment method. Treatment helped all patients; no complications were observed.

Conclusions. The quality and nature of treatment received by doctors meet the necessary requirements helping a patient to improve the quality of life.

Keywords. Retroperitoneal space, rare disease, abscess.

© Шляпина К.С., Ахунова Р.А., Стяжкина С.Н., Абрамович А.А., 2022

тел. +7 917 272 99 65

e-mail: raushania_ahunova@mail.ru

[Шляпина К.С. – студентка; Ахунова Р.А. (*контактное лицо) – студентка; Стяжкина С.Н. – доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии; Абрамович А.А. – уролог].

© Shlyapina K.S., Akhunova R.A., Styazhkina S.N., Abramovich A.A., 2022

tel. +7 917 272 99 65

e-mail: raushania_ahunova@mail.ru

[Shlyapina K.S. – student; Akhunova R.A. (*contact persons) – student; Styazhkina S.N. – MD, PhD, Professor, Department of Urology; Abramovich A.A. – urologist].

ВВЕДЕНИЕ

Забрюшинный абсцесс – ограниченное скопление гноя, которое располагается между задним листком брюшины и внутрибрюшинной фасцией. Гнойники могут быть одиночными и достигать значительных объемов, или множественными. Абсцессы могут образовываться вследствие травм, операций, перфорации полого органа, метастазирования инфекции из соседних структур. В хирургии забрюшинного пространства большое значение имеет своевременная диагностика, от которой зависит исход лечения [1–5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведён анализ медицинских карт амбулаторных больных с диагнозом абсцесса забрюшинного пространства, учебной литературы, научных статей и клинических рекомендаций.

Клинический случай 1

Пациент С.В.И., 1949 года рождения (72 года), находился на стационарном лечении и обследовании в урологическом отделении в БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска. Жаловался на боли в правой поясничной области, слабость, периодический подъем температуры до 38 °С, потливость, отсутствие аппетита.

Считает себя больным с апреля 2021 г., когда после падения на спину появились боли в поясничной области справа. Принимал обезболивающие. Неоднократно консультирован урологом, выполнялись УЗИ и СКТ почек, по которым в правой почке находили объемное жидкостное образование – гематому.

Предлагалась госпитализация, от которой пациент отказывался. В течение послед-

ней недели состояние ухудшилось – нарастала слабость, появились ознобы, подъем температуры. 17.08.2021 обратился в дежурную урологию. Осмотрен, обследован. Госпитализирован в урологическое отделение Первой РКБ.

Перенесенные заболевания – ОРЗ, ОРВИ, сахарный диабет, инсульт в 2021 г.

Гепатит, туберкулез, ВИЧ, венерические заболевания, язвенную болезнь отрицает.

Аллергический анамнез – без особенностей. Травм не было.

Операции – в 2017 г. по поводу рака кишечника выведена колостома в правом фланке.

Наследственность неотягощена. Прием НС и ПВ отрицает.

Общий осмотр: состояние средней тяжести, сознание ясное. Речь медленная, кожные покровы физиологической окраски, чистые. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Перкуторный звук легочной. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца ритмичные, ясные, ЧСС 78 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, в проекции правой почки пальпируется объемное образование, до 20 см, неподвижное, болезненное. Почки не пальпируются, симптом сотрясения положительный справа. Печень не выступает из-под края реберной дуги, безболезненная. Перистальтика выслушивается, отеков нет, мочеиспускание затруднено, тонкой струей, в памперс. Колостома функционирует. Лимфатические узлы б/о, щитовидная железа б/о.

Диагноз при поступлении: абсцесс забрюшинного пространства справа, сахарный диабет, функционирующая колостома.

Диагноз клинический: N11.0. Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом.

При поступлении пациенту делали УЗИ для оценки размеров полости, наличия образований, количества полостей, однородности содержимого, а также толщины капсу-

лы и соотношения полости к полым органам и сосудам.

Результат УЗИ на 06.09.2021: правая почка (рисунок): размеры средние 12×5,6 см, положение обычное, контуры ровные, чашечно-лоханочная система не расширена, соотношение к паренхиме обычное, паренхима слегка утолщена, 1,9–2 см, без очагов деструкции, повышенной эхогенности, КМД по возрасту, отграниченных скоплений жидкости нет, однако есть «следы» жидкости в паранефральной клетчатке справа. Левая почка без особенностей.



Рис. УЗИ правой почки

Результат УЗИ № 2: правая почка: 11,3×4,3 см оттеснена вверх крупным объемным полостным образованием с неровным контуром, с неоднородным густым жидкостным содержимым, размером 15×10 см, приблизительный объем до 800 мл по типу инфицированной гематомы.

Была проведена экстренная операция (17.08.2021): вскрытие паранефрита, люмботомия справа, вскрытие, дренирование абсцесса.

Протокол операции: под ЭТН пояснично-подреберным разрезом справа послышно вскрыто брюшное пространство. В проекции почки определяется объемное образование до 20 см, напряженное, с толстой капсулой. Капсула вскрыта по задней по-

верхности – выделилось до 1 л густого гноя, который был взят на посев. Часть капсулы иссечена – направлена на гистологическое исследование. Почка деформирована, отсутствует нижний полюс, плотно запаяна в окружающих тканях. Вскрыты и разъединены перемычки в полости абсцесса, полость промыта перекисью водорода, водным раствором хлоргексидина. Выделить почку из окружающих тканей невозможно. У пациента давление на вазопрессорах. На этом операцию решено завершить. Брюшное пространство дренировано 1/2 резиновой перчатки и хлорвиниловой трубкой. После рана ушита. Спиртовая, асептическая повязка.

Спустя два дня после операции состояние стабилизировалось, нарушений сознания и витальных функций нет: АД = 180/90 мм рт. ст., Ps = 85 уд/мин, ЧДД = 16/мин, SpO₂ = 97 % на атм. возд. Перевод в урологическое отделение для дальнейшего лечения.

Исходя из данных, можно заключить, что у пациента развился абсцесс вследствие падения на спину, также у него были сопутствующие заболевания, такие как не obstructивный хронический пиелонефрит, который мог перейти в острую фазу, тем самым провоцируя нагноение почки.

Вывод: качество и характер лечения, полученные врачами, соответствуют необходимым требованиям, помогая пациенту повысить качество жизни.

Также описан второй случай брюшного абсцесса справа (лигартный) на основании данных стационарной карты больного С. Был выявлен случай брюшного абсцесса, перешедшего в лигатурный свищ, в результате чего возникли кровотечение из свища, геморрагический шок 3-й ст. и постгеморрагическая анемия. Проведен анализ истории болезни пациента С., объективных данных и данных лабораторно-инструментальных исследований.

Клинический случай 2

Пациент С., 63 года, поступил 24.06.2021. По данным истории болезни считает себя больным на протяжении долгого времени, когда впервые появились боли в поясничной области, болезненность по правому фланку, общая слабость, вялость, температура тела 38 °С. За помощью никуда не обращался. Родственниками был доставлен в приемный покой урологического отделения РКБ № 1. Госпитализирован в урологическое отделение РКБ № 1, где была проведена люмботомия, нефрэктомия, цистостомия. Пациент был переведен в ГКБ № 6 г. Ижевска по поводу коронавирусной инфекции, лечился в инфекционном отделении. В дальнейшем в связи с жалобами и отрицательными результатами на COVID-19 был вновь переведен в урологическое отделение РКБ № 1 г. Ижевска. Выписан в удовлетворительном состоянии. Находился на стационарном лечении в условиях терапевтического отделения ГКБ № 1 г. Ижевска. В связи с вновь возникшими жалобами был направлен на консультацию в дежурную урологию в РКБ № 1. Пациент был обследован в приемном покое и госпитализирован в урологическое отделение РКБ № 1.

При поступлении предъявлял жалобы на боли в поясничной области справа, общую слабость, вялость.

Перенесенные заболевания: ОРЗ, ОРВИ, ГБ, сахарный диабет, аппендицит, холецистит, парапроктит, ХОБЛ, ишиоректальный абсцесс, гастрит, бронхит, хронический панкреатит, пневмония, вызванная COVID-19, гидроторакс.

Туберкулез, ВИЧ, венерические заболевания отрицает.

Операции: аппендэктомия в 2008 г., холецистэктомия в 2019 г., вскрытие парапроктита и ишиоректального абсцесса в 2020 г.,

люмботомия, нефрэктомия, цистостомия в 2021 г.

