



**ПЕРМСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**4' 2022
ТОМ 39**

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

Пермский медицинский журнал

ISSN 0136-1449

ТОМ 39

4'2022

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 базы 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. Горювиц, профессор (Пермь)

Д. А. Гранов, член-корреспондент РАН

(Санкт-Петербург)

Ф. Д'Айелло, профессор (Неаполь, Италия)

С. А. Дворянский, профессор (Киров)

К. Жигалов, д-р медицины (Эссен, Германия)

С. Е. Жолудев, профессор (Екатеринбург)

Н. В. Зайцева, академик РАМН (Пермь)

М. Ф. Заривчацкий, профессор (Пермь)

Ф. Ионна, профессор (Неаполь, Италия)

Ю.В. Каракулова, профессор (Пермь)

С.М. Карпов, профессор (Ставрополь)

Ж.Д. Кобалава, профессор (Москва)

Н.А. Козиолова, профессор (Пермь)

В. К. Леонтьев, академик РАМН (Москва)

С.А. Лихачев, профессор (Минск, республика Беларусь)

Н.Н. Малютина, профессор (Пермь)

Ю. Л. Мизерницкий, профессор (Москва)

В.Ю. Мишланов, член-корреспондент РАН (Пермь)

А.А. Олина, доктор медицинских наук

(Санкт-Петербург)

Н. А. Пулина, профессор (Пермь)

В.Е. Радзинский, член-корреспондент РАН (Москва)

Е.Н. Смирнова, профессор (Пермь)

Д.Ю. Соснин, профессор (Пермь)

Л.М. Фатхудинова, 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

4'2022

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. Chereshev, 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, И.Д. Кузнецов*
АНАЛИЗ РЕЦИДИВОВ АКНЕ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ
ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ РЕТИНОИДАМИ
- Ф.К. Тетелютина, Л.М. Широбокова, И.В. Кондрохина,
Е.Г. Бутолин, М.Н. Короткова, Д.А. Малмыгин,
П.М. Петрунин, Р.Р. Валиев*
ПОКАЗАТЕЛИ БИОПОЛИМЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ У ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
- А.А. Малкова, А.Д. Пустовалова, Е.А. Борисова*
ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ
- И.А. Булатова, А.А. Соболев, И.Л. Гуляева*
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПЕЧЕНОЧНЫХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОК С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ
- Е.А. Росюк, А.В. Городничева, И.Л. Меньшикова,
Ю.А. Казанцев, А.Г. Шibaева*
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.П. Щёктова
ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.П. Рудакова, О.В. Гашкова*
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-(ДИЭТИЛАМИНО)-N-(О-ТОЛУИЛ) АЦЕТАМИДА, ПРОЯВИВШЕГО АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ
- Н.А. Пулина, А.И. Краснова, А.С. Кузнецов, Е.А. Наугольных*
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ 4-АРИЛ-2-БЕНЗОИЛМЕТИЛЕН-ГИДРАЗОНО-4-ОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

- А.В. Касатов, В.Н. Минасян, В.Б. Арутюнян, А.С. Вронский*
СЛОЖНЫЙ РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС В КАРДИОХИРУРГИИ. ТАКТИКА РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ

ORIGINAL STUDIES

- 5 *V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik, I.D. Kuznetsov*
ANALYSIS OF ACNE RELAPSES IN WOMEN AFTER SYSTEMIC RETINOID THERAPY
- 11 *F.K. Tetelyutina, L.M. Shirobokova, I.V. Kondrokhina, E.G. Butolin, M.N. Korotkova, D.A. Malmygin, P.M. Petrunin, R.R. Valiev*
INDICATORS OF CONNECTIVE TISSUE BIOPOLYMERS IN HEALTHY PREGNANT WOMEN
- 19 *A.A. Malkova, A.D. Pustovalova, E.A. Borisova*
ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPOTENSION
- 26 *I.A. Bulatova, A.A. Sobol, I.L. Gulyaeva*
CHARACTERISTICS OF LIPID SPECTRUM AND FUNCTIONAL LIVER TESTS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC LIVER STEATOSIS DEPENDING ON DEGREE OF OBESITY DURING MENOPAUSE
- 33 *E.A. Rosyuk, A.V. Gorodnicheva, I.L. Mensbikova, Yu.A. Kazantsev, A.G. Shibaeva*
GENETIC CAUSES OF EARLY MISCARRIAGE IN PATIENTS AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

LITERATURE REVIEW

- 41 *A.P. Shchyokotova*
LIVER CIRRHOSIS

CLINICAL STUDIES

- 58 *I.P. Rudakova, O.V. Gashkova*
ASSESSMENT OF IMPACT OF A NEW DERIVATIVE 2-(DIETHYLAMINO)-N-(O-TOLUYL) ACETAMIDE, MANIFESTING ANTIARRHYTHMIC EFFECT IN HEART RHYTHM DISORDERS OF PERIPHERAL ORIGIN, ON CARDIOVASCULAR SYSTEM
- 65 *N.A. Pulina, A.I. Krasnova, A.S. Kuznetsov, E.A. Naugolnykh*
SYNTHESIS AND STUDY OF PSYCHOTROPIC ACTIVITY SPECTRUM OF 4-ARYL-2-BENZOYL METHYLENE-HYDRAZONO-4-OXOBUTANOIC ACIDS

METHODS OF DIAGNOSTICS AND TECHNOLOGIES

- 71 *A.V. Kasatov, V.N. Minasyan, V.B. Arutyunyan, A.S. Vronsky*
COMPLEX WOUND PROCESS IN CARDIAC SURGERY. TACTICS OF ANTERIOR CHEST WALL RECONSTRUCTION

Я.Ю. Иллек, И.Г. Суетина, Н.В. Хлебникова,
Е.В. Суслова, А.В. Галанина
ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ
С ОЗОНОТЕРАПИЕЙ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
И СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ
С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ
И СОПУТСТВУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ
Н.И. Храмова, С.А. Плаксин,
А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ
ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С КОНТУРНЫМИ
ДЕФОРМАЦИЯМИ, ДЕФЕКТАМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Т.В. Никешина, А.А. Киселева, Р.С. Аракельян,
Е.И. Окунская, Л.А. Сивцова, А.Р. Курбагалиева,
О.А. Аракелянц, Ш.К. Абылкайров, А.Б. Раимова,
Г.А. Саулебаева, А.А. Боцарникова
АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ
ПО ДИРОФИЛЯРИОЗУ ЧЕЛОВЕКА В АСТРАХАНСКОЙ
ОБЛАСТИ
Т.В. Никешина, Р.С. Аракельян, Г.Л. Шендо,
А.И. Болдырева, Н.З. Салихов, Е.Р. Хабирова,
А.М. Болурова, Б.Н.Харкибенов, А.Х. Давлетказиева,
М.С. Кулжанова
КОНТАМИНАЦИЯ ПОЧВЫ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ
ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ГЕЛЬМИНТО-ПРОТОЗОЙНЫХ
ИНВАЗИЙ ЗА 2016–2020 ГГ.

Н.В. Панасюк, Н.Л. Пичурина, Е.Ю. Люкишина,
В.В. Баташев, В.В. Балахнова, А.А. Алиева,
В.В. Сидельников, А.К. Носков, О.П. Добровольский,
И.В. Орехов, А.В. Забашта, М.В. Забашта, Ф.В. Логвин,
Н.В. Половинка, В.В. Сидельников, А.В. Полонский,
А.Ю. Гончаров, Е.В. Ковалев, Г.В. Карпущенко,
Н.Г. Тютюнькова, В.В. Стахеев
ЭПИЗОТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ,
СОПУТСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ИНФРАСТРУКТУРЫ
АЭРОПОРТА ПЛАТОВ (РОСТОВ-НА-ДОНУ)
М.Г. Меньшикова, А.В. Бикмиева, В.И. Сергеевнин,
М.Ю. Девятков, К.А. Субботина, С.О. Голоднова,
Е.В. Гореликова, Т.М. Жданова
ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО ДИСЦИПЛИНЕ
«ЭПИДЕМИОЛОГИЯ»

Л.В. Лялина, Д.В. Холопов, В.В. Хижа,
Е.В. Касаткин, Э.Э. Топузов
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ
ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

С.Н. Стяжкина, Б.Б. Капустин, А.Я. Мальчиков,
А.А. Валинуров, Д.И. Габдрахманов, Е.А. Борисова,
А.С. Гричик
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО
ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА, ВЫЗВАННОГО
ПАТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

85 Ya.Yu. Illek, I.G. Suetina, N.V. Khebnikova,
E.V. Suslova, A.V. Galanina
EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT ASSOCIATED
WITH OZONE THERAPY ON CLINICAL INDICATORS AND
IMMUNITY STATUS IN CHILDREN WITH ATOPIC
DERMATITIS AND CONCOMITANT ALLERGIC
RHINITIS
97 N.I. Kbramtsova, S.A. Plaksin,
A.Yu. Sotskov, D.N. Ponomarev
AUTOLOGOUS FAT GRAFTING IN PATIENTS
WITH VOLUME RESTORATION, SOFT TISSUES AND
SKIN DEFECTS CORRECTION

PREVENTIVE AND SOCIAL MEDICINE

108 T.V. Nikesbina, A.A. Kiseleva, R.S. Arakelyan,
E.I. Okunskaya, L.A. Sivtsova, A.R. Kurbangaliev,
O.A. Arakelyants, Sh.K. Abylkairov, A.B. Raimova,
G.A. Saulebaeva, A.A. Bocharnikova
ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL SITUATION
FOR HUMAN DIROFILARIASIS IN ASTRAKHAN
REGION
117 T.V. Nikesbina, R.S. Arakelyan, G.L. Shendo, A.I. Boldyreva,
N.Z. Salikhov, E.R. Khabirova, A.M. Bolurova,
B.N. Kbar kibenov, A.Kh. Davletkazieva, M.S. Kulzbanova
CONTAMINATION OF SOIL WITH PATHOGENS
OF HELMINTH-PROTOZOALINVASIONS IN ASTRAKHAN
REGION FOR 2016–2020

125 N.V. Panasyuk, N.L. Pichurina, E.Yu. Lyuksbina,
V.V. Batashev, V.V. Balakhnova, A.A. Alieva,
V.V. Sidelnikov, A.K. Noskov, O.P. Dobrovolsky,
I.V. Orekhov, A.V. Zabashta, M.V. Zabashta, F.V. Logvin,
N.V. Polovinka, V.V. Sidelnikov, A.V. Polonsky,
A.Yu. Goncharov, E.V. Kovalev, G.V. Karpushchenko,
N.G. Tyutyunkova, V.V. Stakbeev
EPIZOOTIC AND EPIDEMIOLOGICAL RISKS ASSOCIATED
WITH DEVELOPMENT OF PLATOV AIRPORT
INFRASTRUCTURE (ROSTOV-ON-DON)

136 M.G. Mensbikova, A.V. Bikmieva, V.I. Sergevnin,
M.Yu. Devyatkov, K.A. Subbotina, S.O. Golodnova,
E.V. Gorelikova, T.M. Zhdanova
PROVISION OF PRACTICAL DIRECTION
OF EDUCATIONAL PROCESS ON THE DISCIPLINE
«EPIDEMIOLOGY»

144 L.V. Lyalina, D.V. Kholopov, V.V. Khizba,
E.V. Kasatkin, E.E. Topuzov
GENDER FEATURES OF MALIGNANT NEOPLASMS
ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS
IN ST. PETERSBURG

CLINICAL CASE

155 S.N. Styazbkina, B.B. Kapustin, A.Ya. Malchikov,
A.A. Valinurov, D.I. Gabdrakhmanov, E.A. Borisova,
A.S. Grichik
CLINICAL CASE OF SEVERE PSEUDOMEMBRANOUS
COLITIS CAUSED BY PATHOGENIC INFECTION
CLOSTRIDIUM DIFFICILE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.53–002.25

DOI: 10.17816/pmj3945-10

АНАЛИЗ РЕЦИДИВОВ АКНЕ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ РЕТИНОИДАМИ

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, И.Д. Кузнецов*

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

ANALYSIS OF ACNE RELAPSES IN WOMEN AFTER SYSTEMIC RETINOID THERAPY

V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik, I.D. Kuznetsov*

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

Цель. Проанализировать условия и факторы, способствующие развитию рецидива акне после терапии системными ретиноидами. Акне – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся формированием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, узлов на участках кожи, богатых сальными железами, существенно нарушающий качество жизни пациентов. Наиболее эффективными препаратами для его лечения являются системные ретиноиды. Они позволяют достичь полного очищения кожи, но даже после их применения возможны рецидивы заболевания.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 65 женщин через год после окончания лечения акне системными ретиноидами, которые были поделены на две группы: I группу сформировали 30 женщин с развитием рецидивов акне; во II группу вошли 35 женщин без рецидивов акне. Критериями исключения явились: тяжелая эндокринная патология, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, болезни печени, беременность и лактация, алкоголизм, курение. Исследование состояло из общеклинических методик и стандартных лабораторных методов, включая биохимический анализ крови с определением показателей липидного и углеводного обмена, уровня гормонов гипофиза и половых гормонов. Для учета и анализа результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. В половине случаев рецидивы акне наблюдались после перенесенной новой коронавирусной инфекции; гораздо реже, в равных долях они развивались после стресса и сбоя менструального цикла, были

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., 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; Кузнецов И.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии].

© Elkin V.D., Kobernik M.Yu., 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 Dermatovenerology; Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology; Kuznetsov I.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatovenerology].

пациентки, у которых не удалось выявить факторы, предшествующие рецидиву акне. Средний возраст пациенток с развитием рецидивов акне после лечения системными ретиноидами составил $24,6 \pm 2,4$ г; пациенток без рецидивов акне после соответствующей терапии – $17,3 \pm 1,8$ г. ($p = 0,028$). Отягощенная наследственность по акне, сочетание акне с себорейным дерматитом и / или нарушением менструальной функции по типу аритмии месячных достоверно чаще определялись у пациенток с рецидивами акне после терапии системными ретиноидами. В этой же группе значительно больше наблюдались нарушения липидного обмена и гормональные изменения в виде повышения уровня прогестерона и андрогенов.

Выводы. Акне даже после терапии системными ретиноидами может иметь рецидивирующее течение. Основным внешним фактором, предшествующим рецидиву, является новая коронавирусная инфекция. Рецидивы после лечения акне системными ретиноидами развиваются на фоне отягощенной наследственности по акне, изменений липидного обмена, стойкого дисбаланса половых гормонов, а также при сочетании акне с себорейным дерматитом. Для пубертатного акне без выраженных метаболических и эндокринных изменений рецидивы после терапии системными ретиноидами не характерны.

Ключевые слова. Акне, системные ретиноиды, рецидивы, нарушения липидного обмена, гормональные изменения.

Objective. To analyze the conditions and factors contributing to the development of acne recurrence after therapy with systemic retinoids. Acne is a chronic inflammatory dermatosis characterized by the formation of open and closed comedones, papules, pustules, nodes on skin areas rich in sebaceous glands, significantly disrupting the quality of life of patients. The most effective drugs for its treatment are systemic retinoids. They allow one to achieve complete cleansing of the skin, but even after their use relapses of the disease are possible.

Materials and methods. The study involved 65 women 1 year after the end of acne treatment with systemic retinoids, who were divided into two groups: group I was formed by 30 women with the development of acne relapses; group II included 35 women without acne relapses. The exclusion criteria were the following: severe endocrine pathology, the presence of cardiovascular diseases, liver disease, pregnancy and lactation, alcoholism, smoking. The study consisted of general clinical techniques and standard laboratory methods, including biochemical blood analysis with the determination of lipid and carbohydrate metabolism, the level of pituitary hormones and sex hormones. Methods of parametric and nonparametric statistics were used to account for and analyze the results.

Results. In half of the cases, acne relapses were observed after a new coronavirus infection; much less often, in equal proportions, they developed after stress and menstrual cycle failure, there were patients who could not identify the factors preceding the recurrence of acne. The average age of patients with acne relapses after treatment with systemic retinoids was 24.6 ± 2.4 years, patients without acne relapses after appropriate therapy – 17.3 ± 1.8 years ($p = 0.028$). Burdened heredity for acne, combination of acne with seborrheic dermatitis and/or menstrual dysfunction by the type of menstrual arrhythmia were significantly more often determined in patients with acne relapses after therapy with systemic retinoids. In the same group, lipid metabolism disorders and hormonal changes in the form of increased levels of progesterone and androgens were observed significantly more often.

Conclusions. Acne, even after the therapy with systemic retinoids, can have a recurrent course. The main external factor, preceding relapse is a new coronavirus infection. Relapses after acne treatment with systemic retinoids are developed against the background of burdened heredity for acne, changes in lipid metabolism, persistent imbalance of sex hormones, as well as when acne is combined with seborrheic dermatitis. For pubertal acne without pronounced metabolic and endocrine changes, relapses after therapy with systemic retinoids are not typical.

Keywords. Acne, systemic retinoids, relapses, lipid metabolism disorders, hormonal changes.

ВВЕДЕНИЕ

Акне – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся развитием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, узлов на участках кожи, богатых сальными железами [1]. Выделяют три сте-

пени тяжести акне; при средней и тяжелой степени рекомендовано применение системных ретиноидов [2]. Системные ретиноиды влияют на все звенья патогенеза акне. Они уменьшают дифференцировку себоцитов и размеры сальных желез, значительно подавляют салообразование и салоотделение,

оказывают локальное антиандрогенное действие [3]. Усиливая десквамацию кератиноцитов, они устраняют фолликулярный гиперкератоз, способствуя уменьшению колонизации *P. acnes*. Также системные ретиноиды воздействуют на биопленку, снижая риск антибиотикорезистентности [4]. Благодаря уменьшению экспрессии толл-подобных рецепторов-2 (TLR-2) они обладают выраженным противовоспалительным эффектом [5]. Системные ретиноиды снижают активность матриксных металлопротеиназ, ответственных за развитие рубцов [6].

Дозировка системных ретиноидов составляет 0,5 мг/кг в сутки, средняя продолжительность лечения – 20 недель [7]. Системные ретиноиды противопоказаны во время беременности. Среди побочных действий в основном отмечаются хейлит, сухость и шелушение кожи, конъюнктивит, алопеция, головная боль, артралгии; иногда наблюдаются незначительные отклонения лабораторных показателей (повышение СОЭ и ферментов печени). Как правило, эти явления обратимы, кратковременны и не требуют отмены препарата [8].

Системные ретиноиды являются высокоэффективными препаратами в лечении акне; однако в некоторых случаях возникают рецидивы заболевания, и требуются повторные курсы терапии.

Цель исследования – проанализировать условия и факторы, способствующие формированию рецидива акне после терапии системными ретиноидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментном исследовании, проведенном на базе стационара краевого кожно-венерологического диспансера Пермского края и медицинского центра А2МЕД, приняли участие 65 женщин через год после окончания лечения акне системными ретиноидами, которые

в соответствии с поставленной целью были поделены на две группы: I группу сформировали 30 женщин с развитием рецидивов акне; во II группу вошли 35 женщин без рецидивов акне. Группы были сопоставимы по социальному статусу; все являлись жителями Пермского края, все предоставили добровольное письменное согласие на участие в исследовании после предварительной беседы с врачом. Критериями исключения явились: тяжелая эндокринная патология, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, болезни печени, беременность и лактация, алкоголизм, курение.

Комплексное исследование состояло из общеклинических методик с изучением жалоб и анамнеза болезни и жизни, а также лабораторных методов, включающих общие анализы крови и мочи и биохимический анализ крови с определением показателей липидного и углеводного обмена, уровня гормонов гипофиза и половых гормонов.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В половине случаев рецидивы акне наблюдались после перенесенной новой коронавирусной инфекции; гораздо реже, в равных долях они развивались после стресса и сбоя менструального цикла ($20,0 \pm 7,3$ % и $20,0 \pm 7,3$ % соответственно). Были пациентки ($10,0 \pm 5,5$ %), у которых не удалось выявить факторы, предшествующие рецидиву акне.

Средний возраст пациенток с развитием рецидивов акне после лечения системными

ретиноидами составил $24,6 \pm 2,4$ г.; пациенток без рецидивов акне после соответствующей терапии – $17,3 \pm 1,8$ г. ($p = 0,028$). Оценка анамнестических данных показала, что отягощенная наследственность по акне, сочетание акне с себорейным дерматитом и /или нарушением менструальной функции по типу аритмии месячных достоверно чаще определялись у пациенток I группы (табл. 1).

Исследование липидного обмена выявило существенные различия между изучаемыми группами: у пациенток с рецидивами акне после терапии системными ретиноидами достоверно больше отмечались гиперлипидемия, повышения индекса атерогенности и повышение уровня лептина (табл. 2). Нарушения углеводного обмена в обеих группах были незначительные.

При анализе гормональных нарушений отмечено, что во II группе они были несущественные. В группе пациенток с рецидивами акне после лечения системными ретиноидами гормональные изменения были значительнее и характеризовались повышением уровня прогестерона более чем у половины исследуемых и гиперандрогемией (табл. 3).

Акне – заболевание кожи со сложным механизмом развития, имеющее затяжное течение и существенно нарушающее качество жизни пациентов. Наиболее эффективными препаратами для лечения акне являются системные ретиноиды [9]. Они позволяют достичь полного очищения кожи и оказывают лечебное и профилактическое действие в отношении осложнений в виде рубцов

Таблица 1

Особенности анамнеза жизни пациенток с акне, принимавших системные ретиноиды, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 35$	p
Отягощенная наследственность по акне	$56,7 \pm 9,0^*$	$20,0 \pm 6,8$	0,003
Наличие сенсibilизации	$3,3 \pm 3,2$	$5,7 \pm 3,9$	0,648
Хроническая пиодермия	$3,3 \pm 3,2$	$2,9 \pm 2,8$	0,912
Себорейный дерматит	$46,7 \pm 9,1^*$	$8,6 \pm 4,7$	0,001
Патология желудочно-кишечного тракта	$20,0 \pm 7,3$	$25,7 \pm 7,4$	0,586
Воспалительные заболевания органов малого таза	$10,0 \pm 5,5$	$17,1 \pm 6,4$	0,406
Аритмия месячных	$53,3 \pm 9,1^*$	$20,0 \pm 6,8$	0,005

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически достоверные различия с группой женщин без рецидивов акне после лечения системными ретиноидами.