Общий осмотр: состояние средней степени тяжести, в сознании, на заданные вопросы отвечает адекватно. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Дыхание в легких ослаблено в нижних отделах, хрипов нет, перкуторный звук коробочный, ЧДД 19 в мин. Тоны сердца аритмичные, глухие. ЧСС 68 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст. Живот не вздут, участвует в дыхании, пальпаторно мягкий, болезненный в проекции правой почки. Печень не выступает из-под края реберной дуги, безболезненная. Перистальтика выслушивается. Почки не пальпируются. Симптом сотрясения положительный с правой стороны. Отеков нет. Мочеиспускание по цистостоме.

St.localis: на передней брюшной стенке по средней линии имеется п/о рубец 40×2 см без признаков воспаления, на левой брюшной стенке имеется функционирующая колостома б/о. В правом подреберье имеется п/о рубец 20×2 см с признаками воспаления и свищевым ходом, откуда выделяется гнойное содержимое. На передней брюшной стенке по средней линии живота, над лоном имеется цистостомический дренаж, активно функционирующий. По дренажу отходит около 1200 мл мочи желтого цвета.

На основании данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных методов диагностики (анализ мочи, анализ крови), данных инструментальных методов диагностики (УЗИ) был поставлен клинический диагноз: лигатурный абсцесс справа, ХОБЛ, ГБ. Состояние после нефрэктомии справа. Хронический панкреатит. Функционирующая цистостома. Функционирующая колостома. Состояние после перенесенной коронавирусной инфекции.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Анализ крови от 28.06.2021

WBC	16,25·10 ⁹ /л
HGB	69 g/L
RBC	2,97·10 ¹² /л
HCT	21,50 %
MCV	72,40 fL
MCH	23,20 pg
MCHC	321 g/L
RDW-CV	17,30 %
RDW-SD	45,90 fL
PLT	458·10 ⁹ /L
PDW	11
PCT	0,46 %

Заключение: лейкоцитоз, анемия, тромбоцитоз.

Биохимический анализ крови от 24.06.2021

Cl	92,00 ммоль/л
Na	133 ммоль/л
Глюкоза	13,53 ммоль/л
Креатинин	102,22 мкмоль/л
Мочевина	4,88 ммоль/л
ПТИ	85 %
Протромбиновое время	16,000 с
Фибриноген	5,19 г/л

Заключение: повышено содержание натрия, хлора и глюкозы.

Бактериологическое исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные МО от 28.06.2021:

4-я степень обсемененности *Klebsiella pneumoniae*: амоксилав – уст., цефалоспорины – уст. (БЛРС), аминогликозиды – уст., пиперацillin-тазобактам – чув., карбапенемы – чув., цефтазидим-авибактам – чув.;

4-я степень *Staph. aureus* (MRSA): защищенные пенициллины – уст., цефалоспорины – уст., фторхинолоны – уст., аминоглико-

зиды – уст., макролиды – уст., тетрациклины – уст.;

4-я степень *Proteus mirabilis*: амоксилав – уст., цефалоспорины – чувст., аминогликозиды – чув., пиперацillin-тазобактам – чув., карбапенемы – чув.

МРТ-исследование органов брюшного пространства 23.06.2021: исследование проведено в аксиальной и корональной проекциях в режимах T1, T2, HASTE, TRUF1, DWI. Отмечаются выраженные артефакты от дыхательных движений, динамическая нерезкость.

Результаты исследования: правая почка удалена, в ложе правой почки прослеживается кистозное образование неправильной формы с четкими неровными контурами, размерами до 95×30×29 мм, с неоднородным жидкостным содержимым и наличием пузырьков газа. Жировая клетчатка в области ложа правой почки выражено отечна.

Левая почка расположена на уровне L1–L3, бобовидной формы, размером 57×55×123 мм. ЧЛС не расширена, не деформирована. Кортикомедулярная дифференциация сохранена. Мочеточник прослеживается сегментарно, не расширен. Паренхима толщиной 27 мм, в структуре паренхимы в заднего верхнего и нижнего сегментов почки – кисты диаметром до 6 мм в количестве 2 штук. Окружающая почку клетчатка деформирована фиброзными тяжами, отечна.

Положение обоих надпочечников не изменено. Определяется овальной формы объемное образование в структуре медиальной ножки правого надпочечника, размером до 18×10×16 мм. Структура образования неоднородная, преимущественная солидная, без ограничения диффузии.

Определяется неправильной формы объемное образование в структуре тела левого надпочечника размером до 22×15×20 мм. Структура образования неоднородная, преимущественная солидная, без ограничения диффузии.

Лимфатические узлы забрюшинного пространства увеличены. Очагов патологического МР-сигнала в режиме DWI не выявлено.

Заключение: СПО удаления правой почки. Скопление осумкованной жидкости в ложе правой почки с наличием пузырьков газа. Отек жировой клетчатки в области ложа правой почки. Кисты паренхимы левой почки (Bosniak I.). МР-признаки левостороннего пиелонефрита. Образование правого и левого надпочечника (предположительно аденома надпочечника).

Вывод: качество и характер лечения соответствуют необходимым требованиям, помогая пациенту повысить качество жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Пушкарь Д.Ю.* Урология. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа 2017; 472.
2. Учебник. Под ред. С.Х. Аль-Шукри и В.Н. Ткачука. 2012; 480.
3. *Гостищев В.К.* Общая хирургия: учебник. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 608.
4. *Петров С.В.* Общая хирургия: учебник. 4-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медия 2014; 832.

5. *Батвинков Н.И. Леонович С.И., Иоскевич Н.Н.* Клиническая хирургия: учебник. 1998.

REFERENCES

1. *Pushkar D.Yu.* Urology. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media 2017. 472 (in Russian).
2. Textbook. Edited by S.H. Al-Shukri and V.N. Tkachuk. 2012; 480 (in Russian).
3. *Gostischev V.K.* General surgery. Textbook. Moscow: GEOTAR-MED 2002; 608 (in Russian).
4. *Petrov S.V.* General surgery. Textbook-4th edition, revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media 2014; 832 (in Russian).
5. *Batvinkov N.I. Leonovich S.I., Ioskevich N.N.* Clinical surgery. 1998 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 21.04.2022

Одобрена: 12.05.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Абсцесс забрюшинного пространства как редкое заболевание. случай из практики / К.С. Шляпина, Р.А. Ахунова, С.Н. Стяжкина, А.А. Абрамович // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 131–136. DOI: 10.17816/pmj393131-136

Please cite this article in English as: Shlyapina K.S., Akhunova R.A., Styazhkina S.N., Abramovich A.A. Retroperitoneal abscess as a rare disease. Clinical case. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 131-136. DOI: 10.17816/pmj393131-136

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Научная статья

УДК 616.36-004-084616.145.74

DOI: 10.17816/pmj393137-142

МОДЕЛИРОВАНИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВАРИКОЗНО- РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА НА ЛАБОРАТОРНОМ ЖИВОТНОМ

В.Н. Бударев*, А.А. Чекушин

*Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова, Россия*

MODELING OF BLEEDING FROM VARICOSE VEIN OF ESOPHAGUS IN A LABORATORY ANIMAL

V.N. Budarev*, A.A. Chekushin

Academician I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Russian Federation

Цель. Разработать доступный, легко воспроизводимый, функциональный способ моделирования кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на базе организма лабораторного животного.

Материалы и методы. Работа основана на эксперименте, проведённом в операционной вивария Рязанского государственного медицинского университета с использованием лабораторных животных – домашних свиней породы крупная белая в количестве 12 штук.

Результаты. В 10 случаях из 12 удалось успешно сформировать в организме животного изменения, позволяющие провоцировать кровотечения из расширенных вен пищевода, повреждая их биопсийными щипцами при фиброэзофагоскопии.

© Бударев В.Н., Чекушин А.А., 2022

тел. +7 903 839 97 40

e-mail: budarev.v@yandex.ru

[Бударев В.Н. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0001-5517-0005; Чекушин А.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, ORCID: 0000-0002-5977-8023].

© Budarev V.N., Chekushin A.A., 2022

tel. +7 903 839 97 40

e-mail: budarev.v@yandex.ru

[Budarev V.N. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of General Surgery, ORCID: 0000-0001-5517-0005; Chekushin A.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery, ORCID: 0000-0002-5977-8023].

Выводы. Создание экспериментальной модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи путём дозированного пережатия печёочно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с последующим повреждением вен пищевода биопсийными щипцами при фиброэзофагоскопии технически осуществимо, надёжно, а сама модель достаточно функциональна.

Ключевые слова. Варикозно-расширенные вены пищевода, моделирование на животных.

Objective. To develop an accessible, easily reproducible, functional method for modeling bleeding from varicose veins of the esophagus based on the body of a laboratory animal.

Materials and methods. The work is based on an experiment carried out in the operating room of the vivarium of Ryazan State Medical University using laboratory animals – 12 domestic pigs of the Large White breed.