Таблица 2

Характеристика метаболических изменений у пациенток после лечения акне системными ретиноидами, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 35$	p
Гиперлипидемия	$30,0 \pm 8,4^*$	$5,7 \pm 3,9$	0,009
Повышение индекса атерогенности	$26,7 \pm 8,0^*$	$5,7 \pm 3,9$	0,020
Повышение уровня лептина	$40,0 \pm 8,9^*$	$11,4 \pm 5,4$	0,007
Повышение уровня гомоцистеина	$13,3 \pm 6,2$	$8,6 \pm 4,7$	0,537
Гипергликемия	$3,3 \pm 3,2$	$2,9 \pm 2,8$	0,912
Повышение уровня гликированного гемоглобина	$10,0 \pm 5,5$	$2,9 \pm 2,8$	0,232

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически достоверные различия с группой женщин без рецидивов акне после лечения системными ретиноидами.

Таблица 3

Оценка изменений гормонального гомеостаза у пациенток, принимавших системные ретиноиды в качестве терапии акне, % ± m

Критерий	I группа, n = 30	II группа, n = 35	p
Повышение уровня ФСГ	3,3 ± 3,2	2,9 ± 2,8	0,912
Повышение уровня ЛГ	13,3 ± 6,2	5,7 ± 3,9	0,290
Гиперандрогенемия	30,0 ± 8,4*	5,7 ± 3,9	0,009
Гиперпрогестеронемия	56,7 ± 9,0*	14,3 ± 5,9	0,001
Гиперэстрогенемия	3,3 ± 3,2	8,6 ± 4,7	0,381

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически достоверные различия с группой женщин без рецидивов акне после лечения системными ретиноидами.

и поствоспалительной гиперпигментации [10]. Однако и после терапии системными ретиноидами может возникнуть рецидив заболевания. Пубертатное акне, связанное с физиологической перестройкой гормонального гомеостаза, протекает легче, лучше поддается лечению и, как правило, не дает рецидивов после применения системных ретиноидов. Акне, в патогенезе которого имеют значение наследственная предрасположенность, нарушение липидного обмена, стойкий дисбаланс половых гормонов, сочетание с себорейным дерматитом, отличается более тяжелым и длительным течением и сложнее реагирует на терапию. Среди внешних факторов, провоцирующих рецидив акне после использования системных ретиноидов, ведущая роль принадлежит новой коронавирусной инфекции.

Выводы

1. Акне – хроническое воспалительное заболевание кожи, которое даже после эффективного лечения системными ретиноидами может иметь рецидивирующее течение. Среди внешних факторов, предшествующих рецидиву, первое место занимает новая коронавирусная инфекция.

2. Рецидивы после лечения акне системными ретиноидами развиваются на фонеотягощенной наследственности по акне, изменений липидного обмена, стойкого дис-

баланса половых гормонов, а также при сочетании акне с себорейным дерматитом.

3. Для пубертатного акне без выраженных метаболических и эндокринных изменений рецидивы после терапии системными ретиноидами не характерны.

Библиографический список

1. *Tan J.K., Bhate K.* A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (1): 3–12.
2. *Nast A., Dreno B., Bettoli V.* European evidence-based guidelines for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2016; 30 (8): 1261–1268.
3. *Gollnick H.* From new finding in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; 29 (5): 1–7.
4. *Shabeen B., Gonzales M.* Acne sans P. acnes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27 (1): 1–10.
5. *Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L., Dai J.P., Cong Z., Nelson A.M., Thiboutot D.M.* Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (9): 2198–2205.
6. *Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., Tsogas P.* Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125 (4): 673–684.

7. *Thiboutot D., Dreno B., Abanmi A.* Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (2): 1–23.

8. *Fallab H., Marius Rademaker M.* Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60 (4): 451–460.

9. *Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л.* Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2017; 3: 75–78.

10. *Webster G., Leyden J., Gross J.* Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69 (5): 762–767.

REFERENCES

1. *Tan J.K., Bhat K.* A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (1): 3–12.

2. *Nast A., Dreno B., Bettoli V.* European evidence-based guidelines for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2016; 30 (8): 1261–1268.

3. *Gollnick H.* From new finding in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; 29 (5): 1–7.

4. *Shabeen B., Gonzales M.* Acne sans P. acnes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27 (1): 1–10.

5. *Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L., Dai J.P., Cong Z., Nelson A.M., Thiboutot D.M.*

Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (9): 2198–2205.

6. *Папаконстантинову Е., Алеатрас А.Д., Гласс Е., Тсогас П.* Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125 (4): 673–684.

7. *Thiboutot D., Dreno B., Abanmi A.* Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (2): 1–23.

8. *Fallab H., Marius Rademaker M.* Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60 (4): 451–460.

9. *Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л.* Distribution of class I HLA antigens in patients with moderate and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology* 2017; 3: 75–78 (in Russian).

10. *Webster G., Leyden J., Gross J.* Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69 (5): 762–767.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.02.2022

Одобрена: 20.03.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Елькин, В.Д. Анализ рецидивов акне у женщин после терапии системными ретиноидами / В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, И.Д. Кузнецов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 5–10. DOI: 10.17816/pmj3945-10

Please cite this article in English as: Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Kuznetsov I.D. Analysis of acne relapses in women after systemic retinoid therapy. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 5-10. DOI: 10.17816/pmj3945-10

УДК 618.2: 577.11: 611.018.2

DOI: 10.17816/pmj39411-18

ПОКАЗАТЕЛИ БИОПОЛИМЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

*Ф.К. Тетелютина, Л.М. Широбокова, И.В. Кондрохина, Е.Г. Бутолин,
М.Н. Короткова*, Д.А. Малмыгин, П.М. Петрунин, Р.Р. Валиев*

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

INDICATORS OF CONNECTIVE TISSUE BIOPOLYMERS IN HEALTHY PREGNANT WOMEN

*F.K. Teteluytina, L.M. Shirobokova, I.V. Kondrokhina, E.G. Butolin,
M.N. Korotkova*, D.A. Malmygin, P.M. Petrunin, R.R. Valiev*

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Выявить особенности метаболизма соединительной ткани у здоровых женщин в период беременности.

Материалы и методы. Исследование компонентов соединительной ткани проводилось в сроке 15–16, 20–24 недели, а также перед родами. Под наблюдением находились 52 беременные (основная группа), у которых проведено изучение компонентов соединительной ткани в динамике беременности и 39 пациенток (группа сравнения), у которых проведено изучение биополимеров соединительной ткани до беременности.

© Тетелютина Ф.К., Широбокова Л.М., Кондрохина И.В., Бутолин Е.Г., Короткова М.Н., Малмыгин Д.А., Петрунин П.М., Валиев Р.Р., 2022

тел. +7 912 853 34 28

e-mail: Korotkova.maria@list.ru

[Тетелютина Ф.К. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Широбокова Л.М. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Кондрохина И.В. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Бутолин Е.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП; Короткова М.Н. (*контактное лицо) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Малмыгин Д.А. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Петрунин П.М. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП; Валиев Р.Р. – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП].

© Teteluytina F.K., Shirobokova L.M., Kondrokhina I.V., Butolin E.G., Korotkova M.N., Malmygin D.A., Petrunin P.M., Valiev R.R., 2022

tel. +7 912 853 34 28

e-mail: Korotkova.maria@list.ru

[Teteluytina F.K. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Advanced Training Faculty and Occupational Retraining; Shirobokova L.M. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Kondrokhina I.V. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Butolin E.G. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics of Advanced Training Faculty and Occupational Retraining; Korotkova M.N. (*contact person) – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Malmygin D.A. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Petrunin P.M. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR; Valiev R.R. – postgraduate student, Department of Obstetrics and Gynecology of ATF and OR].

Изучение обмена основного белка соединительной ткани-коллагена, проводилось по количественному определению аминокислот свободного и пептидсвязанного гидроксипролина. Метаболизм гликопротеинов изучали по концентрациям свободных олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот, олигосвязанной и белоксвязанной фукозы, активность фукосидозы и гиалуронидазы. Проведен анализ содержания серомукоидов, гексааминов и гликозаминогликанов.

Результаты. Установлено статистически значимое увеличение содержания свободного и пептидсвязанного гидроксипролина в сыворотке крови, отсутствие изменений концентрации гликопротеинов в сыворотке крови, нарастание концентрации гликозаминогликанов, нарастание концентрации фукосидазы с 20 недель беременности, нарастание концентрации белоксвязанных сиаловых кислот с 20–24 недель беременности, свободных и олигосвязанных сиаловых кислот с 37 недель в сыворотке крови.

Выводы. Результаты исследования указывают, что у здоровых женщин в динамике беременности в основе дезорганизации и структурной перестройки соединительной ткани лежат изменения анаболических и катаболических процессов, обусловленных ростом гуморального контроля над обменом веществ.

Ключевые слова. Беременность, метаболизм соединительной ткани.

Objective. To detect the features of connective tissue metabolism in healthy women during pregnancy.

Materials and methods. The study of the connective tissue components was conducted at the terms of 15–16 weeks, 20–24 weeks as well as before the labor. Under observation there were 52 pregnant women (main group), who underwent the study of the connective tissue components in dynamics of pregnancy and 39 patients (comparison group) – the study of the connective tissue biopolymers before pregnancy. The main protein of connective tissue – collagen was studied by a quantitative determination of amino acids of the free- and peptide-bound hydroxyproline. Metabolism of glycoproteins was investigated according to the concentrations of free oligo-bound and protein-bound sialic acids, oligo-bound and protein-bound fucose, fucosidase and hyaluronidase activity. Seromucoid, hexamine and glycosaminoglycan content was analyzed.

Results. There was established a statistically significant increase in the blood serum free and peptide-bound hydroxyproline content, the absence of changes in the blood serum glycoprotein concentration, the growth of glycosaminoglycan concentrations and fucosidase concentrations beginning from the week 20 of pregnancy, the elevation of protein-bound sialic acid concentration from the weeks 20–24 of pregnancy, free and oligo-bound sialic acids – from the week 37 in the blood serum.

Conclusions. The study results indicate that among healthy women, disorganization and structural changes in the connective tissue during pregnancy are based on the changes in the anabolic and catabolic processes conditioned by improvement of the humoral control of metabolism.

Keywords. Pregnancy, connective tissue metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Исключение фенотипических признаков соединительнотканной дисплазии, биохимическое исследование компонентов основного межтканевого вещества соединительной ткани и ферментативной системы у здоровых женщин до и в период гестации имеют большое научное и практическое значение. Коллагеновые белки в организме постоянно обновляются. Характер изменений метаболизма коллагена проводится по

оценке его маркеров свободного гидроксипролина (СГОП) и пептидсвязанного гидроксипролина (ПСГОП). В процессе биосинтеза проколлагена гидроксипролин образуется путем окисления пептидных остатков пролина. Увеличение содержания СГОП сопровождается повышенным распадом коллагена. Источником ПСГОП могут быть короткие полипептиды коллагена, которые образуются при синтезе коллагеновых белков, неполном распаде зрелых коллагенов, в том числе базальных мембран [1, 2].

Эластин отличается от коллагена химическим составом, молекулярной массой, характеристикой волокон. Переход коллагена в эластин происходит при денатурационных процессах.

Научный интерес представляет изучение изменения концентрации гликозаминогликанов, неколлагеновых компонентов межклеточного матрикса, протеогликанов и гликопротеинов [3]. Гликозаминогликаны – это гетерополисахариды, одна из дисахарозных единиц в них гиалуроновая кислота, которая заполняет пространство между клетками [4, 5].

Протеогликаны – высокомолекулярные углеводно-белковые соединения, образующие основную субстанцию межклеточного матрикса соединительной ткани. Занимая большое пространство, они могут сближаться, выжимая воду из межмолекулярных промежутков, и восстанавливаются к исходному состоянию при влиянии внешнего давления [1, 6].

Гликопротеины – углеводосодержащие белки. В большом количестве находятся в составе поверхности мембран эндотелиальных клеток, клеток крови. Их отрицательный заряд препятствует адгезии и агрегации форменных элементов крови. Гликопротеинами являются интерфероны и иммуноглобулины [4, 7].

Повышение уровня сиаловых кислот сопровождается усилением биосинтеза иммуноглобулинов, церулоплазмينا, белковых факторов свертывания крови, сиалосодержащих и фукоосодержащих гликопротеинов, которые распадаются под действием сиалидазы и фукозидазы [8, 9].

Патологические изменения метаболизма соединительной ткани обусловлены недостатком разнообразных коферментов и ферментов, способствующих образованию поперечно-ковалентных связей для стабилизации структур из коллагена [10]. Указанные нарушения сопровождаются поражением всех

органов и тканей, изменениями физического развития [11].

Всё вышесказанное диктует необходимость изучения показателей биополимеров соединительной ткани у здоровых беременных.

Цель исследования – выявить особенности метаболизма соединительной ткани у здоровых женщин в период беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование компонентов соединительной ткани проводилось с участием кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА (заведующий, д-р мед. наук, профессор Е.Г. Бутолин) у здоровых женщин до беременности, в сроке 15–16, 20–24 недели, а также перед родами. Под наблюдением находились 52 беременные (основная группа), у которых проведено изучение компонентов соединительной ткани в динамике беременности, и 39 пациенток (группа сравнения), у которых проведено изучение биополимеров соединительной ткани до беременности. Оценка состояния здоровья беременной проводилась на основе общих клинических методов исследования и лабораторно-инструментальных результатов в соответствии с приказом МЗ РФ № 1130 от 20.12.2020 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”». Изучение обмена основного белка соединительной ткани – коллагена – проводилось по количественному определению аминокислот свободного гидроксипролина (СГОП) и пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП). Метаболизм гликопротеинов изучали по концентрациям свободных олигосвязанных и белоксвязанных сиаловых кислот, олигосвязанной и белоксвязанной фукозы, активность фукозидазы и гиалуро-

нидазы. Кроме того, анализировали содержание серомукоидов, гексааминов и гликозаминогликанов. Концентрации указанных соединений определяли в плазме крови по методикам, модифицированным П.Н. Шаравым (2010).

Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу методами вариационной статистики при использовании компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica for Windows. Статистическая обработка материала проводилась в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтман (2014). Определяли процентное содержание ряда данных. Сравнение двух независимых групп проводили по критериям Стьюдента, находили показатель вероятности (степень вероятности) – p , считали различия при степени вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлен статистически значимый рост концентрации СГОП в сыворотке крови (табл. 1).

Концентрация свободного гидроксипролина у здоровых беременных статистически значимо возрастает до 32,4 (2,32) мкмоль/л с 20–24 недель беременности по отношению к соответствующим данным у пациенток вне беременности – 24,9 (1,19) мкмоль/л. Следует указать, что содержание

изучаемой аминокислоты в сыворотке крови у беременных перед родами выше – 36,5 (2,17) мкмоль/л, чем в ранние сроки беременности – 29,3 (2,11) мкмоль/л ($P < 0,05$). Установлен прирост концентрации СГОП у беременных в первом, втором и третьем триместрах беременности на 4,4; 7,5; 11,6 % соответственно. С увеличением срока беременности выявленные изменения концентрации СГОП указывают на активацию катаболических процессов в соединительной ткани, в первую очередь в метаболизме коллагена.

Подобные изменения происходили и с содержанием ПСГОП. Увеличение концентрации ПСГОП было выше на 1,2; 7,0; 9,7 % в первом, во втором и в третьем триместрах беременности соответственно по отношению к группе сравнения. Короткие полипептиды, являющиеся источником ПСГОП, образуются при синтезе коллагеновых белков и неполном распаде зрелого коллагена, в том числе базальных мембран. Увеличение ПСГОП в сыворотке крови отражает скорость биологического оборота основного белка соединительной ткани. Данные изменения указывают на повышение скорости распада и биосинтеза коллагена, то есть скорости биологического оборота белков соединительной ткани. Указанные изменения могут быть обусловлены усилением как катаболических, так и анаболических процессов со стороны соединительной ткани.

Таблица 1

Содержание гидроксипролина в сыворотке крови у здоровых беременных, M (SD)

Показатель	Группа сравнения, $n = 39$	Основная группа, $n = 52$			Уровень значимости $P \leq 0,05$
		15–16 недель	20–24 недели	перед родоразрешением	
СГОП, мкмоль/л	24,9 (1,19)	29,3 (2,11)	32,4 (2,32)	36,5 (2,17)	1–3,4 2–4 $P < 0,05$
ПСГОП, мкмоль/л	19,2 (1,82)	20,4 (2,04)	26,2 (1,95)	28,9 (2,06)	1–3,4 2–4 $P < 0,05$

Анализ концентрации углеводных компонентов гликопротеинов у здоровых женщин показал увеличение олигосвязанной (ОСФ) и белковосвязанной (БСФ) фукозы в течении беременности. Содержание гликопротеинов в сыворотке крови у здоровых беременных статистически не изменяется. Концентрация ОФС в сыворотке крови у пациенток до беременности равнялась 12,1 (0,22) мг/л, оставалась неизменной в первом (12,0 (0,13) мг/л) и втором (12,2 (0,17) мг/л) триместрах и незначительно возросла перед родоразрешением (14,3 (1,40) мг/л) ($P > 0,05$). Концентрация БСФ в сыворотке крови до беременности была 83,8 (1,96) мг/л. Она изменялась в течении беременности: 81,2 (0,18) мг/л в первом и 84,3 (2,42) во втором триместрах и 89,0 (2,51) мг/л перед родами ($P > 0,05$).

Отсутствие изменений концентрации гликопротеинов в сыворотке крови в течении беременности у здоровых женщин подтверждает сохранение качества мембраны эндотелиальных клеток, адгезии и агрегации форменных элементов крови и состояния иммунитета.

Гликозаминогликаны составляют основу межклеточного вещества соединительной ткани. С увеличением срока беременности их концентрация в сыворотке крови статистически значимо возрастает, в особенности

в ранние сроки и перед родами ($P < 0,05$). До беременности она составляла в среднем 1,2 (0,02) мг/л, в первом триместре – 1,62 (0,09), во втором – 1,82 (0,11) и в третьем – 2,17 (0,16) мг/л ($P < 0,05$). Указанные изменения отражают рост скорости биологического оборота в формировании коллагеновых и эластических волокон. Данные изменения подтверждают активацию анаболических процессов в метаболизме исследуемых биополимеров соединительной ткани.

Распад гликозаминогликанов в тканях и жидкостях организма осуществляется в основном гиалуронидазой. Катаболизм фукозы обусловлен фукозидозой. Указанные ферменты участвуют также в деструкции основного вещества соединительной ткани (табл. 2).

Активность фукозидазы в течении беременности статистически значимо нарастала с 20–24 недель, что подтверждает усиление биодегенерации фукозы, в то время как значимого увеличения концентрации гиалуронидазы не выявлено. Содержание сиалгликопротеинов в сыворотке крови в клинической практике является маркёром активности воспалительного процесса (табл. 3).

При физиологической беременности по отношению к контрольной группе отсутствовало изменение концентрации ССК и ОССК в первом и втором триместрах и БССК только

Таблица 2

Концентрация фукозидозы и гиалуронидазы в сыворотке крови у здоровых беременных, $M (SD)$

Показатель	Группа сравнения, $n = 39$	Основная группа, $n = 52$			Уровень значимости $P \leq 0,05$
		15–16 недель	20–24 недели	37 недель и более	
Фукозидаза, мкмоль/л/ч	228,4 (3,52)	231,0 (3,40)	246,2 (2,52)	263,1 (3,74)	1–3,4 2–3,4 $P < 0,05$
Гиалуронидаза, мкг/л/ч	189,6 (2,57)	196,6 (2,62)	197,9 (3,59)	209,7 (3,55)	–

Содержание сиаловых кислот в сыворотке крови, *M (SD)*

Показатель	Группа сравнения, <i>n</i> = 39	Основная группа, <i>n</i> = 52			Уровень значимости <i>P</i> ≤ 0,05
		15–16 недель	20–24 недели	37 недель и более	
ССК, мг/л	27,2 (2,21)	28,3 (2,54)	29,6 (2,28)	34,7 (1,78)	<i>P</i> < 0,05 1–4 2–4
ОССК, мг/л	73,2 (2,19)	69,8 (2,23)	70,4 (2,29)	86,3 (1,99)	<i>P</i> < 0,05 1–4 2–4
БССК, мг/л	570,4 (3,84)	562,6 (2,63)	613,7 (2,55)	694,2 (3,84)	<i>P</i> < 0,05 1–3,4 2–3,4 3–4

в ранние сроки беременности. С 20–24 недель беременности статистически значимо увеличивается концентрация в сыворотке крови БССК – 613,7 (2,55) мг/л и 694,2 (3,84) мг/л – перед родоразрешением ($P < 0,05$) и ССК с 37-й недели – до 34,7 (1,78) мг/л и ОССК – до 86,3 (1,99) мг/л.

У здоровых беременных нельзя исключить явления воспалительного процесса с 20 недель беременности. Они обусловлены высвобождением сиаловых кислот из поврежденных тканей и усиленным синтезом сывороточных гликопротеинов, которые участвуют в защитных реакциях организма.