Results. In 10 cases out of 12, it was possible to successfully form changes in the animal's body, allowing to provoke bleeding from the dilated veins of the esophagus, damaging them with biopsy forceps during fibroesophagoscopy.

Conclusions. Creation of an experimental model of bleeding from varicose veins of the esophagus in the body of a domestic pig by dosed clamping of the hepato-duodenal ligament with a plastic clamp, which was followed by subsequent damage of the esophageal veins with biopsy forceps during fibroesophagoscopy, is technically feasible, reliable, and the model itself is quite functional.

Keywords. Varicose veins, esophagus, simulation on animals.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода не вызывает сомнений. На это грозное осложнение приходится до 40 % всех смертей больных циррозом печени [1, 2]. При этом универсальных, лишённых крупных недостатков методов остановки таких кровотечений в настоящее время не существует [3, 4]. Разработка новых способов лечения рассматриваемой патологии могла бы заметно упроститься, если бы в распоряжении учёных были позволяющие отрабатывать свежие решения доступные и достаточно достоверные экспериментальные модели без привлечения реальных больных [5]. Наличие таких моделей сделало бы исследования более динамичными, безопасными, менее подверженными административным ограничениям. Очевидно, такие модели могут быть созданы только с использованием лабораторных животных. Однако, ввиду сложности и многогранности изменений в организме больного, приводящих к возникновению кровотечений из вен пищевода, их моделирование на лабораторном животном представляет достаточно трудную научно-практическую задачу [6].

Цель исследования – разработать доступный, легко воспроизводимый и в высокой степени функциональный способ моделирования кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на базе организма лабораторного животного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования стали результаты экспериментальной работы в операционной вивария Рязанского государственного медицинского университета с использованием лабораторных животных – домашних свиней породы крупная белая в количестве 12 штук. Вес тел животных – 30–35 кг, все самки.

Необходимые в ходе эксперимента оперативные вмешательства выполнялись с использованием стандартного набора хирургического инструментария и аппаратуры для обеспечения анестезиологического пособия.

В качестве специального изделия, необходимого для формирования портальной гипертензии, применялся пластиковый хомут с многопозиционной защёлкой размерами 290×5 мм.

На втором этапе эксперимента (после формирования портальной гипертензии) использовались фиброгастроскоп Olympus GIF type E и биопсийные щипцы с круглыми чашечками без иглы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первая задача, которую необходимо решить в ходе создания модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода – рациональный выбор конкретного вида лабораторного животного. По нашему мнению, оно должно отвечать целому ряду требований:

1. Должна обеспечиваться сама принципиальная возможность формирования изменений, аналогичных тем, что происходят в организме человека на фоне портальной гипертензии.

2. Анатомия и физиология должны максимально напоминать человеческие.

3. Антропометрически животное должно быть сопоставимо с человеком, позволяя использовать те же инструменты, приборы и изделия, что и в реальной работе.

4. Животное должно быть доступным и относительно дешёвым.

5. Работа с животным должна быть безопасна.

Единственным вариантом, отвечающим всем этим требованиям, является домашняя свинья. Было принято решение создавать модель именно с использованием этих животных.

Работа с каждым животным происходила в два этапа. Патогенез кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода диктовал необходимость на первом этапе исследования вызвать в организме свиньи портальную гипертензию, что должно было создать субстрат для продолжения работы. На втором этапе в организме свиньи с портальной гипертензией и расширенными венами пищевода необходимо было спровоцировать начало кровотечения.

Анализируя литературные данные, мы пришли к выводу, что нам по тем или иным причинам не подходит ни один из описанных способов формирования портальной гипертензии у лабораторных животных. Это заставило нас разработать собственную методику. Она была опробована заранее.

Каждое животное подвергалось оперативному вмешательству под комбинированным наркозом (золетил внутривенно в дозе 15 мг/кг массы тела, севофлуран ингаляционно в смеси с кислородом в режиме спонтанного дыхания). Выполнялась верхнесрединная лапаротомия длиной 10–12 см, визуализировалась печёочно-двенадцатиперстная связка. Из состава последней выделялся холедох. Затем на всю толщу связки, исключая заранее выделенный холедох, накидывался пластиковый хомут, замыкался в кольцо и затягивался до появления признаков нарушения кровоснабжения печени в виде мозаичных бледных пятен на её поверхности. Лишний фрагмент хомута скусывался кусачками, лапаротомная рана ушивалась. На этом первый этап работы с животным заканчивался (рис. 1).

Проведённые нами заранее эксперименты показали, что выполненная по указанному выше алгоритму операция на 4-е сутки послеоперационного периода приводит к появлению в пищеводе свиньи нескольких венозных стволов шириной 1,5–3 мм, выбухающих в просвет на 1,5–2 мм. Если экстраполировать на рассматриваемую картину классификацию Шерцингера, можно констатировать варикозное расширение вен пищевода по стволочному типу I–II степени. Животное с такими изменениями в организме становилось пригодным для второго этапа эксперимента.

На 4-е сутки после первичной операции каждая свинья повторно бралась в операцию, погружалась в наркоз. Избранный нами дизайн исследования не требовал

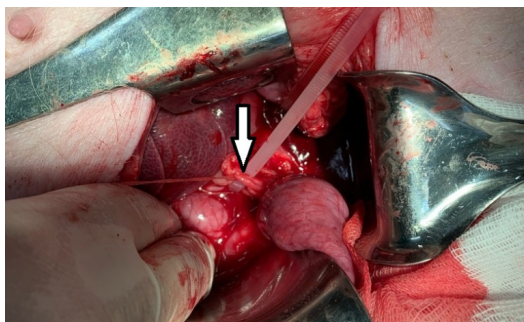


Рис. 1. Пластиковый хомут замкнут вокруг печёчно-двенадцатиперстной связки. Стрелкой обозначен лежащий вне созданной петли холедох

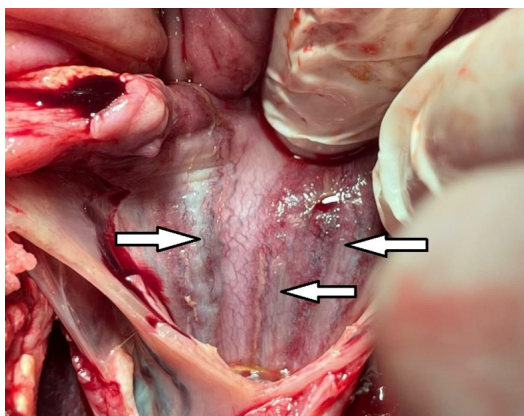


Рис. 2. Вызываемые проводимой операцией изменения в пищеводе свиньи. Стрелками обозначены расширенные венозные стволы

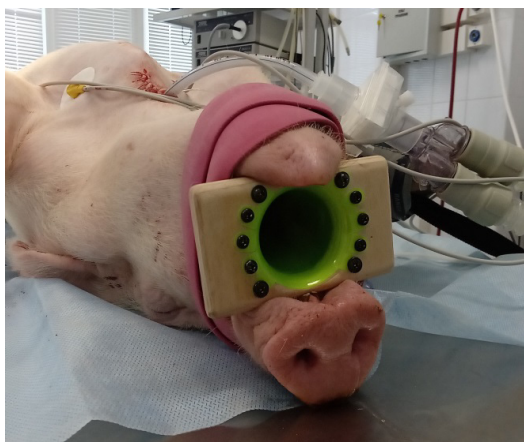


Рис. 3. Свинья с установленным загубником, подготовленная к эзофагоскопии

обязательного выполнения релапаротомии, однако она всё-таки осуществлялась. Благодаря ей появлялась возможность визуально проконтролировать изменения со стороны органов брюшной полости, вызванные первичной операцией. Также нами выполнялась гастротомия, позволяющая визуализировать зону кардиоэзофагеального перехода со стороны желудка, а в конце эксперимента ещё и нижнюю треть пищевода (рис. 2).

Ключевой составляющей второго этапа эксперимента являлась фиброэзофагоскопия. Чтобы обеспечить условия для её безопасного выполнения, нами был создан аналог применяемого при эндоскопии у людей загубника. Наше изделие учитывало анатомию челюстей и ротовой полости свиньи, включало выполненную из фанеры опорную пластину с отверстием и изготовленную из пластика коническую часть. Опорная пластина надёжно устанавливалась в расположенное позади резцов свиньи углубление, а коническая часть прижимала язык, изолировало нёбо и обеспечивало выход эндоскопа напрямую к глотке (рис. 3).

Учитывая тот факт, что нашей целью была разработка доступного и легко воспроизводимого способа моделирования кровотечений из вен пищевода, необходимо прокомментировать использование эндоскопического оборудования. Стоимость нового фиброгастроскопа вряд ли позволила бы широко применять это изделие в экспериментах на животных. Однако выходом из положения является использование списанной лечебными учреждениями аппаратуры. Характер нашего эксперимента не требует детальной визуализации и сложных перемещений эндоскопа. Именно по такому пути мы и пошли.

После установки загубника, вводился эндоскоп, выполнялась фиброэзофагоскопия (рис. 4). В 10 из 12 случаев (83,3 %) визуализировалась картина, типичная для пациента с

варикозным расширением вен пищевода I–II степени: в нижней трети пищевода определялось 2–3 расширенные вены в виде сероватых тяжей, выступающих в просвет на 1–1,5 мм. В 2 случаях (16,7 %) пищевод был интактен. Анализ этих ситуаций показал, что во время выполнения первичной операции были допущены отклонения от избранной технологии: в одном случае хомут не был затянут в достаточной степени, в другом – печёчно-двенадцатиперстная связка была взята в петлю хомута лишь частично.



Рис. 4. Проведение животному фиброэзофагоскопии

В случае, если в пищеводе животного визуализировались расширенные вены, производилось их повреждение с помощью биопсийных щипцов. Первоначально предполагалось, что плотное смыкание чашечек щипцов на вене будет достаточным для возникновения кровотечения. Однако первые же эксперименты показали, что это не так. Необходимо понимать, что у формируемой модели всё-таки есть серьёзное отличие от реальной ситуации: вены в пищеводе полнокровны, хорошо визуализируются, выступают в просвет, но не имеют дегенеративных изменений, типичных для хронического процесса. Их стенка не истончена. Поэтому алгоритм повреждения вены в эксперименте стал напоминать взятие щипковой биопсии: чашечки

щипцов не просто смыкались, но и «сдёргивались» вместе с «закушенным» фрагментом ткани. При этом возникало достаточно массивное кровотечение, являющееся полноценным субстратом для опробования в эксперименте мер по остановке кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода.

В нашем исследовании сразу после возникновения кровотечения эндоскоп извлекался и в пищевод свиньи заводился зонд-обтуратор Сенгстакена – Блэкмора. С одной стороны, это позволяло предотвратить массивную кровопотерю и быструю гибель животного. С другой – сам факт такой манипуляции показывал возможность использования на созданной модели тех же способов остановки кровотечения, что и у реального больного.

Выводы

1. Создание экспериментальной модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи путём дозированного пережатия печёчно-двенадцатиперстной связки пластиковым хомутом с последующим повреждением вен пищевода биопсийными щипцами при фиброэзофагоскопии технически осуществимо.

2. Вероятность успешного создания модели кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи в проведённом эксперименте составила 83,3 % и может быть увеличена путём тщательного соблюдения предложенной технологии.

3. Созданная модель кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода в организме домашней свиньи пригодна для осуществления на ней типовых манипуляций, используемых в клинической практике при лечении пациентов в аналогичной ситуации (фиброэзофагоскопия, компрессионный гемостаз с помощью зонда-обтуратора Сенгстакена – Блэкмора).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Стрижаков А.Н., Герадзе В.Н. Современное состояние проблемы цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2009; 2: 87–88.

2. Юпатов Г.И., Прищепенко В.А. Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени (хронического гепатита и цирроза печени) в трудных клинических ситуациях, основанный на определении ферментативных активностей сыворотки крови. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2020; 4: 566–573.

3. Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н., Каменских Е.Д. Профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени. Пермский медицинский журнал 2009; 5: 5–14.

4. Шишин К.В., Недолужко И.Ю. Эндоскопическая диагностика, лечение и профилактика кровотечений портального генеза. Эффективная фармакотерапия 2014; 43: 70–75.

5. Будко Е.В., Черникова Д.А., Ямольский Л.М. Местные гемостатические средства и пути их совершенствования. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2019; 2: 274–285.

6. Гарбузенко Д.В. Экспериментальные методы изучения портальной гипертензии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2010; 2: 4–12.

Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2009; 2: 87–88 (in Russian).

2. Jupatov G.I., Prishbepenko V.A. Algorithm for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases (chronic hepatitis and liver cirrhosis) in difficult clinical situations, based on the determination of the enzymatic activities of blood serum. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) 2020; 3: 566–573 (in Russian).

3. Zariychatskiy M.F., Mugatarov I.N., Kamenskikh E.D. Prevention of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach in patients with liver cirrhosis. Permskiy meditsinskiy zhurnal 2009; 5: 5–14 (in Russian).

4. Shishin K.V., Nedoluzhko I.Yu. Endoscopic diagnosis, treatment and prevention of portal bleeding. Effektivnaya farmakoterapiya 2014; 43: 70–75 (in Russian).

5. Budko E.V., Chernikova D.A., Jampol'skiy L.M. Local hemostatic agents and ways to improve them. Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova 2019; 2: 274–285 (in Russian).

6. Garbuzenko D.V. Experimental methods for studying portal hypertension. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2010; 2: 4–12 (in Russian).

Финансирование. Бюджет ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Strizhakov A.N., Geradze V.N. The current state of the problem of liver cirrhosis.

Поступила: 01.03.2022

Одобрена: 21.03.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Бударев, В.Н. Моделирование кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода на лабораторном животном / В.Н. Бударев, А.А. Чекушин // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 137–142. DOI: 10.17816/pmj393137-142

Please cite this article in English as: Budarev V.N., Chekushin A.A. Modeling of bleeding from varicose vein of esophagus in a laboratory animal. Perm Medical Journal, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 137–142. DOI: 10.17816/pmj393137-142

Научная статья

УДК 602.4

DOI: 10.17816/pmj393143-153

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ АКУСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОНИЧЕСКОГО УХА

С.Д. Арутюнов^{1*}, А.А. Южаков², И.И. Безукладников², Н.Б. Асташина³,

А.М. Еловигов³, А.А. Байдаров^{2,3}, П.В. Майоров²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова,

²Пермский национальный исследовательский политехнический университет,

³Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

PRECLINICAL ACOUSTIC EFFICIENCY EVALUATION OF BIONIC EAR

S.D. Arutyunov^{1*}, A.A. Yuzhakov², I.I. Bezukladnikov², N.B. Astashina³,

A.M. Elovikov³, A.A. Baydarov^{2,3}, P. V. Mayorov²

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,

²Perm National Research Polytechnic University,

³E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучение основных акустических свойств разработанного прототипа бионического уха, подтверждающих его функциональную эффективность.

© Арутюнов С.Д., Южаков А.А., Безукладников И.И., Асташина Н.Б., Еловигов А.М., Байдаров А.А., Майоров П.В., 2022

тел. +7 926 205 64 18

e-mail: sd.arutyunov@mail.ru

[Арутюнов С.Д. (*контактное лицо) – заведующий кафедрой пропедевтики стоматологических заболеваний, доктор медицинских наук, профессор; Южаков А.А. – заведующий кафедрой «Автоматика и телемеханика», доктор технических наук, профессор; Безукладников И.И. – доцент кафедры автоматизации и телемеханики, кандидат технических наук; Асташина Н.Б. – заведующая кафедрой ортопедической стоматологии, доктор медицинских наук, доцент; Еловигов А.М. – заведующий кафедрой оториноларингологии, доктор медицинских наук, доцент; Байдаров А.А. – проректор по информационным технологиям и инновационному развитию, заведующий кафедрой медицинской информатики и управлением медицинскими системами, кандидат технических наук, доцент кафедры автоматизации и телемеханики, кандидат технических наук; Майоров П.В. – аспирант кафедры автоматизации и телемеханики, кандидат технических наук].

© Arutyunov S.D., Yuzhakov A.A., Bezukladnikov I.I., Astashina N.B., Elovikov A.M., Baydarov A.A., Mayorov P. V., 2022

tel. +7 926 205 64 18

e-mail: sd.arutyunov@mail.ru

[Arutyunov S.D. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Dental Diseases; Yuzhakov A.A. – Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of Department of Automatics and Telemechanics; Bezukladnikov I.I. – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Department of Automatics and Telemechanics; Astashina N.B. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Orthopedic Dentistry; Elovikov A.M. – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology; Baydarov A.A. – Candidate of Technical Sciences, Deputy Rector for Informational Technologies and Innovative Development, Head of Department of Medical Informatics and Medical Systems Management, Associate Professor of Department of Automatics and Telemechanics; Mayorov P.V. – post-graduate student, Department of Automatics and Telemechanics].