Выводы

1. Проведенные исследования позволяют прийти к заключению, что при физиологической беременности у здоровых женщин установлено статистически значимое:

– увеличение содержания СГОП и ПСГОП в сыворотке крови, что отражает нарастание скорости биологического оборота основного белка соединительной ткани с 20 недель беременности;

– отсутствие изменений концентрации гликопротеинов в сыворотке крови во время беременности указывает на сохранение качества мембран эндотелиальных клеток, адгезии и агрегации форменных элементов крови и иммунитета;

– нарастание концентрации гликозаминогликанов, основного компонента межклеточного вещества соединительной ткани, в течении беременности подтверждает активацию анаболических процессов в метаболизме соединительной ткани, в частности в синтезе коллагена и эластина с 15 недель беременности;

– нарастание концентрации фукозидазы с 20 недель беременности не исключает нарастание распада коллагена с 20 недель беременности;

– нарастание концентрации БССК с 20–24 недель беременности и ССК и ОССК с 37 недель в сыворотке крови подтверждает усиление катаболических процессов и появление активности воспалительного процесса.

2. Результаты исследования указывают, что у здоровых женщин в динамике беременности в основе дезорганизации и структурной перестройки соединительной ткани

лежат изменения анаболических и катаболических процессов, обусловленных ростом гуморального контроля над обменом веществ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Федорков А.Ч.* Метаболическая активность соединительной и мышечной ткани на протяжении беременности, родов и послеродового периода. *Медицинские новости* 2012; 9 (216): 22–26.

2. *Abou Neel E.A., Bozec L., Knowles J.C.* Collagen – emerging Collagen based therapies hit the patient. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65 (4): 429–456.

3. *Тесакова М.Л., Небышинец Л.М.* Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2014; 2 (32): 96–102.

4. *Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М. 2010; 2: 600.

5. *Bandtlow C.E., Zimmerman D.R.* Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins. *Physiol. Rev.* 2000; 80 (4): 1267–1290.

6. *Gogiel, T., Bankowski E., Jaworski S.* Proteoglycans of whartons jelly. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35 (10): 1461–1469.

7. *Афанасьев С.С., Толстолюцкая Т.О., Шараев П.Н.* Биохимические методы исследования гликозаминогликанов в биологических жидкостях: информационное письмо. Ижевск 2005; 9.

8. *Вольхина И.В., Бутолин Е.Г.* Клинико-диагностическое значение определения сиаловых кислот в биологических объектах. *Биомедицинская химия* 2022; 68 (1): 7–17.

9. *Orezyk-Pawilowicz M., Katnik-Prastowska I.* Lectin-based analysis of fucose and sialic acid expressions on human amniotic iga during normal prednancy. *Glycoconjugate Journal* 2013; 30 (6): 599–608.

10. *Абрамченко В.В.* Классическое акушерство. СПб.: НОРДМЕДИЗДАТ 2008; 880.

11. *Айламазян Э.К.* Акушерство: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа 2012; 1200.

REFERENCES

1. *Voskresenskij S.L., Tesakova M.L., Fedorkov A.Ch.* Metabolic activity of connective and muscle tissue during pregnancy, childbirth and the postpartum period. *Medical News* 2012; 9 (216): 22–26 (in Russian).

2. *Abou Neel E.A., Bozec L., Knowles J.C.* Collagen – emerging Collagen based therapies hit the patient. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2013; 65 (4): 429–456.

3. *Tesakova M.L., Nebyshinec L.M.* Prediction of complications of induced labor by the levels of total glycosaminoglycans in the cervical secretion. *Reproductive Health. Eastern Europe* 2014; 2 (32): 96–102 (in Russian).

4. *Omelj'janenko N.P., Sluckij L.I.* Connective tissue (histophysiology and biochemistry). Moscow 2010; 2: 600 (in Russian).

5. *Bandtlow C.E., Zimmerman D.R.* Proteoglycans in the developing brain: new conceptual insights for old proteins. *Physiol. Rev.* 2000; 80 (4): 1267–1290.

6. *Gogiel, T., Bankowski E., Jaworski S.* Proteoglycans of whartons jelly. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2003; 35 (10): 1461–1469.

7. *Afanas'ev S.S., Tolstoluckaja T.O., Sharaev P.N.* Biochemical methods for the study of glycosaminoglycans in biological fluids: an information letter. *Izhevsk* 2005; 9 (in Russian).

8. *Vol'bina I.V., Butolin E.G.* Clinical and diagnostic significance of the determination of sialic acids in biological objects. *Biomedical Chemistry* 2022; 68 (1): 7–17 (in Russian).

9. *Orezyk-Pawilowicz M., Katnik-Prastowska I.* Lectin-based analysis of fucose and sialic acid expressions on human amniotic iga during normal prednancy. *Glycoconjugate Journal* 2013; 30 (6): 599–608.

10. *Abramchenko V.V.* Classical obstetrics. St. Petersburg: NORDMEDIZDAT 2008; 880 (in Russian).

11. *Ajlamazjan Je.K.* Obstetrics: National Guide. Moscow: GEOTAR-Media 2012; 1200 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.04.2022

Одобрена: 28.04.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Показатели биополимеров соединительной ткани у здоровых беременных женщин / Ф.К. Тетелютина, Л.М. Широбокова, И.В. Кондрохина, Е.Г. Бутолин, М.Н. Короткова, Д.А. Малмыгин, П.М. Петрунин, Р.Р. Валиев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 11–18. DOI: 10.17816/pmj39411-18

Please cite this article in English as: Teteluytina F.K., Shirobokova L.M., Kondrokhina I.V., Butolin E.G., Korotkova M.N., Malmygin D.A., Petrunin P.M., Valiev R.R. Indicators of connective tissue biopolymers in healthy pregnant women. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 11-18. DOI: 10.17816/pmj39411-18

УДК 616.89-008.45

DOI: 10.17816/pmj39419-25

ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТОНИЕЙ

А.А. Малкова^{1,2}, А.Д. Пустовалова^{1}, Е.А. Борисова¹*

¹*Ижевская государственная медицинская академия,*

²*Первая Республиканская клиническая больница, г. Ижевск, Россия*

ASSESSMENT OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPOTENSION

A.A. Malkova^{1,2}, A.D. Pustovalova^{1}, E.A. Borisova¹*

¹*Izhevsk State Medical Academy,*

²*First Republican Clinical Hospital, Izhevsk, Russian Federation*

Цель. Провести исследование когнитивных функций у лиц в возрасте 18–44 лет с артериальной гипотонией, определить прогностическую значимость артериальной гипотонии в развитии нарушений когнитивных функций.

Материалы и методы. У пациентов в возрасте 18–44 лет, страдающих артериальной гипотонией, проводился опрос в электронном формате с помощью сервиса Google Forms. В анкетировании приняли участие 100 человек с артериальной гипотонией, контрольную группу составили 50 человек. Обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel, а также использовались методы статистики.

Результаты. Артериальная гипотензия является результатом функционального расстройства нервной системы и приводит к некоторым неприятным симптомам: упадок сил, слабость, вялость, уменьшение концентрации, ухудшение памяти и многие другие признаки, которые могут снижать качество жизни людей. В целом артериальная гипотония не приводит к значимым нарушениям когнитивных функций в молодом возрасте, но у таких пациентов в некоторой степени нарушаются внимание, концентрация, рабочая память и речевая функция.

Выводы. Артериальная гипотония может являться фактором риска возникновения и прогрессирования когнитивных расстройств, поэтому у всех пациентов с данным заболеванием следует обращать пристальное внимание на состояние высших психических функций, проводя простые клини-

© Малкова А.А., Пустовалова А.Д., Борисова Е.А., 2022

тел. +7 965 847 93 22

e-mail: anastasiaruo76@mail.ru

[Малкова А.А. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID ID: 0000-0002-6800-2593; Пустовалова А.Д. (*контактное лицо) – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0003-1134-0556; Борисова Е.А. – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0002-9848-5805].

© Malkova A.A., Pustovalova A.D., Borisova E.A., 2022

tel. +7 965 847 93 22

e-mail: anastasiaruo76@mail.ru,

[Malkova A.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, ORCID ID: 0000-0002-6800-2593; Pustovalova A.D. (*contact person) – fourth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0003-1134-0556; Borisova E.A. – fourth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0002-9848-5805].

ко-психологические исследования с помощью шкал оценки когнитивных функций для отслеживания динамики.

Ключевые слова. Артериальная гипотония, когнитивные нарушения, MoCA-тест.

Objective. To conduct a study of cognitive functions in young people (18–44 years old) with arterial hypotension, to determine the prognostic significance of arterial hypotension in the development of cognitive impairment.

Materials and methods. A survey in patients aged 18–44 years with arterial hypotension was conducted in electronic format using the Google Forms service (Google Forms). The survey involved 100 persons with arterial hypotension, the control group consisted of 50 persons. Data processing was carried out using Microsoft Excel as well as statistical methods were used.

Results. Arterial hypotension is the result of a functional disorder of the nervous system and it leads to some unpleasant symptoms: loss of strength, weakness, lethargy, decreased concentration, memory impairment and many other signs that can reduce the quality of life of people. In general, arterial hypotension does not lead to significant impairment of cognitive functions at a young age, but in such patients, attention, concentration, working memory and speech function get worse to some extent.

Conclusions. Arterial hypotension can be a risk factor for the onset and progression of cognitive disorders, therefore, in all patients with this disease, close attention should be paid to the state of higher mental functions while conducting such simple clinical and psychological studies using cognitive function assessment scales to track dynamics.

Keywords. Arterial hypotension, cognitive impairments, MoCA test.

ВВЕДЕНИЕ

Постоянно растущее количество когнитивных нарушений в мире вводит данную проблему в число наиболее актуальных в современной медицине, в частности в неврологии. Среди модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений у людей молодого возраста особое место занимает артериальная гипотония. Также большое внимание в последние годы уделяется вопросу когнитивных нарушений, причем большая часть исследований в этой области посвящена изучению артериальной гипертонии, а вопросы, связанные с этиологическими и патогенетическими особенностями артериальной гипотонии, остаются до конца не изученными.

Артериальная гипотензия – это снижение системного артериального давления ниже допустимых наименьших значений: систолическое АД < 90 мм рт. ст., а диастолическое АД < 60 мм рт. ст. [1].

В покое оно может встречаться как вариант нормы и у здоровых лиц, у спортсме-

нов и жителей высокогорья. Артериальная гипотензия признается патологической в тех случаях, когда она сопровождается клинической симптоматикой и снижением качества жизни, а также бытовой и профессиональной активности [2].

Когнитивные нарушения – один из распространенных неврологических симптомов. Практически любое заболевание, затрагивающее головной мозг, сопровождается когнитивными расстройствами [3].

В качестве основного патогенетического механизма возникновения когнитивного дефицита при артериальной гипотензии выделяют гипоперфузию вещества головного мозга. Гипотензия является фактором риска развития не только грозных сердечно-сосудистых состояний (инсульты, инфаркты миокарда, летальные исходы), но и медленно прогрессирующих состояний: деменции или менее выраженных когнитивных нарушений:

- нарушений исполнительной функции;
- снижения вербальной памяти и концентрации внимания;
- мотивации.

Когнитивные расстройства оказывают негативное воздействие на качество жизни как самого пациента, так и его ближайшего окружения, и поэтому нуждаются в коррекции [4].

Все это обуславливает важность своевременной диагностики когнитивных нарушений у каждого конкретного пациента. В современном мире бесспорна необходимость овладения врачами простыми клинико-психологическими методами исследования – скрининговыми шкалами оценки когнитивных функций. Такие скрининговые шкалы просты в использовании и интерпретации, занимают немного времени и имеют количественную оценку результатов, что позволяет проследить выраженность когнитивных расстройств и в динамике. Применение скрининговых шкал на пациентах, жалующихся на снижение внимания, памяти, позволяет значительно оптимизировать раннюю диагностику когнитивных расстройств [5].

Цель исследования – провести исследование когнитивных функций у лиц молодого возраста (18–44 лет) с артериальной гипотонией, определить прогностическую значимость артериальной гипотонии в развитии нарушений когнитивных функций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предметом анализа были пациенты, страдающие артериальной гипотонией, сбор информации о состоянии когнитивных функций у лиц молодого возраста с данным заболеванием проводился методом социологического опроса (анкетированием) по анкете в электронном формате с помощью сервиса Google Forms. В анкетировании приняли участие 100 человек с артериальной гипотонией, контрольную группу составили 50 человек. Обработка данных проводилась с помощью Microsoft Excel, а также использовались методы статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 100 человек молодого возраста (18–44 лет) с артериальной гипотонией и 50 человек контрольной группы. Определяя возрастной контингент пациентов, мы основывались на классификации, предложенной Всемирной организацией здравоохранения.

На первом этапе исследовались субъективные жалобы с помощью тестирования по анкете «Субъективная шкала оценки астении MFI-20». Основные клинические субъективные симптомы у пациентов с артериальной гипотонией: снижение концентрации внимания и рассеянность отметили у себя 62 % респондентов, снижение работоспособности – 52 %, снижение повседневной активности – 70 %, постоянное чувство усталости – 47 %, снижение мотивации – 50 %.

В контрольной группе получены следующие результаты: снижение концентрации внимания и рассеянность отметили у себя 12 % респондентов, работоспособности – 14 %, снижение повседневной активности – 8 %, постоянное чувство усталости – 6 %, снижение мотивации – 4 % (рисунок).

На втором этапе оценивались характеристики сна. У пациентов с гипотонией это осуществлялось по анкете «Шкала оценки субъективных характеристик сна Шпигеля», оценивались длительность времени засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, частота сновидений; выявлены следующие данные: у большинства респондентов были зафиксированы умеренные нарушения сна, что составляет 65 % от общего количества, а у 22 % – выраженные нарушения сна. В структуре характеристик нарушений сна частыми проблемами были тяжелый утренний подъем и короткая продолжительность сна – менее 6 ч.



Рис. Субъективные симптомы по шкале оценки астении MFI-20

В структуре нарушений сна в контрольной группе умеренные нарушения сна наблюдались у 12 % респондентов, преобладал тяжелый утренний подъем, продолжительность сна была у большинства (80 % респондентов) средняя – 6–8 ч.

На третьем этапе по «Шкале А.М. Вейна для оценки вегетативных изменений» были выявлены признаки вегетативных нарушений: 52 % респондентов имеют высокий уровень расстройств, 38 % – средний уровень, 10 % – низкий уровень. Из частых симптомов отмечаются: склонность к покраснению лица при волнении (58 %), приступообразные головные боли (60 %), а также нарушения сна (73 %) и снижение работоспособности (87 %).

В контрольной группе выявлены следующие результаты: 6 % респондентов имеют высокий уровень расстройств, 12 % – средний уровень, 18 % – низкий уровень. В структуре вегетативных нарушений преобладали приступообразные головные боли (38 %).

Заключительным этапом исследования было проведение тестирования по «Монреальской шкале оценки когнитивных функций» (MoCA). Тест представляет собой односторонний опросник, состоящий из 30 заданий. Время прохождения около 10–12 мин. Шкала оценивает определенные когнитивные функции, а именно:

1. Оценка зрительно-конструктивных навыков. Пациенту необходимо соединить бук-

вы и цифры – создание альтернирующего пути; перерисовать трехмерный куб, нарисовать по памяти часы со стрелками – конструктивный праксис.

2. Называние. Пациенту требуется назвать нарисованное животное – оценка номинативной функции речи.

3. Внимание. Сначала пациенту предлагается ряд из пяти чисел, ему необходимо повторить и назвать его в прямом порядке, затем ряд из трех чисел – повторять уже нужно в обратном порядке – оценка воспроизведения информации, удержания ее в памяти. Затем пациенту называется ряд букв, когда пациент слышит букву «А», то должен хлопнуть – оценка бдительности и избирательности внимания. Затем пациент производит серийное последовательное вычитание семи из ста – оценка рабочей памяти, параметры избирательности.

4. Речь. Пациенту необходимо дословно повторить два синтаксически сложных предложения без ошибок, также задание оценивает беглость речи – пациент должен назвать максимальное количество слов на букву «Л» в течение одной минуты.

5. Абстракция. Пациенту необходимо найти общий признак двух разных предметов.

6. Отсроченное воспроизведение. Пациенту необходимо через 5 мин назвать пять существительных по памяти.

7. Ориентация во времени и месте. Пациент должен назвать дату, месяц, год, день недели, место и город своего нахождения [6].

Результаты каждого пункта шкалы MoCA у пациентов с артериальной гипотонией и контрольной группы в виде обобщенной таблицы приведены в табл. 1.

При оценке когнитивных функций у пациентов с гипотонией наиболее частые ошибки зафиксированы при выполнении последовательного вычитания по семь и называния чисел в обратном порядке (внимание). Что касается речевой функции, то самые низкие результаты были получены при повторении двух синтаксически сложных предложений (речь). Пациенты с артериальной гипотонией продемонстрировали также более низкий результат отсроченного воспроизведения пяти существительных примерно через 5 мин (отсроченное воспроизведение).

В целом 88 % опрошиваемых получили 26 баллов и более, что считается нормой, а 12 % – 25 баллов. В контрольной группе все

респонденты (100 %) получили 26 баллов или более (табл. 2).

По классификации когнитивных нарушений (Н.Н. Яхно, 2005) выявленные когнитивные нарушения относятся к легким, не влияющим на бытовую, профессиональную и социальную деятельность.

Выводы

1. Опираясь на данные и полученные результаты проведенного исследования, можно сделать вывод, что снижение артериального давления достаточно часто встречается в молодом возрасте.

2. Артериальная гипотензия является результатом функционального расстройства нервной системы и приводит к некоторым неприятным симптомам: упадок сил, слабость, вялость, снижение концентрации, ухудшение памяти и многим другим, признаки которые могут снижать качество жизни людей.

Таблица 1

Сравнение результатов тестов у пациентов с гипотонией и контрольной группы

Задание	Max количество баллов за задание	Количество баллов, полученных пациентами	
		пациенты с гипотонией	контрольная группа
Зрительно-конструктивные навыки	5	4,8 ± 0,47	4,86 ± 0,4
Называние	3	5 ± 0	5 ± 0
Внимание	6	5,05 ± 1,09	5,92 ± 0,27
Речь	3	1,8 ± 0,6	2,6 ± 0,49
Абстракция	2	2 ± 0	2 ± 0
Отсроченное воспроизведение	5	2,99 ± 0,88	4,21 ± 0,65
Ориентация	6	6 ± 0	6 ± 0

Таблица 2

Абсолютное количество пациентов, набравших ниже 26 баллов или 26 и более

Суммарное количество баллов	Количество пациентов	
	пациенты с гипотонией	контрольная группа
Ниже 26	12	0
26 и выше	88	50

3. В целом артериальная гипотония не приводит к значимым нарушениям когнитивных функций в молодом возрасте, но у таких пациентов в некоторой степени нарушаются внимание, концентрация, рабочая память и речевая функция.

4. Исходя из этого, предположим, что артериальная гипотония может являться фактором риска возникновения и прогрессирования когнитивных расстройств, поэтому у всех пациентов с данным заболеванием следует обращать пристальное внимание на состояние высших психических функций, проводя простые клинико-психологические исследования с помощью шкал оценки когнитивных функций для отслеживания динамики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Михайлов А.А. Хроническая артериальная гипотензия: возможности медикаментозной коррекции. Русский медицинский журнал: независимое издание для практикующих врачей 2004; 12 (7): 468–470.

2. Леонтьева И.В. Артериальная гипотензия у детей и подростков (лекция для врачей). М. 2002; 62.

3. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврологический журнал 2006; 11 (1): 4–12.

4. Козловский В.И. и др. Методы исследования ортостатических реакций. Витебск 2010; 254.

5. Захаров В.В. Диагностика и лечение умеренных когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010; 2: 5–10.

6. Tromop van Dalen C., Thorne K., Common K., Edge G., Woods L. Audit to investigate junior doctor's knowledge of how to administer and score the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *The New Zealand Medical Journal* 2018; 131 (147).

7. Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. Российский медицинский журнал 2017; 25 (25): 1880–1883.

8. Курбанова М.М., Галаева А.А., Стефановская Е.В., Суворкина А.А., Алиханов Н.М. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. Российский семейный врач 2020; 24 (1): 35–44.

9. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Нарушения когнитивных функций при цереброваскулярной патологии. М.: СпецЛит 2022; 229.

10. Щербак М.М. Когнитивные нарушения и их реабилитация в неврологической клинике. М.: Изд. В. Секачев 2021; 228.

REFERENCES

1. Mikbailov A.A. Chronic arterial hypotension: possibilities of drug correction. *Russian Medical Journal: an independent publication for practicing physicians* 2004; 12 (7): 468–470 (in Russian).

2. Leontieva I.V. Arterial hypotension in children and adolescents (a lecture for doctors). Moscow 2002; 62 (in Russian).

3. Yakbno N.N. Cognitive disorders in a neurological clinic. *Neurology Journal* 2006; 11 (1): 4–12 (in Russian).

4. Kozlovsky V.I. et al. Methods for the study of orthostatic reactions. Vitebsk 2010; 254 (in Russian).

5. Zakbarov V.V. Diagnosis and treatment of moderate cognitive impairment. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2010; 2: 5–10 (in Russian).

6. Tromop van Dalen C., Thorne K., Common K., Edge G., Woods L. Audit to investigate junior doctor's knowledge of how to administer and score the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *The New Zealand Medical Journal* 2018; 131 (147).

7. Tkacheva O.N., Cherdak M.A., Mkhitaryan E.A. Examination of patients with cogni-

tive impairment. *Russian Medical Journal* 2017; 25 (25): 1880–1883 (in Russian).

8. *Kurbanova M.M., Galayeva A.A., Stefanovskaya Y.V., Suworkina A.A., Alikbanov N.M.* Modern methods for the diagnosis of cognitive impairment. *Russian Family Doctor* 2020; 24 (1): 35–44 (in Russian).

9. *Odinak M.M., Emelin A.Y., Lobzin V.Y.* Cognitive disorders in cerebrovascular pathology. Moscow: SpetsLit. 2022; 229 (in Russian).

10. *Shcherbakova M.M.* Cognitive disorders and their rehabilitation in a neurological

clinic. Moscow: Ed. by V. Sekachev 2021; 228 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 19.05.2022

Одобрена: 26.05.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Малкова, А.А. Оценка когнитивных функций у пациентов с артериальной гипотонией / А.А. Малкова, А.Д. Пустовалова, Е.А. Борисова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 19–25. DOI: 10.17816/pmj39419-25

Please cite this article in English as: Malkova A.A., Pustovalova A.D., Borisova E.A. Assessment of cognitive functions in patients with arterial hypotension. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 19-25. DOI: 10.17816/pmj39419-25

УДК 616.36-003.826-06: 616-056.52]: 618.173-07: 616.153.915

DOI: 10.17816/pmj39426-32

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПЕЧЕНОЧНЫХ ТЕСТОВ У ПАЦИЕНТОК С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

И.А. Булатова^{1}, А.А. Соболев², И.Л. Гуляева¹*

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

²Клиника женского здоровья, г. Пермь, Россия

CHARACTERISTICS OF LIPID SPECTRUM AND FUNCTIONAL LIVER TESTS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC LIVER STEATOSIS DEPENDING ON DEGREE OF OBESITY DURING MENOPAUSE

I.A. Bulatova^{1}, A.A. Sobol², I.L. Gulyaeva¹*

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²Women's Health Clinic, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить липидный спектр крови и функциональные печеночные тесты у женщин с неалкогольным стеатозом печени (НАСП) в зависимости от степени ожирения в период менопаузы.

Материалы и методы. Проведено обследование 70 пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе (группа НАСП-О-М), средний возраст – $49,9 \pm 1,1$ г., из них 24 женщины с повышенным индексом массы тела (ИМТ), 20 – с ожирением 1-й степени, 18 – со 2-й степени и 8 – с ожирением 3-й степени. Группа контроля включала 30 практически здоровых женщин в менопаузе без ожирения. В сыворотке крови обеих групп исследовали показатели цитолиза, холестаза и липидный спектр.

Результаты. По результатам биохимического исследования в группе пациенток с НАСП-О-М синдрома цитолиза не наблюдалось. При выраженном ожирении регистрировался синдром холестаза по уровню щелочной фосфатазы в крови. Липидный спектр у пациенток с НАСП-О-М

© Булатова И.А., Соболев А.А., Гуляева И.Л., 2022

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Соболев А.А. – терапевт, гастроэнтеролог; Гуляева И.Л. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>].

© Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L., 2022

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Head of Department of Normal Physiology, Professor of Department of Faculty Therapy №2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>; Sobol A.A. – therapist, gastroenterologist; Gulyaeva I. L. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pathologic Physiology, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7521-1732>].

статистически значимо отличался от контрольных данных, регистрировались: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, повышение липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также расчетного индекса атерогенности при снижении фракции липопротеидов высокой плотности.

Выводы. При выраженном ожирении отмечается синдром холестаза с повышением уровня щелочной фосфатазы в крови. Дислипидемия разной степени выраженности регистрируется у всех пациентов со стеатозом и ожирением в менопаузе, более значимая при 2–3-й степени ожирения.

Ключевые слова. Неалкогольный стеатоз печени, дислипидемия, менопауза

Objective. To study the blood lipid spectrum and functional liver tests in women with nonalcoholic liver steatosis (NALS) depending on the degree of obesity during menopause.

Materials and methods. Seventy patients with NALS and obesity (NALS-O-M) in menopause with the mean age of $49,9 \pm 1,1$ years including 24 with increased body mass index (BMI), 20 – with the degree 1 obesity, 18 – the degree 2 obesity and 8 – the degree 3 obesity were examined. The control group involved 30 practically healthy women in menopause without obesity. Blood serum cytology, cholestasis and lipid spectrum indicators were studied in both groups.

Results. According to the results of biochemical investigation, in the group of patients with NALS-O-M syndrome no cytology was observed. In case of marked obesity, cholestasis syndrome by the blood alkaline phosphatase level was identified. Lipid spectrum in patients with NALS-O-M statistically significantly differed from the control: hypercholesterinemia, hypertriglyceridemia, increase in the low- and very low-density lipoproteins as well as calculated index of atherogeneity with decrease in the high-density lipoproteins fraction was registered.

Conclusions. A pronounced obesity causes the cholestasis syndrome with an increase in the blood alkaline phosphatase level. Dyslipidemia of different degree of manifestation is registered in all patients with steatosis and obesity during menopause, being more marked in patients with the degree 2–3 obesity.

Keywords. Nonalcoholic liver steatosis, dyslipidemia, menopause.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) является одной из клинико-морфологических форм и первой стадией неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Согласно протоколу DIREG2, распространенность НАЖБП в Российской Федерации составляет 37,3 %, причем 70,4 % случаев приходится на долю стеатоза [1]. Частота встречаемости НАЖБП и клинической формы НАСП увеличивается с возрастом (особенно у женщин), что обусловлено тем, что с возрастом в печени происходит снижение печеночного кровотока и нарушение клеточного цикла. Исследования, проведенные в эксперименте и клинике, доказали влияние процесса старения на развитие стеатоза печени [2]. По результатам Всероссийского исследова-

ния DIREG 1 самыми часто встречающимися факторами риска развития НАСП были дислипидемия (2-го типа по Фридриксену) – у 75,9 % пациентов и гиперхолестеринемия – у 68,8 % [1]. По другим данным, факторами риска развития стеатоза являлись: возраст от 30 до 59 лет, избыточная масса тела и ожирение – ИМТ более 25 кг/м^2 , гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия [3]. Согласно результатам исследований у 70 – 100 % больных ожирением выявляется стеатоз печени, при этом дислипидемия обнаруживается у 55 – 80 % больных, гипертриглицеридемия – у 20 – 92 % [4].

Цель исследования – изучить липидный спектр крови и функциональные печеночные тесты у женщин с НАСП в зависимости от степени ожирения в период менопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 70 пациенток с НАСП и ожирением в менопаузе (группа НАСП-О-М), средний возраст – $49,9 \pm 1,1$ г., из них 24 женщины с повышенным индексом массы тела (ИМТ), 20 – с ожирением 1-й степени, 18 – 2-й степени и 8 – 3-й степени. Группа контроля включала 30 практически здоровых женщин в менопаузе без ожирения (группа Контроль-БО-М). В группу НАСП-О-М включались пациенты с избыточной массой тела или ожирением (индекс массы тела более 25 кг/м^2 или окружность талии более 80 см), признаками стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, не имеющие синдрома цитолиза.

Биохимические показатели аланинами-нотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина определяли реактивами фирмы Abbott (США), гамму-глутамилтрансферазы (ГГТ) – с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect-4000 (США). Показатели липидного спектра: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – определяли с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на автоматическом биохимическом анализаторе Landwind LW C200i (Китай).

Фракцию ЛПОНП рассчитывали по формуле: $\text{ТГ}/2,2$, индекс атерогенности (ИА) по формуле – $(\text{ХС}-\text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}$.

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ИМТ в группе женщин НАСП-О-М значимо превышал значения группы контроля. По данным биохимического исследования у пациенток с НАСП-О-М сывороточные уровни АЛТ, ГГТ и ЩФ хотя и имели значимые различия с контрольной группой женщин, но находились в пределах референсных значений наборов, что свидетельствует об отсутствии синдромов цитолиза и холестаза при стеатозе и ожирении у женщин в менопаузе (табл. 1).

По данным литературы признаки цитолиза определяются у 50–90 % пациентов с клинической формой стеатогепатита. При этом трансаминазы не превышают 2–4 верхние границы референтного интервала. Для отличия гистологически верифицированного стеатогепатита от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ ($> 60 \text{ ЕД/л}$) и АСТ ($> 35,2 \text{ ЕД/л}$) [5]. У больных НАЖБП примерно в 90 % случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня ГГТ в среднем до уровня 3–4 верхних пределов нормы. Высокий уровень ГГТ является предиктором выраженного ФП у пациентов с НАЖБП.

Липидный спектр у пациенток с НАСП статистически значимо отличался от контрольных данных, регистрировались: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ЛПНП-емия, снижение ЛПВП, повышение ЛПОНП и ИА. Дислипидемия по данным литературы выявляется у 55–80 % больных НАЖБП, у 20–92 % регистрируется гипертриглицеридемия [4]. Нами в эксперименте на модели фруктозоиндуцированного стеа-

тоза печени было показано, что у животных развивается дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, ЛПОНП-емии и статистически значимое снижение концентрации ЛПВП. При этом показатели цитолиза и холестаза не имели достоверных отличий от таковых в контрольной группе животных [6–8].

При анализе биохимических показателей у женщин в менопаузе с НАСП в зависимости от степени ожирения выявлено значимое увеличение уровня ЩФ в группе с 3-й степенью ожирения ($p = 0,034$), что свидетельствует о развитии холестаза при выраженном ожирении (табл. 2).

Таблица 1

Индекс массы тела, функциональные печеночные тесты и липидный спектр крови в группах пациенток с НАСП на фоне ожирения в период менопаузы и практически здоровых женщин без ожирения в менопаузе

Показатель	Контроль-БО-М ($n = 70$)	НАСП-О-М ($n = 30$)	p
ИМТ, кг/м ²	20,3 (19,4–22,6)	29 (32,9–36,3)	0,001
АЛТ, Ед/л	15,9 (10,1–23,5)	20 (17–27,5)	0,006
АСТ, Ед/л	22,6 (18,7–27)	19 (17–22)	0,136
Общий билирубин, мкмоль/л	10,2 (8–14,4)	8,9 (6,6–10,9)	0,198
ГГТ, Ед/л	10,8 (10,1–16,2)	20,5 (14,9–24,8)	0,021
ЩФ, Ед/л	56 (47,5–63,8)	73 (56–97)	0,031
ХС, ммоль/л	4,5 (4,2–5)	5,7 (5,2–6,3)	0,001
ТГ, ммоль/л	0,8 (0,6–1,0)	1,4 (1–1,9)	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,6–1,7)	1,3 (1,1–1,6)	0,037
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,5–3,4)	3,6 (3,2–4)	0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,3 (0,3–0,4)	0,8 (0,5–,9)	0,001
ИА	1,7 (1,5–2)	3,3 (2,7–4,2)	0,001

Примечание: p – значимость различий.

Таблица 2

Индекс массы тела, функциональные печеночные тесты и липидный спектр крови в группах пациенток с НАСП в зависимости от степени ожирения в период менопаузы

Показатель	НАСП-ИМТ повышен, группа 1, $n = 24$	НАСП-О-1, группа 2, $n = 20$	НАСП-О-2, группа 3, $n = 18$	НАСП-О-3, группа 4, $n = 8$	p
Возраст, лет	50,6 ± 1,7	50,5 ± 2,2	49,6 ± 2,3	46,5 ± 2,8	$p_{1-2} = 0,961$ $p_{2-3} = 0,583$ $p_{3-4} = 0,145$
ИМТ, кг/м ²	28,4 (27,9–29,1)	33,0 (30,7–33,4)	37,3 (36,0–38,5)	45,2 (44,7–45,6)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,001$
АЛТ, Ед/л	20,0 (15,0–23,0)	21,0 (18,3–27,0)	20,9 (16,0–34,0)	21,0 (19,0–25,0)	$p_{1-2} = 0,189$ $p_{2-3} = 0,887$ $p_{3-4} = 0,977$
АСТ, Ед/л	19,0 (17,6–21,0)	19,0 (15,0–22,5)	19,0 (19,0–24,0)	20,0 (19,0–23,0)	$p_{1-2} = 0,850$ $p_{2-3} = 0,590$ $p_{3-4} = 0,662$

Показатель	НАСП-ИМТ повышен, группа 1, $n = 24$	НАСП-О-1, группа 2, $n = 20$	НАСП-О-2, группа 3, $n = 18$	НАСП-О-3, группа 4, $n = 8$	p
Общий билирубин, мкмоль/л	8,8 (7,7–9,8)	9,9 (6,9–10,0)	7,5 (5,1–8,9)	11,0 (10,9–11,3)	$p_{1-2} = 0,705$ $p_{2-3} = 0,182$ $p_{3-4} = 0,053$
ГТТ, Ед/л	21,3 (19,7–22,8)	21 (17,1–22)	17,5 (14,6–26,8)	25,2 (18,9–23,5)	$p_{1-2} = 0,564$ $p_{2-3} = 0,762$ $p_{3-4} = 0,617$
ЩФ, Ед/л	67,2 (45,6–106,3)	73,0 (61,5–88,5)	62,0 (53,0–85,0)	210,0 (93,0–234,0)	$p_{1-2} = 0,648$ $p_{2-3} = 0,587$ $p_{3-4} = 0,034$
ХС, ммоль/л	6,1 (5,6–6,4)	5,6 (5,3–6,6)	5,7 (5,5–6,1)	5,8 (4,5–5,7)	$p_{1-2} = 0,211$ $p_{2-3} = 0,737$ $p_{3-4} = 0,442$
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,0–1,7)	1,3 (1,0–1,6)	1,9 (1,2–2,3)	1,8 (1,1–2,0)	$p_{1-2} = 0,937$ $p_{2-3} = 0,047$ $p_{3-4} = 0,449$
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,1–1,7)	1,4 (1,2–1,6)	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (1,0–1,8)	$p_{1-2} = 0,843$ $p_{2-3} = 0,048$ $p_{3-4} = 0,854$
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,6–4,2)	3,5 (3,2–4,0)	3,5 (3,0–3,8)	3,4 (2,3–3,3)	$p_{1-2} = 0,205$ $p_{2-3} = 0,806$ $p_{3-4} = 0,422$
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 (0,6–0,8)	0,7 (0,5–0,9)	0,9 (0,8–1,0)	0,8 (0,5–1,0)	$p_{1-2} = 0,971$ $p_{2-3} = 0,206$ $p_{3-4} = 0,524$
ИА	3,3 (2,7–4,2)	3,0 (2,7–3,4)	4,1 (3,2–4,6)	4,0 (3,0–4,5)	$p_{1-2} = 0,406$ $p_{2-3} = 0,025$ $p_{3-4} = 0,326$

Примечание: p – значимость различий между группами.

При анализе липидного спектра у пациенток с НАСП в менопаузе регистрировалось увеличение выраженности дислипидемии в виде гипертриглицеридемии ($p = 0,047$), снижения уровня ЛПВП ($p = 0,048$) и повышения ИА ($p = 0,025$) при переходе из 1-й во 2-ю и 3-ю степень ожирения.

Выводы

1. При выраженном ожирении 3-й степени отмечается синдром холестаза с повышением уровня ЩФ в крови.

2. Дислипидемия разной степени выраженности регистрируется у всех пациенток со стеатозом и ожирением в менопаузе. При этом более значимые изменения липидного спектра в виде гипертриглицеридемии, снижения уровня ЛПВП и повышения ИА наблюдаются при 2–3-й степени ожирения.

Библиографический список

1. Драткина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной

жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2014; 4 (24): 32–38.

2. Li Z.T., Ji F., Han X.W., Wang L., Yue Y.Q., Wang Z.G. The Role of Gastroesophageal Reflux in Provoking High Blood Pressure Episodes in Patients with Hypertension. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2018; 8 (52): 685–690.

3. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 1 (64): 73–84.

4. Лазебник Л. Б., Голованова У.В., Туркина С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 1 (1): 4–52.

5. Крочева Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 7 (155): 43–51.

6. Гуляева И.Л., Мифтахова А.М., Булатова И.А., Курцев Б.В. Патогенетическое обоснование применения «Джинуры Прокумбенс» для профилактики развития неалкогольного стеатоза печени (экспериментальное исследование). *Международный научно-исследовательский журнал* 2021; 8 (110): 100–105, available at: <https://research-journal.org/wp-content/uploads/2021/08/8-110-2.pdf>

7. Мифтахова А.М., Гуляева И.Л., Булатова И.А. Динамика функциональных печеночных тестов на экспериментальной модели животных на фоне приема Джинуры Прокумбенс. Наука и инновации-современные концепции: сборник научных статей по ито-

гам работы международного научного форума 2021; 48–51.

8. Мифтахова А.М., Гуляева И.Л., Булатова И.А. Влияние водного экстракта «Джинуры Прокумбенс» на липидный спектр на фоне экспериментального стеатоза печени. Высшая школа: научные исследования: сборник межвузовского международного конгресса 2021; 92–96.

REFERENCES

1. Drapkina O.M., Ivasbkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective follow-up study DIREGL 01903). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2014; 4 (24): 32–38 (in Russian).

2. Li Z. T., Ji F., Han X.W., Wang L., Yue Y.Q., Wang Z.G. The Role of Gastroesophageal Reflux in Provoking High Blood Pressure Episodes in Patients with Hypertension. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2018; 8 (52): 685–690.

3. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 1 (64): 73–84.

4. Lazebnik L.B., Golovanova U.V., Turkina S.V. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2021; 1 (1): 4–52 (in Russian).

5. Krolevets T. S., Livzan M.A. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2018; 7 (155): 43–51 (in Russian).

6. Gulyaeva I.L., Miftakhova A.M., Bulatova I.A., Kurtsev B.V. Pathogenetic justification of the use of Dzhigurda Procumbens for the prevention of the development of non-alco-

holic liver steatosis (experimental study). *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* 2021; 8 (110): 100–105, available at: <https://research-journal.org/wp-content/uploads/2021/08/8-110-2.pdf>.

7. *Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L., Bulatova I.A.* Dynamics of functional liver tests on an experimental animal model against the background of taking Jinuri Procumbens. *Nauka i innovatsii-sovremennye kontseptsii: sbornik nauchnykh statey po itogam raboty mezhdunarodnogo nauchnogo foruma* 2021; 48–51 (in Russian).

8. *Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L., Bulatova I.A.* The effect of the aqueous extract of

Jinura Procumbens on the lipid spectrum against the background of experimental liver steatosis. *Vyssshaya shkola: nauchnye issledovaniya: sbornik mezhvuzovskogo mezhdunarodnogo kongressa* 2021; 92–96 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.06.2022

Одобрена: 22.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Булатова, И.А. Характеристика липидного спектра и функциональных печеночных тестов у пациенток с неалкогольным стеатозом печени в зависимости от степени ожирения в период менопаузы / И.А. Булатова, А.А. Соболев, И.Л. Гуляева // *Пермский медицинский журнал*. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 26–32. DOI: 10.17816/pmj39426-32

Please cite this article in English as: Bulatova I.A., Sobol A.A., Gulyaeva I.L. Characteristics of lipid spectrum and functional liver tests in patients with nonalcoholic liver steatosis depending on degree of obesity during menopause. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 26-32. DOI: 10.17816/pmj39426-32

УДК 618.3: 575.1

DOI: 10.17816/pmj39433-40

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е.А. Росюк^{1,2}, А.В. Городничева^{1}, И.Л. Меньшикова¹, Ю.А. Казанцев¹, А.Г. Шibaева²*

¹Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,

²Центр семейной медицины, г. Екатеринбург, Россия

GENETIC CAUSES OF EARLY MISCARRIAGE IN PATIENTS AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Е.А. Rosyuk^{1,2}, A.V. Gorodnicheva^{1}, I.L. Menshikova¹, Yu.A. Kazantsev¹, A.G. Shibaeva²*

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg,

²Center for Family Medicine, Yekaterinburg, Russian Federation

Цель. Проанализировать частоту встречаемости патологического кариотипа при беременности, наступившей естественным путем, с помощью применения вспомогательных репродуктивных технологий. Невынашивание беременности (НБ) – важная проблема современного акушерства, которая остается актуальной на протяжении многих десятилетий. Существует ряд генетических факторов, влияющих на процесс гестации. В настоящее время обсуждается проблема негативного влияния методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на кариотип плода и повышение риска НБ.

Материалы и методы. Использовались данные кариотипирования абортного материала от 256 женщин с диагнозом «неразвивающаяся беременность», с указанием возраста, срока гестации на момент прерывания беременности за период с 2018 по 2020 г., предоставленные АО «Центр семейной медицины» г. Екатеринбурга. Проведен статистический анализ частоты встречаемости патологических кариотипов в разных группах, выделенных на основе способа наступления беременности.

Результаты. В большей степени проблема НБ, ассоциированная с патологическим кариотипом плода, возникает при беременности, наступившей естественным путем, что может быть связано с отсутствием прегравидарной подготовки. При ВРТ, в особенности с применением донорского материала, заведомо происходит отбор клеток без аномалий кариотипа. Проблема же НБ после применения ВРТ может быть связана с другими факторами риска.

© Росюк Е.А., Городничева А.В., Меньшикова И.Л., Казанцев Ю.А., Шibaева А.Г., 2022

тел. +7 912 216 02 74

e-mail: agorodnicheva99@gmail.com

[Росюк Е.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии; Городничева А.В. (*контактное лицо) – студентка V курса; Меньшикова И.Л. – студентка V курса; Казанцев Ю.А. – студент V курса; Шibaева А.Г. – цитогенетик, заведующая цитогенетической лабораторией].

© Rosyuk E.A., Gorodnicheva A.V., Menshikov I.L., Kazantsev Yu.A., Shibaeva A.G., 2022

tel. +7 912 216 02 74

e-mail: agorodnicheva99@gmail.com

[Rosyuk E.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology; Gorodnicheva A.V. (*contact person) – fifth-year student; Menshikova I.L. – fifth-year student; Kazantsev Yu.A. – fifth-year student; Shibaeva A.G. – cytogeneticist, Head of Cytogenetic Laboratory].