Материалы и методы. Измерение акустических свойств бионического уха осуществляли методом Random Phase MultiSine signal на испытательном стенде, имитирующем систему «имплант – излучатель – костная ткань – внутреннее ухо». Полученная импульсная характеристика преобразовывалась в искомые амплитудно-частотные характеристики и групповой задержки. Эксперименты производились для уровня сигнала -6дВ, по 10 раз для каждого из использованных методов.

Результаты. Микротия – это врожденное недоразвитие ушной раковины или ее полное отсутствие (анотия), зачастую сопровождается снижением или полной потерей слуха. Одним из способов реабилитации пациентов данной категории является использование аппаратов, обеспечивающих костную проводимость звука (Bone Anchored Hearing Aid), которые позволяют компенсировать функциональный компонент, но не восстанавливают эстетику лица. Рассматриваются основные акустические свойства разработанного нами ранее прототипа бионического уха с целью подтверждения его функциональной эффективности для клинического применения. Проведенный анализ акустических характеристик системы в комплектации бионического уха показал достаточную равномерность амплитудно-частотных характеристик в расширенном голосовом диапазоне частот (от 100 до 10 000 Гц). В ходе экспериментальных исследований выявлено, что продолжительность эксплуатации прототипа бионического уха до полного разряда аккумулятора при мощности воспроизведения, соответствующей 25 %, составляет 10 ч 26 мин, при мощности 50 % – 10 ч 5 мин, а при мощности 75 % – 9 ч 48 мин.

Таким образом, на основании полученных в ходе испытаний акустических характеристик вибрационного излучателя определена возможность клинической апробации бионического протеза уха.

Выводы. Определены основные амплитудно-частотные характеристики вибрационного излучателя, подтверждающие успешность доклинических исследований и возможность клинической апробации бионического уха.

Ключевые слова. Бионическое ухо, амплитудно-частотные характеристики.

Objective. To study the major acoustic properties of the prototype of bionic ear developed in order to confirm its functional performance.

Materials and methods. Acoustic properties of the bionic ear were measured using Random Phase MultiSine signal in a test bench, which simulated the implant-emitter-osseous tissue-inner ear system. The resulting pulse response was converted to the target characteristics: FR and group lag. Experiments were carried out for -6dB signal level, 10 times for each of the methods used.

Results. Microtia is a congenital auricular hypoplasia or aplasia (anotia) which often involves impairment or total loss of hearing. One way to rehabilitate this type of patients is to use bone-conducting apparatuses (bone anchored hearing aids), which allow to compensate for the functional component but not to restore facial aesthetics. This paper deals with major acoustic properties of the prototype bionic ear we have previously developed, in order to confirm its functional performance for clinical use. Our analysis of acoustic characteristics of the bionic ear system showed the frequency response was uniform enough in extended voice frequency range (100 to 10000 Hz). The experimental research demonstrated that operating time of the prototype bionic ear to battery depletion is 10 h 26 min with 25 % amplification, 10 h 05 min with 50 % amplification, 9 h 48 min with 75 % amplification.

Thus, the acoustic characteristics of the vibratory emitter were determined, which confirmed that the bionic artificial ear was eligible for clinical testing.

Conclusions. Major frequency response of the vibratory emitter was measured, and confirmed that preclinical studies were successful and the bionic ear was eligible for clinical testing.

Keywords. Bionic ear, frequency response.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность микротии (включая и анотию) достигает 4,53 случая на 10 тыс. новорожденных [1]. При этом у большинства пациентов отмечается частичное или полное нарушение слуха вследствие сте-

ноза или атрезии слухового прохода [2–4]. Одним из способов восстановления слуха является хирургическое вмешательство, которое ввиду возраста пациентов или в некоторых случаях тотальной атрезии не всегда может быть показано [4–7]. К альтернативным способам реабилитации пациентов от-

носятся аппараты, обеспечивающие костную проводимость звука (Bone Anchored Hearing Aid), обладающие сопоставимыми или даже лучшими показателями восстановления слуха [8–11].

Важным аспектом комплексной реабилитации пациентов с анотией, наряду с восстановлением функции, является воссоздание эстетического компонента, напрямую связанного с качеством жизни пациентов [12–14]. Известны попытки изготовления полноценных бионических протезов уха на основе использования методов тканевой инженерии и цифровых технологий [15, 16]. Такой подход способен обеспечить наибольшую степень реабилитации пациентов, однако пока это технологически труднодостижимо и экономически малодоступно [17].

Нами ведется разработка бионического уха, позволяющего восстановить как функцию утраченного органа, так и эстетику лица [18–22] за счет объединения в единую конструкцию различных компонентов: эпитеза ушной раковины, системы магнитно-балочной фиксации силиконового эпитеза ушной раковины на остеointегрированных экстраоральных имплантатах, микрофона, блока обработки звука на базе специализированного цифрового сигнального процессора (DSP) со встроенными аналого-цифровыми и цифро-аналоговыми преобразователями, модуля радиоканала Bluetooth для беспроводного управления и приема внешних аудиосигналов и излучателя звуковых колебаний. Одной из значительных научных проблем является оценка качества передачи звука через систему «имплантат – вибрационный излучатель – костная ткань пациента». Данная система является значительно нелинейной, имеет множественные переходы между средами и различные показатели скорости звука, плотности и т.д., что приводит к возникновению резонансов и задержек на различных частотах.

Цель исследования – изучение основных акустических свойств разработанного прототипа бионического уха, подтверждающих его функциональную эффективность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Размещение электронных компонентов системы производится на этапе 3D-моделирования протеза ушной раковины, в заушной области которого формируется углубление размером 30 × 12 мм и переменной глубиной от 2 до 3 мм. Учитывая жесткие ограничения на потенциальный объем электронной части устройства, а также изогнутую форму конструкции, установка электронных компонентов осуществляется по технологии Rigid-Flex. Эта технология позволяет изготавливать одну часть печатной платы из гибкого материала (полиамидная подложка с медным напылением), а другую – из твердых диэлектриков. В качестве ядра слухового аппарата выбран серийно выпускаемый малогабаритный чип OnSemi Rhythm 3920 (OnSemi, USA), который представляет собой специализированный DSP и SoC (system-on-chip), обеспечивающий программно-аппаратную платформу разрабатываемого устройства. Эта микросхема содержит как необходимые аналоговые компоненты (специальные предусилители для выходных передатчиков колебаний, несколько входов для подключения внешних микрофонов и т.д.), так и цифровые модули (фильтрация сигнала, изменение частотной характеристики сигнала для обеспечения комфортной передачи звука, автоматический и ручной режим), регуляторы громкости / усиления, цифровые интерфейсы и т.д.).

Расширенная беспроводная функция устройства обеспечивается дополнительной высокоинтегрированной SoC RSL10 (OnSemi, USA). Этот чип также является специализированным и используется для создания бес-

проводных наушников-вкладышей с упрощенным подключением. Питание устройства осуществляется от литий-ионного аккумулятора, устанавливаемого в мочку уха с магнитным креплением. Техническое обслуживание электронных компонентов устройства во время его эксплуатации не предполагается.

Одной из задач, возникающих в процессе испытаний бионического протеза ушной раковины является оценка технических параметров виброизлучателя, выполняющего передачу акустических колебаний в костную среду (посредством отоимплантата, интегрированного с костной тканью) как в режиме *free-air* (при работе вибратора без подключенной нагрузки, когда излучение происходит с рабочей поверхности излучателя в воздух), так и в нагруженном режиме. Определение параметров излучателя в режиме *free-air* производится с использованием стандартных измерительных устройств и методов (измерительный микрофон, находящийся на расстоянии менее 5 мм от рабочей плоскости излучателя) и в рамках настоящей статьи не рассматривается. Исследование же характеристик излучателя в нагруженном состоянии определяется необходимостью поиска или создания нагрузки, эквивалентной реальной системе «имплант – излучатель – костная ткань – внутреннее ухо».

Для измерений использовалось программное обеспечение Room EQ Wizard (John Mulcahy, USA). Существует несколько методов оценки АЧХ (амплитудно-частотных характеристик (*frequency response*)) и групповой задержки (*group delay*) аудиосигнала, основанных на использовании различных возбуждающих сигналов (*exciting signals*). К таким сигналам относятся розовый шум, белый шум, «бегущий синус» (*swept sine*), MLS-сигнал и т.д. С учетом особенностей исследуемой системы (малое расстояние от микрофона до излучателя, использование только одного широкополосного аку-

стического излучателя, потенциальный диапазон резонансов) для получения импульсного отклика был использован метод RPMS (*Random Phase MultiSine signal*) с использованием распределения амплитуд, характерных для сигнала «розовый шум», а также метод с непосредственным использованием в качестве сигнала «розовый шум» и последующим усреднением. Полученная импульсная характеристика при помощи обратной свертки (*deconvolution*) преобразовывалась в искомые характеристики АЧХ и групповой задержки. Эксперименты производились для уровня сигнала -6дВ, по 10 раз для каждого из использованных методов. Из-за незначительных различий полученных результатов далее в статье приведены усредненные результаты для одного из методов (прямое использование сигнала «розовый шум»). Для детализации отклика системы для отдельных точек АЧХ использовался встроенный в ПО генератор синусоидального сигнала с амплитудой -6дВ. Запись и воспроизведение сигнала производились с частотой дискретизации 48 кГц, которая является достаточной для проведения эксперимента в выбранном частотном диапазоне.