Выводы. Имеющиеся данные обращают внимание исследователей на необходимость проведения преимплантационного генетического тестирования для своевременной диагностики хромосомных аномалий плода. С целью повышения репродуктивного здоровья населения может быть предложен такой метод, как генетический паспорт беременной.

Ключевые слова. Генетические аномалии, невынашивание беременности, кариотип, абортус.

Objective. To analyze the frequency of occurrence of a pathological karyotype during pregnancy that occurred naturally and through the use of ART. Miscarriage (MC) is a significant problem for the medical community. There is a number of factors affecting the process of gestation. Currently, there is an opinion about the impact of assisted reproductive technologies (ART) methods on the fetal karyotype and an increase in the risk for MC when they are used.

Materials and methods. The study used the data of karyotyping of abortive material from 256 women diagnosed the "non-developing pregnancy" with indication of age and gestational age at the time of termination of pregnancy for the period from 2018 to 2020, provided by JSC "Center for Family Medicine" in Yekaterinburg. In the course of the work, a statistical analysis of the frequency of occurrence of pathological karyotypes in different groups, identified on the basis of the method of pregnancy, was carried out.

Results. To a greater extent, the problem of MC associated with a pathological fetal karyotype, occurs during natural pregnancy. This may be due to the lack of pregravid preparation. In addition, during ART, especially with the use of donor material, the cells without karyotype abnormalities are selected. The problem of MC after the use of ART may be associated with other somatic or functional risk factors.

Conclusions. The available data on the possible genetic causes of early MC draw attention to the need for preimplantation genetic testing to make a timely diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. In order to improve the reproductive health of the population, such method as a pregnant woman genetic passport can be proposed.

Keywords. Genetic abnormalities, miscarriage, karyotype, abortion.

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивание беременности (НБ) является значимой медико-социальной проблемой, имеющий особое значение в аспекте неблагоприятной демографической ситуации в стране и регионе [1]. Частота НБ составляет от 10 до 25 % в популяции. От 50 до 70 % случаев данной патологии приходится на I триместр беременности [2]. К потере беременности на ранних сроках в значительной части случаев приводит нарушение генетической структуры кариотипа [1]. Среди причин, вызывающих генетически обусловленное НБ, можно выделить две основные группы: генетические аномалии со стороны матери и патологический генотип плода.

К НБ со стороны матери приводят мутации в генах, играющих ключевую роль в обеспечении нормальной гестации [3]: гены, кодирующие гемостатическую функцию

(обеспечение имплантации эмбриона) [8], гены иммунологической системы (обеспечение выживаемости полуаллогенного плода) [5, 6], гены эндотелиальной дисфункции [6], гены фолатного цикла (обеспечение активного роста и дифференцировки тканей эмбриона) [4], гены энергетического обмена, а также гены, кодирующие гормоны и их рецепторы [7].

Учитывая идентичность генотипа плода и плаценты, отклонение от нормальной структуры генотипа плода является фактором НБ по ряду причин: во-первых, аномальный кариотип может привести к формированию летальных пороков развития плода, что приводит к прерыванию беременности [15, 17, 20]. Во-вторых, генетические мутации могут нарушать структуру генов плаценты, обеспечивающих нормальное развитие беременности: гены, кодирующие ангиогенез, ремоделирование спиральных артерий, инвазию трофобласта [15].

Причинами генетических аномалий плода выступают сбалансированные структурные хромосомные перестройки родителей (5–7 % семей), приводящие к формированию патологических гамет [15, 16], и факторы внешней среды (экологические, инфекционные, токсические и др.), обуславливающие их случайные мутации [17, 18].

В настоящее время единственной возможностью родить здорового ребенка у таких семей является обращение к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [7, 8], однако даже при их использовании частота НБ составляет 30 % [11, 12], а доля хромосомных аномалий – 50–65 % [13]. Учитывая, что у пар, включенных в программы ВРТ, имеются факторы дополнительного риска для НБ, утверждение о роли ВРТ в увеличении риска развития хромосомных нарушений, распространенное в медицинских кругах, – сомнительно. В связи с этим представляется значимым анализ частоты встречаемости патологического кариотипа плода как при естественной беременности, так и после ВРТ.

Цель исследования – проанализировать частоту встречаемости патологического кариотипа при беременности, наступившей естественным путем, а также с помощью применения ВРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одноцентровое когортное ретроспективное сравнительное исследование данных кариотипирования абортивного материала от 256 женщин с диагнозом «неразвивающаяся беременность», с указанием возраста, срока гестации на момент прерывания беременности за период с 2018 по 2020 г. на базе АО «Центр семейной медицины», г. Екатеринбург.

Пациентки были распределены на две группы:

– 1-я группа (132 человека) – случаи нормального кариотипа абортуса (51,6 %);

– 2-я группа (124 человека) – случаи с аномальным кариотипом абортуса (48,4 %).

Критерии включения в исследование: наличие диагноза «неразвивающаяся беременность в сроке до 22 недель гестации», наличие результата кариотипа абортуса.

Критерии исключения из исследования: срок потери беременности свыше 22 недель гестации, отсутствие исследования кариотипа плодного яйца (эмбриона).

Также для проведения сравнительного анализа было выделено три группы в зависимости от способа наступления беременности:

I группа ($n = 36$) – беременность наступила естественным путем;

II группа ($n = 149$) – беременность наступила в результате ЭКО+ИКСИ;

III группа ($n = 26$) – беременность наступила в результате ЭКО+ИКСИ с донорскими клетками (яйцеклетка и / или сперматозоид).

Работа проведена в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013). Статистическая обработка исследуемых данных выполнена при помощи пакета программ для статистической обработки данных Statistica для Windows 10 и Microsoft Excel 2010. Проверку на нормальность распределения проводили по критерию Колмогорова – Смирнова. Распределение по возрасту и сроку гестации на момент аборта соответствует нормальному.

Для качественных показателей представлены абсолютные и относительные величины (%). Статистическая достоверность оценивалась по методу одностороннего критерия Стьюдента для двух долей. Для количественных показателей представлены средние значения со стандартной ошибкой среднего, стандартное отклонение. Статистическую значимость количественных показателей определяли с помощью t -критерия Стьюден-

та. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Абортивный материал был получен от женщин в возрасте от 23 до 46 лет, средний возраст женщин составил $34,6 \pm 0,27$ г. В большинстве случаев возраст женщин находится в диапазоне 30,3–38,9 г. ($\sigma = 4,3$). В группах с нормальным ($n = 132$) и патологическим ($n = 124$) кариотипом, средний возраст женщин составил $34,2 \pm 0,38$ и $35 \pm 0,39$ г. соответственно. Различия незначительны и статистически не значимы ($p = 0,1337$).

Нормальный кариотип был выявлен в 132 случаях, что составляет 51,6 %, оставшиеся 48,4 % приходятся на патологический кариотип ($n = 124$).

Среди аномалий кариотипа (случаи второй группы) наиболее часто встречались анеуплоидии – в 87,1 % случаев ($n = 108$): моносомии ($n = 14$), трисомии ($n = 94$). Оставшуюся часть в доле аномалий занимают полиплоидии, среди которых встречались кариотипы с трехкратным ($n = 8$) и четырехкратным ($n = 2$) набором хромосом.

Срок аборта был указан в 237 случаях. В исследуемой выборке аборт происходил от 3-й до 11-й недели гестации, в среднем на $6,05 \pm 0,14$ недели. В большинстве случаев аборт происходил в интервале от 3,8 до 8,2 недели гестации ($\sigma = 2,2$).

В группах с нормальным и патологическим кариотипом средний срок аборта составил $5,9 \pm 0,19$ и $6,2 \pm 0,21$ недели гестации соответственно. Различия незначительны и статистически не значимы ($p = 0,2761$).

В 215 случаях был указан способ наступления беременности: беременность, наступившая естественным путем, – 36 (16,7 %), беременность, наступившая с помощью ВРТ, – 179 (83,3 %). Из них у 149 женщин беременность наступила путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с инъекцией сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) (83,2 %), у 26 женщин – ЭКО с ИКСИ с применением донорских клеток (14,5 %), у 2 – суррогатное материнство, у 2 – контролируемая индукция овуляции для дальнейшего естественного оплодотворения.

На основании способа наступления беременности были выделены три исследуемые группы, в которых осуществлен анализ частоты встречаемости нормальных и патологических кариотипов абортусов: I группа – кариотипы абортусов от беременностей, наступивших естественным путем (36 случаев), II группа – кариотипы абортусов от беременностей, наступивших путем ЭКО с ИКСИ с применением собственных клеток (149 случаев), III группа – кариотипы абортусов от беременностей, наступивших путем ЭКО с ИКСИ с применением донорских клеток (26 случаев) (таблица).

Частота встречаемости нормального и патологического кариотипа абортусов в исследуемых группах

Группа	Нормальный кариотип		Патологический кариотип	
	абс.	%	абс.	%
I, $n = 36$	13	36,1	23	63,9
II, $n = 149$	81	54,4	68	45,6*
III, $n = 26$	17	65,4	9	34,6**

Примечание: * – различия между I и II группами статистически достоверны, $p = 0,0495$; ** – различия между I и III группами статистически достоверны, $p = 0,0229$.

В I группе частота встречаемости патологического кариотипа составила 63,9 % ($n = 23$), во II – 45,6 % ($n = 68$), в III – 34,6 % ($n = 9$).

Во II (45,6 %) и III (34,6 %) группах, где наступление беременности произошло с помощью методов ВРТ, аномалии кариотипа встречаются статистически реже в сравнении с I группой (63,9 %), $p = 0,0495$ и $p = 0,0229$ соответственно. Статистически значимых различий во встречаемости патологического кариотипа между II и III группами выявлено не было, $p = 0,2962$.

В большей степени проблема НБ, ассоциированная с патологическим кариотипом плода, возникает при беременности, наступившей естественным путем. Это может быть связано с отсутствием в ряде случаев прегравидарной подготовки при естественном наступлении беременности. Кроме того, при ВРТ, в особенности при ВРТ с применением донорского материала, заведомо происходит отбор клеток без аномалий кариотипа. Проблема же НБ после применения ВРТ может быть связана с другими факторами риска, соматическими или функциональными, которые имеются у пациенток.

С целью повышения репродуктивного здоровья населения может быть предложен такой перспективный метод, как генетический паспорт беременной, который будет включать в себя диагностическую панель вариантов определенных патологических полиморфизмов генов, играющих важную роль в нарушении детородной функции и бесплодии. Это позволит пациенткам, минуя несколько эпизодов НБ, истощающих организм матери, сразу обратиться к помощи ВРТ для профилактики НБ по поводу патологического кариотипа плода.

Выводы

1. Средний возраст женщин с диагнозом НБ с нормальным и аномальным кариоти-

пом абортуса не отличается и составляет 34–35 лет.

2. Патологический кариотип абортуса наиболее часто встречается у пациенток с естественно наступившей беременностью (63,9 %), тогда как после ВРТ аномальный кариотип отмечается в 34–45 % случаев.

3. Таким образом, имеющиеся данные о возможных генетических причинах НБ на ранних сроках обращают внимание исследователей на необходимость проведения преимплантационного генетического тестирования для своевременной диагностики хромосомных аномалий плода.

Библиографический список

1. Сияжкова А.А., Шипицына Е.В., Будилова О.В., Болотских В.М., Савичева А.М. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. Журнал акушерства и женских болезней 2019; 2: 59–70, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnestichekie-i-mikrobiologicheskie-prediktory-nevynashivaniya-beremennosti>.
2. Самигуллина А.Э., Кушубекова А.К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности. Современные проблемы науки и образования 2018; 6: 141.
3. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности. Вестник ИВГМА 2019; 1: 33–36, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-folatnogo-tsikla-u-zhenschin-s-nevynashivaniem-beremennosti>.
4. Perez N., Ostojić S., Kapović M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril. 2017; 107 (1): 150–9.
5. Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recur-

rent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2017; 91 (2): 265–84.

6. Трифонова Е.А., Ганьжа О.А., Габидулина Т.В., Степанов В.А. Роль генов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции в формировании структуры наследственной предрасположенности к привычному невынашиванию беременности. *Медицинская генетика* 2018; 17 (3): 34–42.

7. Babia W., Finan R.R., Al-Mutawa M. et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *VJOG* 2018; 125 (6): 729–735.

8. Зайкова В.В. Прогнозирование плацентарных нарушений при беременности после экстракорпорального оплодотворения: дис. канд. мед. наук: 14.01.01 – Акушерство и гинекология. ФГБОУ ВО «Южно-Уральский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 2021; 128.

9. Лебедев Г.С. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; 4: 4–13.

10. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кастрикин Ю.В., Даренков С.П. Мужской фактор бесплодия в аспекте невынашивания беременности. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2021; 3: 78–82.

11. Смирнова А.А., Зыряева Н.А., Жорданидзе Д.О., Анишина М.Б., Кира Е.Ф. Невынашивание беременности как показание к преимплантационному генетическому тестированию. *Журнал акушерства и женских болезней* 2019; № 5, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-beremennosti-kak-pokazanie-k-preimplantatsionnomu-geneticheskomu-testirovaniyu>.

12. Исмаилова М.К. Значимость проведения предимплантационной генетической диагностики в программе экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский вестник*

Башкортостана 2018; 6 (78): 28–33, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachimost-provedeniya-predimplantatsionnoy-geneticheskoy-diagnostiki-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya>.

13. Кузьмин В.Н., Машина М.А. О влиянии факторов риска на исходы беременности, наступившей вследствие вспомогательных репродуктивных технологий. *Лечащий врач* 2020; (1): 52–54.

14. Гончук Е. Н. Пути улучшения репродуктивных исходов при ВРТ – современная доказательная база и практическое значение. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2019; 9 (4): 512–520.

15. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Миляева Н.М., Лаврентьева И.В. Генетические аспекты невынашивания беременности: учебное пособие. Екатеринбург 2022; 104.

16. Смирнова А.А. и др. Преимплантационное генетическое тестирование с целью профилактики невынашивания беременности после ЭКО. *Репродуктивная медицина* 2019; 3 (40): 65–71.

17. Фетисова И.Н., Мальшикина А.И., Семенов С.С., Бойко Е.Л., Полумискова Е.В., Фетисов Н.С. Преимплантационная генетическая диагностика эмбрионов в программе экстракорпорального оплодотворения как способ профилактики наследственной патологии. *Вестник ИвГМА* 2018; 3: 10–13, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/preimplantatsionnaya-geneticheskaya-diagnostika-embrionov-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya-kak-sposob-profilaktiki>.

18. Фетисова И.Н., Посисеева Л.В., Поляков А.В. Наследственные факторы при различных формах нарушения репродуктивной функции супружеской пары. *Иваново: Иваново* 2009; 240.

19. Зотова Н.В., Казьмина Н.В., Маркова Е.В., Полстяная Г.Н., Махалова Н.А., Новосельцева А.В. Диагностика генетических факторов невынашивания беременности.

Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2007; 5 (3): 12–15.

20. Тумалаева О.М., Магомедов М.Г., Магомедова Д.М. Экспериментальное моделирование неразвивающейся беременности при воздействии неблагоприятных экологогигиенических факторов окружающей среды. Проблемы экологической медицины: материалы IX научно-практической конференции, Махачкала, 18 октября 2019 года. Махачкала: Дагестанский государственный медицинский университет 2019; 232–242.

21. Кокорина Н.В., Грак Л.В., Альферович Е.Н. Тератогенез: учебно-методическое пособие. Минск: ИВЦ Минфина 2018; 64, available at: <https://elib.bsu.by/handle/123456789/218735>.

REFERENCES

1. Sinjakova A.A., Shipicyna E.V., Budilovskaja O.V., Bolotskih V.M., Savicheva A.M. Clinical, anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. *Zh. akush. i zhen. bolezni*. 2019; 2: 59–70, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anamnesticheskie-i-mikrobiologicheskie-prediktory-nevynashivaniya-beremennosti>.
2. Samigullina A.Je., Kusbubekova A.K. Analysis of the frequency and structure of miscarriage. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2018; 6: 141 (in Russian).
3. Fetisova I.N., Malysbkina A.I., Fetisov N.S. Polymorphism of folate cycle genes in women with miscarriage. *Vestnik IvGMA* 2019; 1: 33–36, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/polimorfizm-genov-folatnogo-tsikla-u-zhenschin-s-nevynashivaniem-beremennosti>.
4. Perez N., Ostojić S., Kapović M., Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2017; 107 (1): 150–9.e2.
5. Shi X., Xie X., Jia Y., Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2017; 91 (2): 265–84.
6. Trifonova E.A., Gan'zba O.A., Gabidulina T.V., Stepanov V.A. The role of angiogenesis and endothelial dysfunction genes in the formation of the structure of hereditary predisposition to recurrent miscarriage. *Medicinskaja genetika* 2018; 17 (3): 34–42 (in Russian).
7. Babia W., Finan R.R., Al-Mutawa M. et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *BJOG* 2018; 125 (6): 729–735.
8. Zajkova V.V. Prediction of placental disturbances in pregnancy after ivf fertilization: dis. kand. med. nauk: 14.01.01 – Akusherstvo i ginekologiya. FGBOU VO «Yuzhno-Ural'skiy Gosudarstvennyy meditsinskiy universitet» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii 2021; 128 (in Russian).
9. Lebedev G.S. i dr. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija* 2019; 4: 4–13 (in Russian).
10. Korsbunov M.N., Korsbunova E.S., Kasatrikin Ju.V., Darenkov S.P. Male factor of infertility in the aspect of miscarriage. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik* 2021; 3: 78–82 (in Russian).
11. Smirnova A.A., Zyrjaeva N.A., Zbor-danidze D.O., Ansbina M.B., Kira E.F. Miscarriage as an indication for preimplantation genetic testing. *Zh. akush. i zhen. bolezni*. 2019; 5, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevynashivanie-beremennosti-kak-pokazanie-k-preimplantatsionnomu-geneticheskomu-testirovaniyu>.
12. Ismajlova M.K. Significance of preimplantation genetic diagnosis in the program of in vitro fertilization. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2018; 6 (78): 28–33, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachimost>

provedeniya-predimplantatsionnoy-geneticheskoy-diagnostiki-v-programme-ekstrakorporalno-go-oplodotvoreniya.

13. Kuz'min V.N., Mashina M.A. On the influence of risk factors on the outcomes of pregnancy due to assisted reproductive technologies. *Lechashhij Vrach* 2020; (1): 52–54 (in Russian).

14. Gopchuk E.N. Ways to improve reproductive outcomes in ART – modern evidence base and practical value. *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaja Evropa* 2019; 9 (4): 512–520 (in Russian).

15. Kovalev V.V., Kudrjavceva E.V., Miljaeva N.M., Lavrent'eva I.V. Uchebnoe posobie: Genetic aspects of miscarriage. Ekaterinburg 2022; 104 (in Russian).

16. Smirnova A.A. *i dr.* Preimplantation genetic testing to prevent miscarriage after IVF. *Reproduktivnaja medicina* 2019; 3 (40): 65–71 (in Russian).

17. Fetisova I.N., Malysbkina A.I., Semenenko S.S., Bojko E.L., Polumiskova E.V., Fetisov N.S. Preimplantation genetic diagnosis of embryos in the program of in vitro fertilization as a way to prevent hereditary pathology. *Vestnik IvGMA* 2018; 3: 10–13, available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/preimplantatsionnaya-geneticheskaya-diagnostika-embriionov-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya-kak-sposob-profilaktiki>.

18. Fetisova I.N., Posiseeva L.V., Poljakov A.V. Hereditary factors in various forms of

impaired reproductive function of a married couple. Ivanovo: Ivanovo 2009; 240 (in Russian).

19. Zotova N.V., Kaz'mina N.V., Markova E.V., Polstyanaya G.N., Makhalova N.A., Novosel'tseva A.V. Diagnosis of genetic factors of miscarriage. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina* 2007; 5 (3): 12–15 (in Russian).

20. Tumalaeva O.M., Magomedov M.G., Magomedova D.M. Experimental modeling of non-developing pregnancy under the influence of unfavorable ecological and hygienic environmental factors. *Problemy jekologicheskoy mediciny: materialy IX nauchno-prakticheskoy konferencii, Mahachkala, 18 oktjabrja 2019 goda. Mahachkala: Dagestanskij gosudarstvennyj medicinskij universitet* 2019; 232–242 (in Russian).

21. Kokorina N.V., Grak L.V., Al'ferovich E.N. *Teratogenesis: ucheb.-metod. posobie.* Minsk: IVTs Minfina 2018; 64, available at: <https://elib.bs.by/handle/123456789/218735> (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.06.2022

Одобрена: 23.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Генетические причины невынашивания беременности на ранних сроках у пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий / Е.А. Росюк, А.В. Городничева, И.Л. Меньшикова, Ю.А. Казанцев, А.Г. Шибаева // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 33–40. DOI: 10.17816/pmj39433-40

Please cite this article in English as: Rosyuk E.A., Gorodnicheva A.V., Menshikova I.L., Kazantsev Yu.A., Shibaeva A.G. Genetic causes of early miscarriage in patients after assisted reproductive technologies. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 33-40. DOI: 10.17816/pmj39433-40

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.36 – 004

DOI: 10.17816/pmj39441-57

ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

А.П. Щёктова

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

LIVER CIRRHOSIS

A.P. Shchyokotova

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

Циррозы печени являются тяжелым заболеванием, 11-й по частоте причиной смерти в мире, 50 % больных умираю в течение 5 лет. Этиологическими факторами наиболее часто являются алкогольная болезнь печени и хронические вирусные гепатиты. В патогенезе циррозов печени участвуют общепатологические механизмы: повреждение гепатоцитов, эндотелиальная дисфункция, оксидантный стресс, активация фиброза, патологическая регенерация, неоангиогенез, нарушение архитектоники органа с развитием портальной гипертензии. В прогрессировании патологии печени играют роль генетические факторы. В зависимости от этиологии циррозов печени имеются особенности патогенеза, клиники, морфологии, диагностики, лечения и прогноза при алкогольной болезни печени, хронических вирусных гепатитах, неалкогольной жировой болезни печени, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе печени, гемохроматозе, болезни Вильсона – Коновалова, болезни дефицита альфа-1-антитрипсина. Среди редких причин ЦП отмечены синдром Бадда – Киари, сердечный цирроз, индийский детский цирроз.