Для объективной оценки технических параметров системы в структуре прототипа бионического уха, пригодной для ее использования в подсистеме FIR-фильтрации (эквализация групповой задержки, эквализация частотной характеристики, улучшение психоакустических параметров звукопередачи), требуется создание специализированного стенда-имитатора. В силу описанных ранее сложностей измерения параметров для варианта с нагруженным излучателем исследования амплитудно-частотных характеристик производились на специально построенном испытательном стенде (рис. 1), состоящем из бионического протеза ушной раковины с одним вибратором, микрофона, имитатора головы человека и ноутбука.

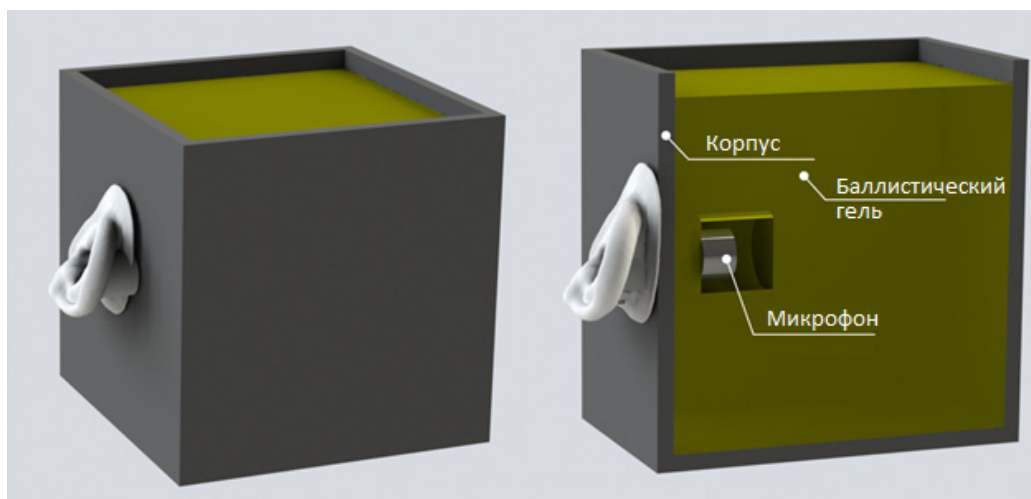


Рис. 1. Общий вид и поперечное сечение испытательного стенда

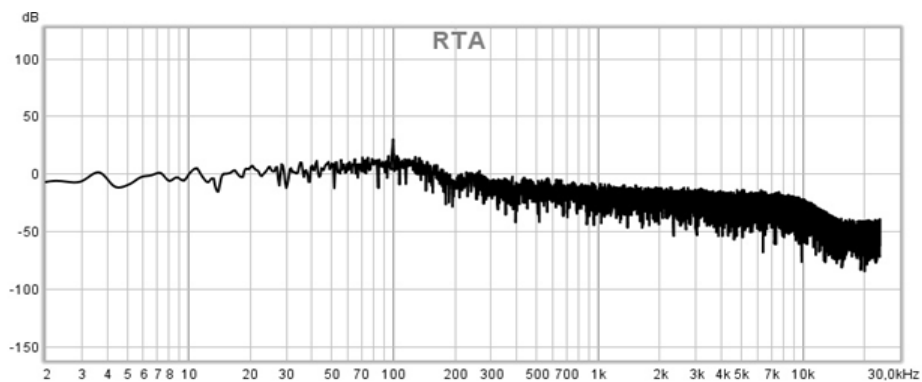
В качестве имитатора головы человека был использован полимерный резервуар кубической формы с внутренним объемом около 1500 см^3 , полученный методом FDM 3D-печати из пластика PLA, характеристики передачи звука в котором достаточно близки к таковым костной ткани человека [23, 24]. Толщина стенок резервуара – 6 мм. В одну из стенок резервуара был установлен реальный титановый отоимплантат, к разъемной части которого прикреплен испытываемый виброакустический излучатель. Измерительный микрофон установлен на расстоянии 2 см от места введения имплантата. Для эмуляции влияния на передачу звука тканей головного мозга весь внутренний объем резервуара был дополнительно заполнен баллистическим гелем на основе желатина с плотностью около $1,1 \text{ г/см}^3$. Бионический протез уха был соединен с ноутбуком при помощи беспроводной сетевой технологии Bluetooth. Микрофон подключался к ноутбуку через проводное соединение. Использование шумовиброизолированной коробки позволило пренебречь влиянием внешних акустических и вибрационных сигналов.

Определение продолжительности эксплуатации бионического протеза ушной ра-

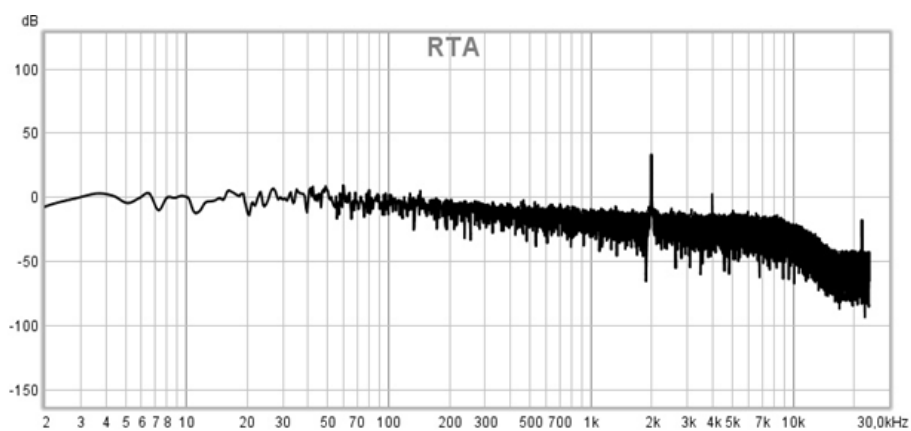
ковины изучали на основании временных характеристик. В описанную выше систему подавалась непрерывная случайная последовательность звуков с разной мощностью воспроизведения (25; 50; 75 %), при этом фиксировалось время до полного разряда аккумулятора. Описанный эксперимент проводился пять раз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

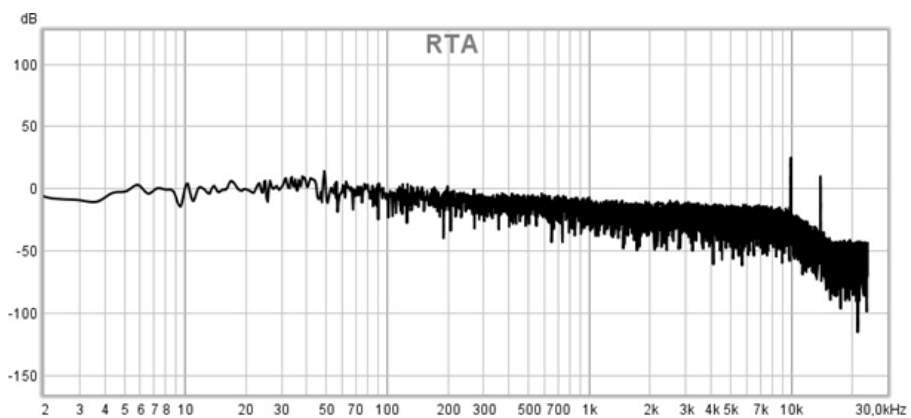
При увеличении мощности воспроизведения с 50 до 100 % при передаче сигнала «розовый шум» увеличения уровня аудиосигнала на разных частотах не происходит равномерно. На частотах 200–800 и 2500–5000 Гц наблюдается большее увеличение уровня звукового сигнала по сравнению с другими частотами. Для более точного определения рабочего диапазона частот исследуемой системы эксперименты проводились с синусоидальным сигналом разных частот. Частоты возможного звуковоспроизведения бионического протеза ушной раковины находятся в диапазоне от 100 до 10 кГц. При этом наибольшие значения уровня звукового сигнала наблюдаются при подаче синусоиды от 200 до 500 Гц, а также с частотой 3400 Гц (рис. 2).



a



б



в

Рис. 2. Амплитудно-частотная характеристика синусоидального сигнала при:
a – $F = 500$ Гц и мощности 100 %; *б* – $F = 2$ кГц и мощности 100 %;
в – $F = 10$ кГц и мощности 100 %

Также для сравнительного анализа акустических параметров разрабатываемой системы с существующими на рынке массовыми TWS-наушниками, обеспечивающими необходимый психоакустический комфорт [25], был проведен дополнительный эксперимент с использованием наушников такого типа – AirPods (3-rd Generation, MME73RU/A, Apple Inc., USA) – вместо бионического протеза ушной раковины. Частотная характеристика наушников AirPods, в отличие от бионического протеза ушной раковины, более однородна. Небольшое отклонение наблюдается только на частотах в диапазоне от 2500 до 5000 Гц.