Ключевые слова. Цирроз печени, этиология, патогенез, печеночные синдромы при циррозе печени, особенности циррозов различной этиологии.

The liver cirrhosis (LC) is a severe disease, the 11th by the cause of death in the world, 50 % of patients die during 5 years. The most frequent etiological factors are alcoholic disease of the liver and chronic viral hepatitis. The following general pathological mechanisms are involved in LC pathogenesis: hepatocyte damage, endothelial dysfunction, oxidant stress, fibrosis activation, pathological regeneration, neoangiogenesis, architectonic impairment of the organ with the development of portal hypertension. Genetic factors contribute to

© Щёктова А.П., 2022

тел. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru

[Щёктова А.П. – профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук, доцент].

© Shchyokotova A.P., 2022

tel. +7 964 185 70 18

e-mail: al_shchekotova@mail.ru.

[Shchyokotova A.P. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics].

the progression of the liver pathology. Depending on the LC etiology, there are the features of pathogenesis, clinical picture, morphology, diagnostics, treatment and prognosis for alcoholic liver disease, chronic viral hepatitis, nonalcoholic fat liver disease, autoimmune hepatitis, primary biliary LC, hemochromatosis, Wilson-Konovalov disease, A1-antitrypsin deficiency disease. Among rare causes of LC, there are noted Budd-Chiari syndrome, cardiac cirrhosis, Indian childhood cirrhosis.

Keywords. Liver cirrhosis, etiology, pathogenesis, hepatic syndrome in liver cirrhosis, features of cirrhosis of different etiology.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭТИОЛОГИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

Хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) страдают 1,5 млрд человек в мире. Циррозом печени (ЦП) по данным ВОЗ в 2015 г. страдали около 2,8 млн человек, умерли 1,3 млн. Из этих смертей алкоголь стал причиной 348 тыс., хронический гепатит С (ХГЦ) – 326 тыс., а хронический гепатит В (ХГВ) – 371 тыс. [1]. Ежегодно примерно 1 млн смертей происходит из-за осложнений цирроза, что делает цирроз 11-й по частоте причиной смерти в мире, несмотря на активную трансплантацию печени в развитых странах. ЦП является шестой по частоте причиной смерти в Российской Федерации. Согласно мировой статистике, 50 % пациентов с ЦП умирают в течение 5 лет. Алкоголь и неалкогольная жировая болезнь печени являются основными причинами развития ЦП в западных и промышленно развитых странах, тогда как вирусный гепатит – преобладающая причина ЦП в странах с низким и средним уровнем дохода, в том числе и в нашей стране [2].

Определение. ЦП – заболевание, при котором развивается диффузное разрастание соединительной ткани с образованием узлов регенерации, возникающих в результате некроза гепатоцитов, что нарушает дольчатую структуру органа. ЦП является результатом прогрессирования хронических гепатитов (ХГ), поэтому причины и патогенез такие же, хотя при различных нозологических формах гепатита есть

особенности в скорости прогрессирования, клинической картине и прогнозе [3].

Этиология ЦП. Вирусный, алкогольный, лекарственный, вторичный билиарный, врожденный, при следующих заболеваниях: гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона – Коновалова), гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, тирозиноз, галактоземия, гликогенозы, застойный (недостаточность кровообращения), болезнь и синдром Бадда – Киари, обменно-алиментарный, при следующих состояниях: наложение обходного тонкокишечного анастомоза, ожирение/метаболический синдром, тяжелые формы сахарного диабета, цирроз печени неясной этиологии (криптогенный), первичный билиарный, индийский детский цирроз.

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

После острого повреждения (например, при инфекции гепатотропными вирусами и др.) клетки паренхимы регенерируют и замещают некротизированные или подвергшиеся апоптозу гепатоциты. Этот процесс ассоциируется с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора регенерация замедляется, и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген. Распределение его зависит от повреждающего фактора. При хроническом

вирусном гепатите В (ХВГ) и хронических холестатических заболеваниях печени фиброз первоначально локализуется вокруг портальных трактов, в то время как при алкогольной болезни печени – в перипортальной или перисинусоидальной области. По мере прогрессирования заболевания печени наблюдается трансформация коллагеновых волокон в мостовидный фиброз и, в конечном счете, развитие цирроза [4].

Ключевая клетка патогенеза фиброза – звездчатая клетка печени (ЗКП). ЗКП являются основным продуцентом экстрацеллюлярного коллагенового матрикса в поврежденной печени. В нормальной печени ЗКП находятся в пространстве Диссе и являются основным хранилищем витамина А. Вследствие хронического повреждения наблюдается активация ЗКП или их дифференцировка в миофибробластоподобные клетки, которые приобретают сократительные, провоспалительные и фиброгенетические свойства. Активированные ЗКП мигрируют и аккумулируются в месте поражения ткани, вырабатывая при этом большое количество коллагена [5].

Факторы патогенеза:

1. Повреждение гепатоцитов под действием этиологического фактора, усугубляющееся эндогенной интоксикацией (алкоголь и др.). Повреждение гепатоцитов ведет к некрозам гепатоцитов и воспалению.

2. Воспаление (гистологически – лейкоцитарная инфильтрация) – выработка поврежденными клетками провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-6 и др.). Инфильтрация при разной этиологии процесса может быть моноцитарной, нейтрофильной, лимфоцитарной.

3. Оксидантный стресс при воздействии этиологического фактора ведет к активации перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот и повреждению мембран и оргanelл гепатоцитов.

4. Эндотелиальная дисфункция при воздействии этиологического фактора ведет к дисбалансу между вазоактивными соединениями – оксидом азота и эндотелином, нарушает кровоснабжение паренхимы печени, а также повышает сократимость звездчатых клеток печени. Это ведет к сужению синусоидов с развитием динамической портальной гипертензии и нарушению внутрипеченочного кровообращения. На фоне повреждения эндотелия внутрипеченочных сосудов повышается выработка васкулоэндотелиального фактора, который способствует неоангиогенезу с последующей перестройкой сосудистой архитектоники печени и стимулирует совместно с эндотелином развитие фиброза в печени.

5. Развитие грубой соединительной ткани в печени. Фиброз развивается (перипортально, перипортально, перисептально) за счет активации звездчатых клеток печени и выработки соединений экстрацеллюлярного матрикса (гиалуриновой кислоты и др.).

6. Нарушение метаболических функций и цитолиз гепатоцитов.

7. Формирование порочного патогенетического круга с прогрессированием поражения печени, вторичными некрозами гепатоцитов и активацией их регенерации (повышается выработка альфа-фетопротеина), а также образованием узлов регенерации с нарушением долькового строения печени.

8. Неоангиогенез с нарушением архитектоники сосудов печени.

9. Развитие цирроза (массивное развитие соединительной ткани, нарушение архитектоники печени с развитием ложных долек).

10. Формирование портальной гипертензии и коллатерального кровообращения между портальной веной с нижней и верхней полыми венами и их сосудистыми системами с развитием осложнений ЦП и дальнейшим усугублением поражения гепатоцитов.

11. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы (стимуляция регенерации гепатоцитов с возникновением мутаций, особенно при воздействии гепатотропных вирусов на геном клеток печени).

12. Генетические факторы играют роль в предрасположенности к хроническому гепатиту (ХГ) и ЦП при воздействии этиологических факторов.

При заболеваниях печени выявлены многочисленные достоверные взаимосвязи между печеночными клинико-биохимическими синдромами, в том числе метаболическими нарушениями, тестами поражения эндотелия, активацией перекисного окисления липидов, маркерами фиброза печени, некоторыми показателями неспецифического иммунитета/цитокинами, изменением параметров тромбоцитарного гемостаза, уровнем вирусной нагрузки [6, 7].

Особенности патогенеза фиброза печени связаны, особенно на ранних этапах развития, с этиологией ХДЗП. **При алкоголь-индуцированных заболеваниях печени** алкоголь повышает продукцию митохондриями оксидантов в гепатоцитах, что ведет к развитию апоптоза. Ацетальдегид, основной продукт метаболизма алкоголя, и активированные звездчатые клетки стимулируют воспалительные и фиброгенетические сигналы. **Патогенез HBV-HCV-инфекций:** помимо прямого и иммунноопосредованного ответа на инфекцию, некоторые белки вирусов стимулируют воспаление и фиброгенетическую активность ЗКП. При хронических холестатических поражениях, таких как **первичный билиарный цирроз** (ПБЦ), Т-лимфоциты и цитокины опосредуют персистирующее поражение желчных путей. Билиарные клетки секретуют фиброгенные медиаторы, активирующие поргальные миофибробласты, секретирующие молекулы коллагена. При

неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) гиперглицеринемия и резистентность к глицерину ведут к повышению в сыворотке уровня свободных жирных кислот, в результате чего развивается стеатоз печени, при этом стимулируются оксидативный стресс и провоспалительные цитокины, которые индуцируют апоптоз гепатоцитов и ведут к накоплению воспалительных клеток, что способствует прогрессии фиброза [4, 5].

В Бюллетене ВОЗ (2020) указано, что у людей, инфицированных вирусом гепатита В во взрослом возрасте, при отсутствии других сопутствующих заболеваний хроническая инфекция развивается менее чем в 5 % случаев. В случае развития хронической инфекции вирусом гепатита В у 20–30 % заболевание приводит к циррозу и /или раку печени [8]. После первичного инфицирования вирусом гепатита С у 80 % больных происходит хронизация заболевания, при этом медленное прогрессирование наблюдается в большинстве случаев (80 %), а у 20 % – быстрое прогрессирование с развитием ЦП [9]. **Факторы хронизации вирусных гепатитов:** генетические – HLA-II (аллели DQB1 0301 и DRB111), вирусный генотип. Факторы быстрого **прогрессирования** фиброза: присоединение дельта-гепатита, мужской пол, старший возраст, чрезмерное употребление алкоголя, инсулинорезистентность, повышенный индекс массы тела, стеатогепатит, иммунодепрессия.

Фиброз может регрессировать при ликвидации этиологического фактора, но в большинстве случаев это недостижимо, хотя при алкогольном поражении возможна регрессия изменений на фоне абстиненции. Получены данные о регрессе ЦП в экспериментальных моделях при использовании ряда препаратов, блокирующих разные факторы (молекулы), участвующие в патогенезе фиброза [5].

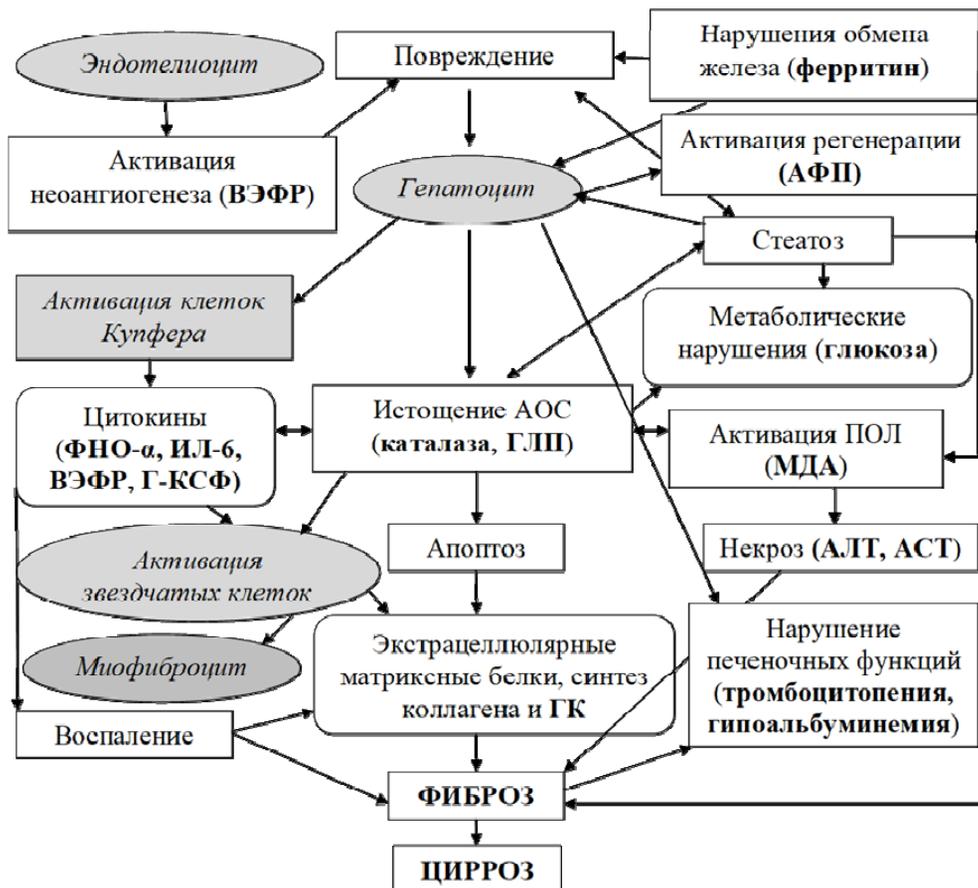


Рис. Патогенез ХДЗП [7]

Генетические предикторы развития и прогрессирования ХДЗП. Прогрессирование поражения печени, в том числе до стадии ЦП, связано не только с продолжающимся воздействием этиологических факторов, но и особенностями генетических факторов пациента с ХДЗП (рисунок). Гены, регулирующие воспалительный ответ на повреждение (ряд генов интерлейкинов, интерферонов), определяют фиброгенетический ответ на повреждение. Гены, опосредующие продукцию супероксидных радикалов (NADPH-оксидаза), регулируют как воспалительную активность, так и накопление коллагена. Исследуется роль генов антиоксидантных ферментов, вазоактивных цитокинов

(интерлейкины, TNF- α , васкулоэндотелиальный фактор роста и др.), гена гиалуроновой кислоты. При алкогольных заболеваниях печени к этим генам могут быть отнесены те, которые кодируют активность ферментов, метаболизирующих алкоголь. При ХГС также имеются генетические вариации, которые ответственны за персистенцию HCV-инфекции, ответ на противовирусную терапию и прогрессию заболевания печени (IL-28, ангиотензин) [5, 7].

Одним из подходов к идентификации генов предрасположенности к ЦП, независимо от этиологии заболевания, является метод геномного сканирования. Примером такого анализа является исследование,

проведенное в США в 2007 г., результатом которого было определение семи полиморфизмов кандидатных генов – предикторов риска развития ЦП на фоне хронического гепатита. Частота встречаемости маркерных полиморфизмов при ЦП составляет от 18,5 до 87,3 %. Из семи генетических предикторов, у трех (в 1, 3, 15-й хромосомах) пока не идентифицирована функция генов, в четырех случаях ранее были неизвестна их роль в патогенезе заболеваний печени [10].

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ

«Золотой стандарт» диагностики ХДЗП – морфология печени при пункционной биопсии печени интраоперационной (изредка). Гистологические признаки ЦП печени: дистрофия и некроз гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, нарушение регенерации, диффузный фиброз, структурная перестройка и деформация органа с формированием узлов регенерации, которые состоят из пролиферирующих гепатоцитов и пронизаны соединительнотканными прослойками (септами). Возникают так называемые ложные дольки, в которых сосуды расположены неправильно (центральная вена отсутствует, портальные триады обнаруживаются непостоянно) [4]. Изменение сосудистой архитектоники печени усиливает сопротивление кровотоку в печени и развитие портальной гипертензии (ПГ). Особенности морфологии могут зависеть от основного поражения, которое привело к циррозу, например, тельца Маллори (алкогольный гиалин) при АБП, обилие жировых вакуолей при неалкогольном стеатогепатите, «песочные» ядра гепатоцитов при вирусном гепатите.

При выраженном ЦП биопсия противопоказана, так как может сопровождаться кровотечением [11].

КЛИНИКА ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ (КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПЕЧЕНОЧНЫЕ СИНДРОМЫ)

Анамнез. Острый вирусный гепатит (В, С), оперативные вмешательства (возможность инфицирования гепатотропными вирусами), переливания крови, алкогольный анамнез, употребление наркотиков, лекарственные препараты и др.

Клиника поражения печени весьма разнообразна, это связано с тем, что печень является не только пищеварительной железой, но и важнейшим органом регуляции гомеостаза и участвует в регуляции всех биохимических метаболических процессов в организме (липидного, углеводного, белкового, гормонального обмена и пр.). При хроническом поражении печени клинические симптомы могут быть слабо выражены, нередко в первую очередь выявляются изменения в лабораторных тестах. Выраженность печеночных синдромов зависит от активности воспаления, выраженности фиброза в органе [4, 11].

Болевой синдром. Слабые боли в правом подреберье, могут усиливаться при физической нагрузке, обычно связаны с растяжением глиссоновой капсулы при воспалительной инфильтрации печени.

Гепатомегалия. Обычно умеренная, с постепенным уменьшением, плотноэластической консистенции.

Диспепсический синдром. Снижение аппетита, тошнота, вздутие живота, неустойчивый стул (закономерно развивается дисбактериоз кишечника).

Астеновегетативный синдром. Слабость, раздражительность, нарушение сна, похудание (нарушение дезинтоксикационной функции печени).

Синдром цитолиза гепатоцитов. Гиперферментемия (АЛТ, АСТ и др.), паренхиматозная желтуха (гипербилирубинемия

с преимущественным повышением свободного билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), темная моча, тенденция к обесцвечиванию кала), желтуха.

Синдром холестаза (внутрипеченочного). Кожный зуд, желтуха с повышением преимущественно конъюгированного билирубина, холестерина, повышение гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), ЩФ, 5-нуклеотидазы.

Метаболические нарушения. Могут быть связаны с первичным метаболическим синдромом – ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия. Признаки метаболического синдрома могут быть и вторичными на фоне хронического поражения печени (нарушение липидного и углеводного обменов, в том числе перегрузка гепатоцитов каплями липидов с развитием изменений в липидном спектре крови, развитие «печеночного» сахарного диабета, нарушения минерального обмена). Ряд нарушений обмена может быть также этиологическим фактором развития ЦП, в том числе при гемохроматозе и болезни Вильсона – Коновалова.

Гепатоцеллюлярная недостаточность / синдром малой печеночной недостаточности. Развивается при тяжелом гепатите (нарушение синтетической и метаболической функции печени): снижение концентрации альбумина, увеличение протромбинового времени, геморрагический синдром, «печеночные знаки»: пальмарная эритема (гиперемия тенар, гипотенар, подушечек пальцев), сосудистые «звездочки» (в основном на передней поверхности груди – симптом «ожерелья», исчезают при надавливании), признаки интоксикации, нарушение гормонального обмена и половой функции (аменорея, снижение либидо, гинекомастия у мужчин) и др.

Мезенхимально-воспалительный синдром. Повышение тестов воспаления – СОЭ,

СРП, фибриноген, глобулины, повышение температуры до субфебрильных цифр, боли в суставах, мышцах, признаки гломерулонефрита. При аутоиммунном гепатите ведущим является **аутоиммунный синдром**: увеличение гамма-глобулинов, IgG, аутоантител.

Дифференциация печеночных синдромов несколько условна, поскольку симптомы при некоторых синдромах может быть одни и те же, что связано с многообразными клинико-лабораторными проявлениями патогенеза ХДЗП и наличием у больного нескольких синдромов. При ЦП появляются синдромы ПГ и осложнения ЦП (асцит, гиперспленизм, печеночная энцефалопатия, пищеводно-желудочное кровотечение, гепаторенальный синдром и др.) [4, 11].

ОСОБЕННОСТИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Алкогольная болезнь печени (АБП) – клинико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем, от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий – фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Самая часта причина смертности в Европе от патологии печени – АБП: в среднем 41 % смертей от болезней печени связаны с алкоголем, особенно в развитых странах, хотя доля заболеваний печени неустановленной этиологии также высока – это зависит от адекватности диагностики и учета заболеваемости. В частности, АБП в Финляндии достигает 90 %, в Румынии – почти столько же приходится на болезни печени неуточненной этиологии. Использование алкоголя является ведущим фактором риска бремена болезней во всем мире, на

которые приходится почти 10 % смертей в мире среди населения в возрасте 15–49 лет [12]. Согласно прицельным статистическим исследованиям, каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольных висцеропатий [13]. Официальная заболеваемость алкоголизмом в 2017 г. в России составила 1304,6 тыс. человек. Точную цифру распространенности алкоголизма, а тем более злоупотребления алкоголем, измерить крайне трудно. Считают, что количество указанных лиц составляет соответственно 5 и 20 % от общего числа населения Российской Федерации. АБП развивается у 60–100 % лиц, злоупотребляющих алкоголем, и практически у каждого больного, страдающего алкоголизмом [14].

Нужно подчеркнуть, что в большинстве случаев имеет место гиподиагностика алкогольного ЦП, зачастую пациентам ставят диагноз алиментарного/алиментарно-токсического либо криптогенного ЦП.

Влияние алкоголя зависит от количества, частоты употребления, времени употребления, типа спиртного напитка. Безопасным считается употребление 10 г чистого этанола/день.

Диагноз алкогольной болезни печени можно предположить при: регулярном употреблении алкоголя более 20 г/сут для женщин и более 30 г/сут для мужчин и при наличии клинических/лабораторных нарушений, характерных для патологии печени. У значительной части больных с гистологическими признаками АБП нет клинических или лабораторных симптомов. «Бессимптомные» пациенты, потребляющие критическое количество алкоголя, должны пройти соответствующие скрининговые исследования. Можно предполагать АБП у пациентов с внепеченочными проявлениями алкогольного поражения: симметричная периферическая нейропатия, панкреатит, кардиомиопатия [15].

Лабораторные тесты, выявляющие алкогольную нагрузку. Непрямые маркеры: повышение ГТТ, АСТ, АЛТ, MCV – макроцитоз, но эти тесты имеют низкую чувствительность (24–75 %) и специфичность для АБП. Прямые маркеры метаболизма этанола: EtG – этилглюкоронид, EtS – этилсульфат, Peth – фосфатидилэтанол, FAEEs – этиловые эфиры жирных кислот. Они имеют высокую специфичность, более длинное окно детекции по сравнению с прямым определением этанола в крови или выдыхаемом воздухе. Хотя на результаты исследования могут влиять другие факторы (например, состояние почек).

Изменения лабораторных тестов, характерные для АБП: соотношение АСТ/АЛТ > 1 на фоне синдромов холестаза, цитолиза, воспаления (нейтрофильный лейкоцитоз более $(10-12) \cdot 10^9/\text{л}$) [14].

Для оценки прогноза пациентов с АБП используют диагностические шкалы [15].

Шкалы оценки прогноза при АБП. При плохом прогнозе рекомендуется **трансплантация печени**.

1. mDF (Maddrey score) = $4,6 \cdot$ (протромбиновое время – контрольное время) + общий билирубин мг/дл;

Концентрацию билирубина, выраженную в мг/дл, нужно перевести в международную систему единиц СИ (SI), для этого умножить на 18. **Плохой прогноз при значении индекса ≥ 21 .**

2. Шкала MELD: это модель терминальной стадии болезни печени для определения риска летального исхода в 90-дневный срок, ранее разработанная для больных, нуждающихся в трансплантации печени. MELD (в баллах) вычисляется по формуле: $\text{MELD} = 11,2 \cdot \ln(\text{МНО}) + 9,57 \cdot \ln(\text{креатинин, мг/дл}) + 3,78 \cdot \ln(\text{билирубин, мг/дл}) + 6,43$, где: \ln – натуральный логарифм. Нижняя граница нормы для каждого показателя 1, максимальное значение для уровня

креатинина – 4. В случае, если пациент находится на гемодиализе, уровень креатинина считают равным 4. Перевод билирубина из мг/дл в ммоль/л: значение умножить на 18. Перевод креатинина из мг/дл в мкмоль/л: умножить на 88,4. Плохой прогноз при значении индекса ≥ 32 .

3. Gahs (шкала алкогольного гепатита Глазго). В 1-й или 7-й день госпитализации оцениваются показатели шкалы Глазго (GAHS). **Более 8** полученных баллов говорит о возможном летальном исходе в ближайшее время:

№ п/п	Показатель	Баллы		
		< 50	≥ 50	–
1	Возраст, лет	< 15	≥ 15	–
2	Лейкоциты, 10^9 /л	< 5	≥ 5	–
3	Мочевина, ммоль/л	< 1,5	1,5–2,0	≥ 2
4	Протромбиновое время, с	< 7,3	7,3–14,6	> 14

4. Шкала Lille: $3,19 - 0,101 \cdot \text{возраст} + 0,147 \cdot \text{альбумин в день поступления} + 0,0165 \cdot \text{изменение билирубина} - 0,206 \cdot \text{почечная недостаточность, принимаемая за 0 при ее отсутствии и 1, если присутствует} - 0,0065 \cdot \text{билирубин} - 0,0096 \cdot \text{протромбиновое время}$. Индекс $> 0,45$ означает потерю ответа на кортикостероиды.

Ведение АБП:

1. Воздержание от алкоголя – краеугольный камень терапии.

2. Необходима оценка состояния питания пациента. Должно быть ежедневное потребление 35–40 ккал/кг массы тела и более и 1,2–1,5 г/кг белка внутрь. Белковая энергетическая недостаточность присутствует почти у каждого пациента с тяжелой АБП и связана с плохим прогнозом. Настоятельно рекомендуется использование зондового питания, если пациенты не могут поддерживать адекватное пероральное потребление.

3. При алкогольном ЦП класса А и В: применяют адеметионин (гептрал) в дозе 1200 мг/сут перорально на протяжении 2 лет, что достоверно уменьшает летальность или потребность в трансплантации. Препарат оказывает мембранопротективное и антиоксидантное действие, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, оказывает антифибротическое, нейропротективное, холеретическое действие.

4. В целях борьбы с алкогольной интоксикацией – дополнительно ежедневно 10–15 мл метадоксила внутривенно на 500 мл 5%-ного раствора глюкозы в течение 5–7 дней. Выводит этанол и продукты его метаболизма, оказывает мембранопротективное, антиоксидантное, антифибротическое действие.

5. Учитывая потенциальный риск энцефалопатии, рекомендуется назначение витаминов группы В.

6. Другие общие подходы включают: лечение печеночной энцефалопатии (лактулоза, рифаксимин), лечение асцита (ограничение соли и др.), профилактика почечной недостаточности, избегание диуретиков и нефротоксических препаратов.

♦ **Кортикостероиды** (ГКС). Кортикостероиды в отсутствие активной инфекции показаны больным с выраженным АГ/ЦП для снижения смертности в ближайшем будущем. При тяжелой АБП назначение кортикостероидов комбинируют с N-ацетилцистеином (5 дней, ежедневно). Использование кортикостероидов ограничено опасениями по поводу повышенного риска сепсиса и желудочно-кишечного кровотечения. Раннее выявление лиц, не отвечающих на кортикостероиды (в течение 7 дней), важно для определения правил прекращения приема и ограничения ненужного воздействия (шкала Lille). По окончании курса лечения кортикостероидами можно снизить дозу в течение 3 недель.

В случае отсутствия ответа на кортикостероиды, необходимо рассмотреть вопрос о трансплантации печени [14, 15].

Оценка тяжести заболевания и специфической терапии:

◆ mDA менее 32 или GANS менее 9 – не назначают специфическую терапию ГКС;

◆ mDA более 32 или GANS более 9 специфическая терапия – преднизолон в дозировке 40 мг/сут.

Оценка эффективности терапии (через 7 дней): шкала Lille более 0,45 – закончить лечение и оценить возможность ранней трансплантации; шкала менее 0,45 – продолжить терапию до 28 дней.

Прогноз АБП. Около 90 % злоупотребляющих алкоголем имеют стеатоз, который может медленно прогрессировать до алкогольного стеатогепатита и цирроза. Алкогольный стеатогепатит является прогрессирующим поражением и имеет повышенный риск ЦП и гептоцеллюлярной карциномы (ГЦК). При плохом прогнозе по шкалам рекомендуется трансплантация печени [15].

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ / ЦИРРОЗЫ ПЕЧЕНИ

Чем выше активность при вирусных гепатитах, тем быстрее идет прогрессирование болезни до развития ЦП. При низкой активности гепатита через 20 лет ЦП развивается у 30 % пациентов с ХГС, при высокой активности уже через 10 лет у всех больных заболевание трансформируется в ЦП. Средняя продолжительность развития ГЦК для больных с HCV-инфекцией составляет 28–29 лет.

Наличие маркеров персистенции вирусов при ЦП диктует назначение противовирусных препаратов. Противовирусная терапия при инфекции HBV у пациентов с ЦП класса А по шкале Child-Pugh: могут использоваться препараты интерферонового ряда, однако при их применении необходимо

помнить о риске развития инфекционных осложнений и декомпенсации функции печени у этой категории больных. Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеотидов/нуклеозидов (ламивудин и др.). При ЦП на фоне HCV лечение осуществляется по рекомендациям для лечения ХГС [3]. Лицам с нарушением функции печени (ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh) лечение проводится в специализированных центрах аналогами нуклеозидов. Необходим мониторинг состояния больных, в том числе оценка вирусной нагрузки [3, 8, 9, 16].

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется избыточным накоплением жира (триглицеридов) в печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем. Развивается в рамках метаболического синдрома. В США около 6 млн человек страдают неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), в Европе распространенность НАСГ составляет около 5 % популяции. Определение согласно EASL: стеатоз > 5 % гепатоцитов при гистологическом исследовании или содержание жира в печени > 5,6 % при протонной магнитно-резонансной спектроскопии либо при магнитно-резонансной томографии. НАЖБП также связана с повышенным риском преждевременного атеросклероза и смерти, вызванной сердечно-сосудистыми причинами. НАЖБП включает простой неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и развивающийся на его фоне НАСГ. Фиброз печени обычно прогрессирует медленно (в среднем на одну стадию каждые 14 лет при стеатозе и каждые 7 лет при НАСГ), однако ≈ у 20 % больных прогрессирование фиброза является быстрым (видимо, зависит от генетической предрасположенности). У больных НАЖБП риск развития ЦП и гепа-

тоцеллюлярного рака увеличен, но главная причина смерти – заболевания сердечно-сосудистой системы [17].

Клиника: обычно ожирение, гепатомегалия (75 % больных), артериальная гипертензия. В лабораторных тестах: чаще холестаз, реже цитолиз, гипергликемия, повышение холестерина, ЛПНП, триглицеридов, гиперурикемия [11].

Лечение НАЖБП. Снижение веса за счет изменения диеты с ограничением жиров и физических упражнений. Имеются данные об эффективности пиоглитазона и витамине Е; возможно применение гепатопротекторов (эссенциале и др.), бариатрическая хирургия может дать улучшение в тяжелых случаях ожирения. В случае развития ЦП возможна трансплантация печени [17].

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – хроническое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, и протекающее со значительной гипергамма-глобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител к печеночно-специфическому липопротеину, гладкой мускулатуре, ядру гепатоцитов, которые чаще наблюдаются у людей, носителей антигенов гистосовместительности HLA, – В8, DR3, DR4. Распространенность аутоиммунных гепатитов в мире варьируется от 4 до 25 случаев на 100 тыс. населения. Преобладают женщины. Существует два пика заболеваемости: в 20–30 лет и в 50–70 лет [18].

Клиника, диагностика. Клинические проявления при АИГ разнообразны – от бессимптомного к тяжелому, иногда фульминантному течению с наличием с внепеченочных поражений. При обследовании больных АИГ часто обнаруживаются сосудистые звездочки на шее, лице, руках, стрии на

бедрях, брюшной стенке, наблюдается гирсутизм, кушингоидный тип лица.

Повышение сывороточной ЩФ/ГГТ и/или конъюгированного билирубина при отрицательных маркерах вирусной инфекции (HBsAg и анти-HCV отрицательные) – начало диагностики. Антимитохондриальные антитела (более 1/40) выявляются в 90 % случаев при характерной клинической картине, антитела к печеночно-специфическому липопротеину, гладкой мускулатуре (в титре 1:88), антиядерные антитела (в 30 % случаев). Снижение тромбоцитов, альбумина, протромбинового времени/МНО – указывают на формирование ЦП на фоне АИГ, повышение билирубина указывает на прогрессирование цирроза. Из клинико-биохимических синдромов поражения печени в сочетании с артериальной гипертензией характерны выраженный цитолитический (активность сывороточных трансаминаз превышает норму в 5–10 раз) и мезенхимально-воспалительный синдромы [4, 11, 18].

Для подтверждения АИГ желательна биопсия печени. Морфологическая картина соответствует тяжелому хроническому гепатиту. Цирроз развивается быстро.

Лечение АИГ. Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна дают основание для попытки назначения других иммуносупрессоров: 6-меркаптопурина, циклофосфамида, циклоспорина и др. При лечении в течение трех лет стойкая ремиссия наступает у 25 % больных, в остальных случаях наступает рецидив, 10-летняя выживаемость составляет в среднем 93 %. Определенный эффект дает включение в комплекс лечебных мер урсодезоксихолевой кислоты (урсосана), которая обладает также иммуномодулирующим действием. Трансплантация печени показана при тяжелом течении АИГ: прогноз трансплантации благоприятный, 5-летняя выживаемость достигает 96 % [18].

Первичный билиарный цирроз

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) отражает последствия иммунного и клеточного повреждения эпителиальных клеток желчных путей, приводящие к холестазу и прогрессирующему фиброзу печени. Заболевание относительно быстро прогрессирует до терминальной стадии – ЦП, средняя выживаемость среди тех, кто не лечится, составляет 9–10 лет. ПБЦ остается преобладающим женским заболеванием, начало обычно в возрасте > 40 лет. Распространенность колеблется в широких пределах 1,9–24,0 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость составляет 1–2 случая на 100 тыс. населения в год [19].

Начальный симптом холестаза – зуд – возникает из-за задержки секреции желчных кислот, рано развивается желтуха. Через несколько месяцев возникают ксантелазмы на веках и ксантомы на коже лица и в других местах (отложения холестерина).

Для **диагностики** ПБЦ необходимо выявить повышение уровня ЩФ и наличие антимитохондриальных антител в диагностическом титре $\geq 1:40$. При отсутствии специфичных антител биопсия печени необходима для установления диагноза ПБЦ. Гистологически выявляются воспалительные гранулемы в сочетании с фокальной облитерацией желчных протоков.

В настоящее время выделяют перекрестный синдром ПБЦ/АИГ [20].

Лечение ПБЦ:

1. Методы, замедляющие прогрессирование ПБЦ. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и обетихолевая кислота одобрены для лечения ПБЦ – обладают иммуномодулирующим действием, замещают недостаток выработки желчных кислот. Терапия УДХК из расчета 13–15 мг/кг/сут длительно/в течение жизни. Хорошим биохимическим ответом через год терапии УДХК считается

уровень сывороточного билирубина ≤ 17 мкмоль/л, уровень ЩФ ≤ 3 от верхней границы нормы, АСТ ≤ 2 норм. При неадекватном ответе на УДХК внутрь назначают обетихолевую кислоту: показана при повышении ЩФ более 1,67 раза от верхней границы нормы и /или повышении билирубина более 2 от верхней границы нормы. Начиная с 5 мг/кг, титруют дозу по 10 мг по переносимости в течение 6 месяцев.

2. По показаниям – глюкокортикоиды.

3. Радикальное лечение тяжелого ПБЦ – пересадка печени. Трансплантация печени должна обязательно рассматриваться в терминальной стадии заболевания, когда уровень билирубина превышает 103 мкмоль/л или имеет место декомпенсированный ЦП с возможной смертью в течение года. Результат после трансплантации печени обычно благоприятен, 5-летняя выживаемость 80–85 % [19].

ГЕМОХРОМАТОЗ

Гемохроматоз (пигментный цирроз, бронзовый диабет) – генетически обусловленное заболевание, проявляется нарушением обмена железа с накоплением его в тканях и органах. Высокая частота встречаемости: до восьми случаев на 1000 населения предполагает гетерозиготное носительство патологического гена у 10–13 % населения. Но диагностируют редко, что объясняется фенотипической гетерогенностью заболевания и отсутствием патогномичных симптомов [4].

Генетический гемосидероз развивается в результате: 1) мутации гена, сцепленного с А-локусом комплекса HFE на коротком плече 6-й хромосомы – C282Y; 2) мутации гена, находящегося на коротком плече 6-й хромосомы – H63D.

В организме здорового человека содержится 3–4 г железа, при гемохроматозе –

20–60 г. Железо накапливается в органах и тканях: печени, поджелудочной железе, миокарде, селезенке, коже (гиперпигментация), эндокринных железах и других местах. Избыточное накопление железа в организме может спровоцировать развитие не только ЦП, но и сердечной недостаточности, сахарного диабета и др.

Классификация: 1) первичный (классический, генетический, врожденный, бронзовый диабет, пигментный цирроз печени), описано пять типов; 2) вторичный гемохроматоз (гемосидероз), связанный с повторными кризами гемолитической и мегалобластной анемий, многократными переливаниями крови, неправильным лечением препаратами железа [11].

Диагностика. Наиболее практичным тестом скрининга является определение сывороточного железа, насыщения трансферрина и ферритина. Насыщение трансферрина более чем 50 % у мужчин и 45 % женщин, существенно повышенный уровень ферритина сыворотки, что означает избыток железа в организме в целом [4].

Окончательный диагноз гемохроматоза может быть установлен при биопсии печени: железо накапливается в виде гемосидерина, преимущественно в гепатоцитах и эпителиальных клетках желчевыводящих путей (специальная окраса Перльса).

Лечение: 1) диета с ограничением продуктов, содержащих железо (рыба, мясо, яйца и других), отказ от алкоголя; 2) препараты, связывающие железо и способствующие его выведению (дефероксамин, Б-десфераль); 3) эффективный метод лечения – повторные кровопускания (до 250–500 мл), что способствует удалению железа из организма и приводит к улучшению общего состояния, уменьшению пигментации и размеров печени.

При развитии ЦП на фоне гемохроматоза риск возникновения рака печени возрастает в 200 раз [11, 21].

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА – КОНОВАЛОВА

Болезнь Вильсона – Коновалова (БВК) – редкое генетическое заболевание, встречается примерно у 1 из 30 тыс. человек. БВК вызывается мутацией в гене белка болезни Вильсона (АТР7В). Этот белок переносит избыток меди в желчь, где она выводится с продуктами жизнедеятельности. Заболевание аутосомно-рецессивное.

Симптомы обычно появляются в возрасте от 5 до 35 лет и связаны с накоплением в организме избытка меди. Симптомы обычно связаны с поражением головного мозга и печени. Клинические проявления со стороны печени включают рвоту, слабость, скопление жидкости в животе (из-за раннего развития ЦП), отек ног, желтуху и зуд. Поражение печени при БВК: по типу хронического гепатита, фульминантного гепатита, длительное латентное течение, проявляющееся на стадии ЦП. Симптомы, связанные с ЦНС, включают тремор, ригидность мышц, проблемы с речью, изменения личности, беспокойство и психоз. Характерно появление желтовато-зеленой или зеленовато-коричневой пигментации по периферии роговицы – кольцо Кайзера – Флейшнера, являющейся отложениями меди (у 50 % больных) [4].

Диагностика включает определение в крови уровня церулоплазмينا (аномально низкие показатели < 0,2 г/л), анализов мочи и биопсии печени. Диагностически значимый уровень суточной экскреции меди > 1,6 мкМ/сут. • 1,73 м² или > 100 мкг/сут. • 1,73 м² [11].

Лечение. Диета с исключением печени, шоколада, орехов, грибов и моллюсков, особенно омаров. В терапию включают хелатирующие агенты, такие как триентин и d-пеницилламин, а также добавки с цинком. Осложнения БВК могут включать печеночную недостаточность, рак печени и пора-

жение почек. Трансплантация печени показана тем, у кого другие методы лечения неэффективны [21].

БОЛЕЗНЬ ДЕФИЦИТА АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

Дефицит антитрипсина альфа-1 (A1AD или AATD) – это генетическое заболевание, которое может привести к заболеванию в основном легких и печени. Нормальный уровень альфа-1-антитрипсина в крови составляет около 1,0–2,7 г/л. Одна из функций этого белка – защитить органы от нейтрофильной эластазы, фермента, который может разрушать соединительную ткань. Это заболевание встречается примерно у 1 из 1500–3500 человек. У 15 % взрослых с дефицитом A1AT развивается ЦП [4].

Клинические проявления зависят от особенностей мутаций. Ярко выраженные проявления развиваются при снижении антитрипсина до 10–20 % от нормы. При этом поражаются различные органы: печень (гепатит, цирроз, карцинома), легкие (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема, бронхоэктазы, астма), кожа (псориаз, васкулит), кишечник, почки (гломерулонефрит), сосуды (васкулит, аневризмы), сердце. Среди симптомов: гиперпигментация кожи (грифельно-серый цвет с коричневым оттенком), слизистых оболочек и сетчатки; сердечная недостаточность; сахарный диабет; артрит.

Лечение. Применяются внутривенные инфузии белка A1AT и трансплантация легких при тяжелых заболеваниях. Пациентам с тяжелым поражением печени, помимо консервативной терапии, показана трансплантация печени [11, 21].

РЕДКИЕ БОЛЕЗНИ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЦИРРОЗУ ПЕЧЕНИ

Синдром Бадда – Киари – очень редкое заболевание, которым страдает один из

миллиона взрослых. Заболевание вызвано закупоркой печеночных вен, дренирующих печень, в ряде случаев с обструкцией нижней полой вены, которая ведет к закупорке синусоидов, ишемии и в конечном счете к некрозу гепатоцитов. Это может приводить к центроlobулярному фиброзу, узловой регенеративной гиперплазии и/или циррозу. Клиника синдрома Бадда – Киари: боли в животе, асцит, увеличение печени и отека стоп. Синдром может быть молниеносным, острым, подострым (наиболее частая форма), а также хроническим или бессимптомным. Причины вторичного тромбоза, помимо ЦП: полицитемия, тромбофилия, наличие клапанов в венах печени, опухоли различной локализации.

Диагностика: УЗИ брюшной полости, доплерография, венография печени.

Лечение: в хирургических стационарах, базисная терапия – антикоагулянты (гепарин и др.).

Сердечный цирроз (мускатная печень). Развивается вследствие длительного венозного застоя, обычно при сердечной патологии, например при легочном сердце. Венозный застой стимулирует звездчатые клетки печени, которые инициируют фиброз. При этом, помимо ПГ, имеется нарушение печеночных функциональных проб, большие до тяжелых осложнений ЦП обычно не доживают, возможно обратное развитие при ликвидации причины синдрома (сердечной недостаточности). Диагностика – биопсия печени под контролем УЗИ. Более современный метод – ультразвуковая эластография. Необходимо лечение основного заболевания и сердечной недостаточности [4, 11, 21].

Индийский детский цирроз. Индийский детский цирроз – это хроническое заболевание печени, развивающееся в раннем детском возрасте, характеризующееся развитием ЦП из-за отложения меди в печени.