Среднее время работы при мощности воспроизведения, соответствующей 25 %, составило 10 ч 26 мин, при мощности 50 % – 10 ч 5 мин, а при мощности 75 % – 9 ч 48 мин.

Проведенный анализ акустических характеристик разрабатываемой системы в комплектации бионического протеза ушной раковины показал достаточную равномерность АЧХ в расширенном голосовом диапазоне частот (100–10 000 Гц), что соответствует показателям аналогичных, но более громоздких слуховых аппаратов, находящихся вне эпитезов ушной раковины. Тем не менее, несмотря на общую равномерность характеристики, в диапазоне от 200 до 500 Гц а также 3000–3500 Гц наблюдаются заметные резонансы, которые могут ухудшать психоакустический комфорт при использовании системы. Предлагаемым методом борьбы с выявленными резонансами является использование КИХ-фильтров (фильтров с конечной импульсной характеристикой, Finite Impulse Response – FIR), функционирующих с использованием модифицированного соответствующим образом импульсного отклика (Impulse response). Использование таких фильтров позволяет обеспечить одновременное выравнивание

как АЧХ, так и параметров групповой задержки акустического сигнала.

Однако выбор слишком длинной FIR-последовательности будет приводить к соответствующему росту задержки преобразования. В общем случае задержка при использовании FIR-фильтров составляет $(N - 1) / (2 \cdot F_s)$, где F_s частота дискретизации. Так, для линейно-фазового FIR-фильтра на 21 точку (21 tap) и частоты дискретизации в 1 кГц задержка будет составлять порядка 10 мс. При выборе оптимальной длины последовательности в случае рассматриваемой системы необходимо учитывать психологическую комфортность прослушивания, значительно ухудшающуюся при задержках более 50 мс. В случае необходимости использования фильтров, приводящих к более серьезным задержкам, на взгляд авторов, оптимальным является незначительное ухудшение АЧХ системы, что оказывает значительно меньший эффект на восприятие пользователя.

Различия в частотной характеристике наушников и бионического протеза обусловлены разными типами устройств для преобразования электрических сигналов – в случае Apple AirPods это обычный динамик, а в случае бионического протеза ушной раковины – специализированный костный вибратор. Тем не менее необходимо заметить, что в настоящее время представленный испытательный стенд может оказывать заметное влияние на результаты измерений для рассматриваемой системы. Так, измеренные резонансы, особенно в частотном диапазоне 2500–5000 Гц, с большой долей вероятности могут быть вызваны отражением сигнала от полимерных стенок емкости, заполненной баллистическим гелем. Негативное влияние на результат измерений также оказывает правильная кубическая форма резервуара. По этой причине несмотря на то что данный стенд достаточен для проведения измерений в первом при-

ближении, в ходе дальнейших работ будут проведены повторные измерения с использованием стенда, более приближенного к реальности (в том числе использование нативного черепа человека).

Отдельной задачей также является оценка иных параметров, оказывающих влияние на субъективное восприятие акустического сигнала (в частности коэффициента гармонических искажений (THD)), вопросов, связанных с обеспечением стереозвучания при одновременном использовании двух бионических эпитезов, а также изучение вопросов, связанных с психоакустическим восприятием, в случае, когда у пациента сохранен слух на втором ухе. Также, поскольку разрабатываемая система является автономной и требует интеграции источника питания, был проведен анализ достаточности заряда аккумулятора для успешной работы устройства. В представленном прототипе питание осуществляется от литий-ионного аккумулятора, который в дальнейшем планируется модернизировать путем добавления возможности беспроводной индуктивной зарядки с помощью специализированного чипа HPM10 (OnSemi, USA).

Определенное в ходе испытаний эксплуатационное время работы прототипа бионического уха является достаточным для ведения повседневного активного образа жизни. В настоящее время проводится серия доклинических испытаний, в ходе которых конструкция бионического протеза уха и/или его характеристики могут быть несколько модифицированы.

ВЫВОДЫ

Определены основные амплитудно-частотные характеристики вибрационного излучателя, подтверждающие успешность доклинических исследований и возможность клинической апробации бионического протеза уха.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Luquetti D.V., Leoncini E., Mastroiacovo P.* Microtia-anotia: a global review of prevalence rates. *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2011; 9: 813–822.
2. *Kösling S., Omenzetter M., Bartel-Friedrich S.* Congenital malformations of the external and middle ear. *Eur. J. Radiol.* 2009; 2: 269–279.
3. *Park E., Lee G., Jung H.H., Im G.J.* Analysis of Inner Ear Anomalies in Unilateral Congenital Aural Atresia Combined With Microtia. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2019; 2: 176–180.
4. *Zhang T.Y., Bulstrode N., Chang K.W., Cho Y.S., Frenzel H., Jiang D., Kesser B.W., Siegert R., Triglia J.M.* International Consensus Recommendations on Microtia, Aural Atresia and Functional Ear Reconstruction. *J. Int. Adv. Otol.* 2019; 2: 204–208.
5. *Bhavana K.* Our Experience of Treating Wide Spectrum of External Ear Canal Atresia of Different Etiologies in Pediatric Patients. *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 3: 363–369.
6. *Chang S., Zhang Q.* International Consensus Recommendations on Microtia, Aural Atresia and Functional Ear Reconstruction. *J. Int. Adv. Otol.* 2019; 3: 472–473.
7. *Colletti V., Miorelli V., Orsi A., Sacchetto L., Carner M.* Deafness and the bionic ear. *Artif. Cells. Blood. Substit. Immobil. Biotechnol.* 2003; 2: 139–143.
8. *Al-Qabtni K., Aleisa M., Albader A., Brousseau V. J., Lessard M., Schloss M., Islam T.* External auditory canal atresia: Surgical correction compared with bone anchored hearing device. *J. Taibah Univ. Medical Sci.* 2014; 4: 307–310.
9. *Casanova M.J., Ferraz S.M., Coutinho M.B., Magalhães A., e Sousa C.A.* Hearing rehabilitation with osseointegrated hearing implant in bilateral congenital external auditory canal atresia. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2021; 5: 288–294.

10. *Lippmann E., Pritchett C., Ittner C., Hoff S.R.* Transcutaneous Osseointegrated Implants for Pediatric Patients With Aural Atresia. *JAMA Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2018; 8: 704–709.
11. *Rubl D.S., Kesser B.W.* Atresiaplasty in Congenital Aural Atresia: What the Facial Plastic Surgeon Needs to Know. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2018; 1: 87–96.
12. *Johns A.L., Lucasb R.E., Im D.D., Lewin S.L.* Pre and post-operative psychological functioning in younger and older children with microtia. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2015; 4: 492–497.
13. *Arutyunov S., Polyakov D., Muslov S., Kharazyan A., Stepanov A., Astashina N.* Study of the Quality of Life of Patients Using the QL PAER Specific Questionnaire After Prosthetic Auricular Reconstruction. *Clinical Dentistry (Russia)* 2021; 1: 160–164.
14. *Arutyunov A.S., Kitsul I.S., Arutyunov S.D., Makarevich A.A.* The methodological basis of studying quality of life of patients with maxillofacial defects. *Russian Journal of Dentistry* 2009; 3: 51–54.
15. *Jung Y.H., Park B., Kim J.U., Kim T.I.* Bioinspired Electronics for Artificial Sensory Systems. *Adv. Mater.* 2019; 34: e1803637.
16. *Mannoor M.S., Jiang Z., James T., Kong Y.L., Malatesta K.A., Soboyejo W.O., Verma N., Gracias D.H., McAlpine M.C.* 3D printed bionic ears. *Nano Lett.* 2013; 6: 2634–2639.
17. *Zaszczyńska A., Moczulska-Heljak M., Gradys A., Sajkiewicz P.* Advances in 3D Printing for Tissue Engineering. *Materials* 2021; 14: 3149.
18. *Арутюнов С.Д., Степанов А.Г., Арутюнов А.С., Асташина Н.Б., Южаков А.А., Еловигов А.М.* Бионический протез уха. Патент РФ на изобретение, № 2729723. М. 2020.
19. *Arutyunov S.D., Astashina N.B., Bajdarov A.A., Gurko V.A., Mayorov P.V., Freyman V.I., Yuzbakov A.A.* Development and research of a wireless control system for device “Bionic ear”. *Radio Electronics, Computer Science, Control.* 2020; 3: 194–207.
20. *Muslov S.A., Polyakov D.I., Lotkov A.I., Stepanov A.G., Arutyunov S.D.* Measurement and Calculation of Mechanical Properties of Silicone Rubber. *Russ. Phys. J.* 2021; 9: 1525–1529.
21. *Polyakov D.I., Tsarev V.N., Ippolitov E.V., Muslov S.A., Kharakh Y.N., Arutyunov S.D.* Clinical and microbiological aspects of the auricle prosthetic reconstruction. *Parodontologiya* 2021; 4: 327–333.
22. *Unkovsky A.S., Deev M.S., Arutyunov S.D., Lebedenko I.Yu.* CAD/CAM technology in the dental ectoprosthetics. *Russian Journal of Dentistry* 2012; 6: 45–48.
23. *Tarrazó-Serrano D., Castiñeira-Ibáñez S., Sánchez-Aparisi E., Uris A., Rubio C.* MRI Compatible Planar Material Acoustic Lenses. *Appl. Sci.* 2018; 8: 2634.
24. *Pichardo S., Sin V.W., Hynnen K.* Multi-frequency characterization of the speed of sound and attenuation coefficient for longitudinal transmission of freshly excised human skulls. *Phys. Med. Biol.* 2011; 1: 219–250.
25. *Gilmore J.N.* Design for everyone: Apple AirPods and the mediation of accessibility. *Crit. Stud. Media Commun.* 2019; 5: 482–494.

REFERENCES

1. *Luquetti D.V., Leoncini E., Mastroiacovo P.* Microtia-anotia: a global review of prevalence rates. *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2011; 9: 813–822.
2. *Kösling S., Omenzetter M., Bartel-Friedrich S.* Congenital malformations of the external and middle ear. *Eur. J. Radiol.* 2009; 2: 269–279.
3. *Park E., Lee G., Jung H.H., Im G.J.* Analysis of Inner Ear Anomalies in Unilateral Congenital Aural Atresia Combined With Microtia. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2019; 2: 176–180.

4. Zhang T.Y., Bulstrode N., Chang K.W., Cho Y.S., Frenzel H., Jiang D., Kesser B.W., Siegert R., Triglia J.M. International Consensus Recommendations on Microtia, Aural Atresia and Functional Ear Reconstruction. *J. Int. Adv. Otol.* 2019; 2: 204–208.
5. Bhavana K. Our Experience of Treating Wide Spectrum of External Ear Canal Atresia of Different Etiologies in Pediatric Patients. *Indian. J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 3: 363–369.
6. Chang S., Zhang Q. International Consensus Recommendations on Microtia, Aural Atresia and Functional Ear Reconstruction. *J. Int. Adv. Otol.* 2019; 3: 472–473.
7. Colletti V., Miorelli V., Orsi A., Sacchetto L., Carner M. Deafness and the bionic ear. *Artif. Cells. Blood. Substit. Immobil. Biotechnol.* 2003; 2: 139–143.
8. Al-Qahtani K., Aleisa M., Albader A., Brousseau V. J., Lessard M., Schloss M., Islam T. External auditory canal atresia: Surgical correction compared with bone anchored hearing device. *J. Taibah Univ. Medical Sci.* 2014; 4: 307–310.
9. Casanova M.J., Ferraz S.M., Coutinho M.B., Magalhães A., e Sousa C.A. Hearing rehabilitation with osseointegrated hearing implant in bilateral congenital external auditory canal atresia. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2021; 5: 288–294.
10. Lippmann E., Pritchett C., Ittner C., Hoff S.R. Transcutaneous Osseointegrated Implants for Pediatric Patients With Aural Atresia. *JAMA Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2018; 8: 704–709.
11. Ruhl D.S., Kesser B.W. Atresiaplasty in Congenital Aural Atresia: What the Facial Plastic Surgeon Needs to Know. *Facial Plast. Surg. Clin. North Am.* 2018; 1: 87–96.
12. Johns A.L., Lucas R.E., Im D.D., Lewin S.L. Pre and post-operative psychological functioning in younger and older children with microtia. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2015; 4: 492–497.
13. Arutyunov S., Polyakov D.; Muslov S., Kharazyan A., Stepanov A., Astashina N. Study of the Quality of Life of Patients Using the QL PAER Specific Questionnaire After Prosthetic Auricular Reconstruction. *Clinical Dentistry (Russia)* 2021; 1: 160–164.
14. Arutyunov A.S., Kitsul I.S., Arutyunov S.D., Makarevich A.A. The methodological basis of studying quality of life of patients with maxillofacial defects. *Russian Journal of Dentistry* 2009; 3: 51–54.
15. Jung Y.H., Park B., Kim J.U., Kim T.I. Bioinspired Electronics for Artificial Sensory Systems. *Adv. Mater.* 2019; 34: e1803637.
16. Mannoor M.S., Jiang Z., James T., Kong Y.L., Malatesta K.A., Soboyejo W.O., Verma N., Gracias D.H., McAlpine M.C. 3D printed bionic ears. *Nano Lett.* 2013; 6: 2634–2639.
17. Zaszczynska A., Moczulska-Heljak M., Gradys A., Sajkiewicz P. Advances in 3D Printing for Tissue Engineering. *Materials* 2021; 14: 3149.
18. Arutyunov S.D., Stepanov A.G., Arutyunov A.S., Astashina N.B., Yuzbakov A.A., Elovikov A.M. Bionicheskiy protez ukha. Patent RF na izobretenie № 2729723. Moscow 2020.
19. Arutyunov S.D., Astashina N.B., Bajdarov A.A., Gurko V.A., Mayorov P.V., Freyman V.I., Yuzbakov A.A. Development and research of a wireless control system for device “Bionic ear”. *Radio Electronics, Computer Science, Control.* 2020; 3: 194–207.
20. Muslov S.A., Polyakov D.I., Lotkov A.I., Stepanov A.G., Arutyunov S.D. Measurement and Calculation of Mechanical Properties of Silicone Rubber. *Russ. Phys. J.* 2021; 9: 1525–1529.
21. Polyakov D.I., Tsarev V.N., Ippolitov E.V., Muslov S.A., Kharakh Y.N., Arutyunov S.D. Clinical and microbiological aspects of the auricle prosthetic reconstruction. *Parodontologiya* 2021; 4: 327–333.
22. Unkovsky A.S., Deev M.S., Arutyunov S.D., Lebedenko I.Yu. CAD/CAM technology in the dental ectoprosthetics. *Russian Journal of Dentistry* 2012; 6: 45–48.

23. *Tarrazó-Serrano D., Castiñeira-Ibáñez S., Sánchez-Aparisi E., Uris A., Rubio C.* MRI Compatible Planar Material Acoustic Lenses. *Appl. Sci.* 2018; 8: 2634.

24. *Pichardo S., Sin V.W., Hynynen K.* Multi-frequency characterization of the speed of sound and attenuation coefficient for longitudinal transmission of freshly excised human skulls. *Phys. Med. Biol.* 2011; 1: 219–250.

25. *Gilmore J.N.* Design for everyone: Apple AirPods and the mediation of accessibility. *Crit. Stud. Media Commun.* 2019; 5: 482–494.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Правительства Пермского края в рамках научного проекта «Разработка бионического протеза уха на основе интеллектуальных и медицинских 3D-технологий».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.06.2022

Одобрена: 14.06.2022

Принята к публикации: 16.05.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Доклиническое изучение акустической эффективности бионического уха / С.Д. Арутюнов, А.А. Южаков, И.И. Безукладников, Н.Б. Асташина, А.М. Еловиков, А.А. Байдаров, П.В. Майоров // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 3. – С. 143–153. DOI: 10.17816/pmj393143-153

Please cite this article in English as: Arutyunov S.D., Yuzhakov A.A., Bezukladnikov I.I., Astashina N.B., Elovikov A.M., Baydarov A.A., Mayorov P.V. Preclinical acoustic efficiency evaluation of bionic ear. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 3, pp. 143-153. DOI: 10.17816/pmj393143-153

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2022. Т. XXXIX. № 3

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 22.06.2022. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 16,0. Тираж 499 экз. Заказ № 111/2022
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.