В первую очередь он поражает детей в возрасте от года до 3 лет и имеет генетическую предрасположенность, в клинике выраженный холестаз. Без лечения смерть наступает через год. Провоцирующий фактор – употребление молока домашних животных из медной или латунной посуды, что вызывает избыточное поступление меди в организм. Профилактика заключается в изменении условий питания. В прошлом от него было много смертей, но со временем его стало возможно предотвратить, вылечить, и в настоящее время трагический конец наступает редко [21].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 18 (12): 2650–2666.
2. The Burden of Liver Disease in Europe. EASL, 2013, available at: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/09/EASL-HEPANEALTH-Report.pdf>.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Бессонова Е.Н., Пирогова И.Ю., Гарбузенко Д.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2016; 26 (4): 71–102.
4. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей: практич. рук. Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002; 864.
5. Kisseleva T., Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 18: 151–166.
6. Щёктова А.П. Клинико-лабораторные показатели и эндотелиальная дисфункция при заболеваниях печени, их диагностическая, прогностическая значимость и возможность использования для оценки эффективности терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2012; 49.
7. Булатова И.А. Фиброз при хронических заболеваниях печени: механизма развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2016; 49.
8. WHO. Hepatitis B, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
9. WHO. Hepatitis C, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
10. Huang H., Shiffman M.L., Friedman S., Venkatesh R., Bzowej N., Abar O.T., Rowland C.M., Catanese J.J., Leong D.U., Sninsky J.J. A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2007; 46: 297–306.
11. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести 2005; 536.
12. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver. Journal of Hepatology 2012; 57: 399–420.
13. Алкогольная болезнь печени. Клинические рекомендации МЗ РФ. Научное общество гастроэнтерологов России – Российское научное медицинское общество терапевтов. 2019; 38, available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/>
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (6): 20–40.

15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease *Journal of Hepatology* 2018; (69): 154–181.

16. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology*. 2018; (57): 399–420.

17. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *J of Hepatology*. 2016; (64): 1388–1402.

18. EASL Clinical Practice Guidelines: Auto-immune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2015; (63): 971–1004.

19. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J of Hepatology*. 2017; (67): 145–172.

20. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени, по диагностике и лечению холестаза. *РЖГТК*. 2015; 2: 41–57.

21. Deepak Marwach. Complete Review of Medicine for NBE. Fourth Edition: 2018. CBS Publishers s Distributions Pvt Ltd. Delhi, India 2018; 925.

REFERENCES

1. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (12): 2650–2666.

2. The Burden of Liver Disease in Europe. EASL, 2013, available at: <https://eas.eu/wp-content/uploads/2018/09/EASL-HEPAHEALTH-Report.pdf>

3. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH., Bessonova E.N., Pirogova I.YU., Garbuzenko D.V.* Clinical guidelines of the Russian Society for the

Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the treatment of complications of liver cirrhosis. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2016; 26 (4): 71–102 (in Russian).

4. *SHerlok S.H., Duli Dzb.* Diseases of the liver and biliary tract: Practical. hands: Per. from English. Ed. Z.G. Aprošina, N.A. Mukhin. Moscow: GEOTAR-MED 2002; 864 (in Russian).

5. *Kisseleva T., Brenner D.* Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 18: 151–166.

6. *SHChyokotova A.P.* Clinical and laboratory indicators and endothelial dysfunction in liver diseases, their diagnostic, prognostic significance and the possibility of using to assess the effectiveness of therapy: author. dis. ... dr. med. sciences. Perm. 2012; 49 (in Russian)

7. *Bulatova I.A.* Fibrosis in chronic liver diseases: mechanisms of development, clinical and laboratory evaluation of progression and monitoring of therapy: author's abstract. dis. ... dr. med. sciences. Perm. 2016; 49 (in Russian).

8. WHO. Hepatitis B, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

9. WHO. Hepatitis C, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

10. *Huang H., Shiffman M.L., Friedman S., Venkatesh R., Bzowej N., Abar O.T., Rowland C.M., Catanese J.J., Leong D.U., Sninsky J.J.* A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46: 297–306.

11. *Ivashkin V.T.* Diseases of the liver and biliary tract. Guide for doctors. 2nd ed. Moscow: Publishing house. House "M-Vesti" 2005; 536 (in Russian).

12. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 399–420.

13. Alkogol'naya bolezni' pecheni. Klinicheskie rekomendacii MZ RF. Nauchnoe obshchestvo gastroenterologov Rossii – Rossijskoe nauchnoe medicinskoe obshchestvo terapevtov. 2019; 38, available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/> (in Russian)
14. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH.S., Sivolap YU.P., Lun'kov V.D., ZHarkova M.S., Maslennikov R.V.* Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver for the management of adult patients with alcoholic liver disease. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology* 2017; 27 (6): 20–40 (in Russian).
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2018; (69): 154–181.
16. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2018; (57): 399–420.
17. Klinicheskie rekomendacii EASL–EASD–EASO po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. *J of Hepatology* 2016; (64): 1388–1402 (in Russian).
18. EASL Clinical Practice Guidelines: Auto-immune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. *J of Hepatology* 2015; (63): 971–1004.
19. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J of Hepatology* 2017; (67): 145–172.
20. *Ivashkin V.T., SHirokova E.N.Yu Maevskaya M.V., Pavlov CH.S., SHifrin O.S., Maev I.V., Trubmanov A.S.* Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the diagnosis and treatment of cholestasis. *RZHGGK.* 2015; 2: 41–57 (in Russian).
21. *Deepak Marwach.* Complete Review of Medicine for NBE. Fourth Edition: 2018. CBS Publishers s Distributions Pvt Ltd. Delhi, India 2018; 925.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.05.2022

Одобрена: 27.05.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Щёктова, А.П. Циррозы печени / А.П. Щёктова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 41–57. DOI: 10.17816/pmj39441-57

Please cite this article in English as: Shchyokotova A.P. Liver cirrhosis. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 41-57. DOI: 10.17816/pmj39441-57

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.224.615.216.001.891.53

DOI: 10.17816/pmj39458-64

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 2-(ДИЭТИЛАМИНО)-N-(О-ТОЛУИЛ) АЦЕТАМИДА, ПРОЯВИВШЕГО АНТИАРРИТМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

И.П. Рудакова, О.В. Гашкова*

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия

ASSESSMENT OF IMPACT OF A NEW DERIVATIVE 2-(DIETHYLAMINO)-N-(O-TOLUYL) ACETAMIDE, MANIFESTING ANTIARRHYTHMIC EFFECT IN HEART RHYTHM DISORDERS OF PERIPHERAL ORIGIN, ON CARDIOVASCULAR SYSTEM

I.P. Rudakova, O. V. Gashkova*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучение действия нового производного ариламидов аминокислот, обладающего высокой антиаритмической активностью, на состояние сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы. Для исследования антиаритмической активности соединения эксперимент проводился на модели аритмии, вызванной внутривенным введением аконитина. Эффект оценивали по его способности предупреждать возникновение аритмии или удлинять время выживания животных. Кроме того, был проведен анализ электрокардиограммы бодрствующих крыс и кроликов. Исследуемое соединение и препарат сравнения – лидокаин – вводили животным внутривенно в эффективных антиаритмических дозах.

© Рудакова И.П., Гашкова О.В., 2022

тел. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Рудакова И.П. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии; Гашкова О.В. – кандидат фармакологических наук, доцент кафедры общей и органической химии].

© Rudakova I.P., Gashkova O.V., 2022

tel. +7 912 483 57 36

e-mail: rudakova.i@list.ru

[Rudakova I.P. (*contact person) – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Physiology; Gashkova O.V. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of General and Organic Chemistry].

Результаты. Нитрат орто-толуидида диэтиламиноуксусной кислоты в условиях аконитиновой аритмии проявляет выраженный антиаритмический эффект, под его влиянием наблюдается статистически значимое сокращение длительности приступов аритмии у животных в 2,4 раза по сравнению с контрольными данными и защита от гибели. Соединение не изменяет показатели электрокардиограммы животных, статистически значимых отличий от контрольных результатов не обнаружено.

Выводы. 1. Новое соединение, представляющее собой нитрат орто-толуидида диэтиламиноуксусной кислоты, проявляет выраженный антиаритмический эффект. Вероятно, его можно отнести к антиаритмическим средствам класса IB, так как оно обнаруживает высокую активность на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии.

2. Учитывая, что исследованное соединение сочетает в себе высокую антиаритмическую активность с отсутствием негативного влияния на показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может получить применение как эффективное антиаритмическое лекарственное средство.

Ключевые слова. Аритмия, лидокаин, аконитиновая модель аритмии, электрокардиограмма, эффективная антиаритмическая доза.

Objective. To study the effect of a new derivative of arylamides of aminocarboxylic acids, which has a high antiarrhythmic activity on the state of the cardiovascular system.

Materials and methods. To study the antiarrhythmic activity of the compound, the experiment was carried out on a model of arrhythmia caused by intravenous administration of aconitine. The effect was evaluated by its ability to prevent the occurrence of arrhythmia or to prolong the survival time of animals. In addition, an analysis of the electrocardiogram of awake rats and rabbits was carried out. The test compound and the comparison drug, lidocaine, were intravenously administered to animals in effective antiarrhythmic doses.

Results. Diethylaminoacetic acid ortho-toluidide nitrate under conditions of aconitine arrhythmia shows a pronounced antiarrhythmic effect; under its influence, there is a statistically significant reduction in the duration of arrhythmia attacks in animals by 2.4 times compared with the control as well as protection from death. The compound does not change the parameters of electrocardiogram of animals, no statistically significant differences from the control results were found.

Conclusions. 1. A new compound, diethylaminoacetic acid ortho-toluidide nitrate, exhibits a pronounced antiarrhythmic effect. Probably, it can be attributed to class IB antiarrhythmic drugs, since it exhibits high activity on calcium chloride and aconitine models of arrhythmia.

2. Given that the studied compound combines high antiarrhythmic activity with no negative effect on ECG parameters, a drug based on it can be used as an effective antiarrhythmic drug.

Keywords. Arrhythmia, lidocaine, aconitine model of arrhythmia, electrocardiogram, effective antiarrhythmic dose.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания стоят на первом месте среди причин инвалидизации и гибели человека. Значительный уровень заболеваемости и летальности от поражений сердечно-сосудистой системы определяется распространенностью различных форм патологии сердца, прежде всего – ишемической болезни сердца. В промышленно развитых странах она встречается у 15–20 % взрослого населения и нередко является причиной внезапной смерти у 2/3

пациентов, скончавшихся от сердечно-сосудистых заболеваний. Примерно 50 % больных, страдающих данными болезнями, становятся инвалидами в трудоспособном возрасте. Постоянно растет заболеваемость и смертность от них среди людей до 35 лет [1, 2]. Течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний сопровождается появлением нарушений ритма сердца. При этом увеличивается риск внезапной смерти больных вне стационара, где эффективность реанимационных мероприятий существенно ниже, чем в больничных условиях [3, 4].

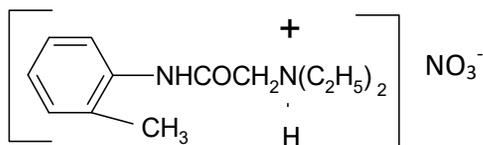
В связи с этим улучшение фармакологических способов устранения и предупреждения аритмий становится необходимым для борьбы с расстройствами ритма сердца [5].

Цель исследования – изучение действия нового производного ариламидов аминокислот, синтезированного на кафедре общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии, обладающего высокой антиаритмической активностью и безопасностью при использовании, на состояние сердечно-сосудистой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценку биологической активности соединений проводили в опытах на животных, полученных из питомника «Андреевка» Московской области. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и Приказу МЗ РФ № 199Н от 01.04.2016 «Правила надлежащей лабораторной практики», а также положениям руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова [6]. Проведенные исследования одобрены комиссией по биоэтике (протокол № 3 от 18.04.2022).

Для исследования избрано соединение, у которого первоначально была установлена величина антиаритмического индекса (АИ), характеризующая широту фармакологического действия вещества в зависимости от величины ЛД₅₀ и ЭД₅₀, – нитрат орто-толуида диэтиламиноуксусной кислоты (соединение ПП-15).



В качестве препарата сравнения был использован лидокаин производства ОАО «БИОХИМИК» (Россия).

Для исследования антиаритмической активности эксперимент проводился на модели нарушения сердечного ритма у бодрствующих крыс, вызванного внутривенным введением химического вещества, для чего была использована аконитиновая модель аритмии. Изучение проводили на нелинейных крысах обоего пола, половозрелых, массой 180–250 г. Перед началом эксперимента у животных регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) во II стандартном отведении электрокардиографом одноканальным ЭКГТ-1/3-07 «АКСИОН» (изготовитель ООО «Концерн “Аксион”», Россия). Далее подбиралась доза аконитина, которая во всех случаях инициировала предсердно-желудочковую экстрасистолию. Аконитин производства компании Sigma-Aldrich (США) вводили в хвостовую вену в дозах 40, 30 и 20 мкг/кг. Для исследования была выбрана доза 20 мкг/кг, при которой гибель животных составила лишь 66 % [7], что позволяло изучать действие соединения на продолжительность аритмии у животных. Нарушения ритма сердца начинали формироваться с 1–2-й мин после завершения введения аконитина. ЭКГ регистрировали через 3, 5, 10, 15 и 20 мин после его введения. Исследуемые соединения вводили внутривенно в эффективных антиаритмических дозах за 2 мин до введения аконитина. Активность исследуемого вещества оценивали по его способности предупредить возникновение аритмии или удлинить время выживания животных [6].

При оценке нового антиаритмического средства особое значение имеет изучение его воздействия на работу сердца, так как некоторые антиаритмические препараты могут вызывать подавление сократимости миокарда, менять его проводимость, частоту сердечных сокращений. В связи с этим был

проведен анализ электрокардиограммы бодрствующих крыс и кроликов. Исследуемое соединение, а также препарат сравнения вводили животным внутривенно в эффективных антиаритмических дозах.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакета программ Statistica 8.0. Результаты обрабатывались способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антиаритмический индекс (АИ) исследуемого соединения – ГП-15, вычисленный ранее на основе применения модели хлоридкальциевой аритмии, составил 46,4. Это свидетельствует о высокой антиаритмической активности вещества по сравнению с эталонным препаратом лидокаином, АИ которого соответствует 5,1, что в 9,1 раза меньше, чем у нитрата орто-толуидида диэтиламиноуксусной кислоты [9].

Именно это соединение было избрано для последующего исследования. Для оценки активности выбрана модель с использованием химического вещества, аритмогенное действие которого сопряжено с влиянием на мембрану кардиомиоцитов, чтобы получить возможность сделать предположение о возможном механизме действия нового соединения. Исследования проводились на модели

аритмии, вызванной аконитином, который может взаимодействовать с потенциалозависимыми натрий-ионными каналами кардиомиоцитов, что приводит к длительной депolarизации. При этом увеличивается проницаемость мембран для ионов калия, который выходит из клетки, а также и для ионов кальция. Повышение концентрации кальция в клетке провоцирует выброс нейромедиатора ацетилхолина, он реагирует с холинорецепторами постсинаптических мембран, открывая здесь натриевые каналы и создавая новый потенциал действия, что приводит к электрофизиологическим нарушениям в клетках миокарда [10]. Результаты исследования представлены в табл. 1.

Время аритмии после введения аконитина животным в контроле составила $626,5 \pm 95,2$ с. Предварительное введение препарата сравнения лидокаина не только не позволяет снизить продолжительность аритмии, но и увеличивает это время в 1,5 раза в сравнении с контрольным результатом. При этом соединение ГП-15 в условиях аконитиновой аритмии действует довольно активно, под его влиянием наблюдается статистически значимое по сравнению с контролем сокращение длительности приступов аритмии у подопытных животных до 266,5 с, а также достоверное снижение продолжительности аритмии по сравнению с эффектом лидокаина в 3,5 раза. Кроме того, данное

Т а б л и ц а 1

Активность соединения ГП-15 при аконитиновой аритмии у крыс, $M \pm m$

Параметр	Количество животных в опыте	Доза ($ЭД_{50}$), мг/кг	Время приступа аритмии, с	Летальность, %
Контроль	10	–	$626,5 \pm 95,2$	70
ГП-15	10	1,4	$266,5 \pm 55,0$ $p < 0,05$ $p' < 0,05$	0 $p < 0,05$ $p' < 0,05$
Лидокаин	10	7,7	$929,7 \pm 263,5$ $p > 0,05$	40 $p > 0,05$

П р и м е ч а н и е: p – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными; p' – уровень статистической значимости различий в сравнении с лидокаином.

соединение гарантирует защиту животных от гибели в 100 % случаев, в то время как введение лидокаина не предупреждает гибели крыс. Летальность на фоне приступа аритмии при применении лидокаина составила 40 %, что мало отличается от результата в контрольной группе.

Таким образом, исследуемое соединение проявляет значительный антиаритмический эффект на модели аконитиновой аритмии. В соответствии с полученными данными активность ГП-15 при аконитиновой аритмии может характеризовать его способность блокировать натриевый ток, замедляя деполяризацию мембран кардиомиоцитов.

При приеме антиаритмических препаратов разных групп на ЭКГ зачастую возникают характерные изменения. Например, блокаторы натриевых каналов, вызывающие блокаду быстрого натриевого тока в клетку и торможение быстрой деполяризации предсердий и желудочков, в частности лидокаин, вызывают удлинение *P-Q*- и *Q-T*-интервалов; расширение комплекса QRS из-за замедленного распространения возбуждения и реполяризации [11]. В связи с этим была проведена оценка изменений работы сердца опытных животных на основе анализа ЭКГ крыс и кроликов после внутривенного введения соединения ГП-15 в эффективной антиаритмической дозе. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Влияние соединения ГП-15 на показатели ЭКГ у крыс, $M \pm m$

Параметр	Кол-во животных в группе	Показатель ЭКГ				
		Частота сердечных сокращений в мин	Продолжительность интервала PQ, с	Продолжительность QRS, с	Продолжительность интервала QT, с	Амплитуда R, мВ
Контроль (0,9 % р-р NaCl)	10	442,8 ± 17,05	0,04 ± 0,004	0,027 ± 0,003	0,06 ± 0,003	0,26 ± 0,04
ГП-15	10	433,5 ± 16,3 <i>p</i> > 0,05	0,038 ± 0,004 <i>p</i> > 0,05	0,021 ± 0,002 <i>p</i> > 0,05	0,059 ± 0,004 <i>p</i> > 0,05	0,31 ± 0,04 <i>p</i> > 0,05
Лидокаин	10	373,8 ± 11,3 <i>p</i> < 0,05	0,045 ± 0,005 <i>p</i> > 0,05	0,021 ± 0,002 <i>p</i> > 0,05	0,057 ± 0,004 <i>p</i> > 0,05	0,49 ± 0,04 <i>p</i> < 0,05

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными.

Таблица 3

Влияние соединения ГП-15 на показатели ЭКГ у кроликов, $M \pm m$

Параметр	Кол-во животных в группе	Показатель ЭКГ				
		Частота сердечных сокращений в мин	Продолжительность интервала PQ, с	Продолжительность интервала QRS, с	Продолжительность интервала QT, с	Амплитуда R, мВ
Контроль (0,9 % р-р NaCl)	5	231,2 ± 10,4	0,064 ± 0,005	0,027 ± 0,003	0,112 ± 0,007	0,32 ± 0,05
ГП-15	5	236,3 ± 9,2 <i>p</i> > 0,05 <i>p'</i> < 0,05	0,049 ± 0,003 <i>p</i> < 0,05 <i>p'</i> < 0,05	0,027 ± 0,003 <i>p</i> > 0,05 <i>p'</i> < 0,05	0,116 ± 0,006 <i>p</i> > 0,05 <i>p'</i> > 0,05	0,35 ± 0,06 <i>p</i> > 0,05 <i>p'</i> > 0,05
Лидокаин	5	259,0 ± 6,9 <i>p</i> = 0,05	0,06 ± 0 <i>p</i> > 0,05	0,02 ± 0 <i>p</i> > 0,05	0,11 ± 0,006 <i>p</i> > 0,05	0,27 ± 0,04 <i>p'</i> > 0,05

Примечание: *p* – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольными данными; *p'* – уровень статистической значимости различий в сравнении с лидокаином.

В результате анализа ЭКГ бодрствующих крыс обнаружено, что внутривенное введение животным препарата сравнения в эффективной антиаритмической дозе приводит к отдельным изменениям ЭКГ. Лидокаин оказывает отрицательное хронотропное действие. Он уменьшает частоту сердечных сокращений в 1,2 раза. Это изменение статистически значимо в сравнении с контрольным результатом. Отмечается также незначительное повышение амплитуды зубца R. При введении крысам исследуемого соединения ГП-15 отклонений параметров ЭКГ обнаружено не было. Частота сердечных сокращений, продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, высота зубца R не отличаются от значений данных показателей в контрольной серии опытов.

В опытах на бодрствующих кроликах также было установлено, что соединение ГП-15 не изменяет величину показателей электрокардиограммы животных, статистически значимых отличий от контрольных результатов обнаружено не было.

Таким образом, установлено, что соединение ГП-15 при внутривенном введении в эффективной антиаритмической дозе как мелким, так и крупным экспериментальным животным значительных изменений параметров ЭКГ не вызывает, частота сердечных сокращений, продолжительность интервалов PQ, QRS, QT, величина зубца R не отличаются от соответствующих значений этих показателей в контрольной серии опытов.

Выводы

1. Новое соединение, представляющее собой нитрат орто-толуида диэтиламиноуксусной кислоты, проявляет выраженный антиаритмический эффект. Вероятно, его можно отнести к антиаритмическим средствам класса IB, так как оно обнаруживает высокую активность на хлоридкальциевой и аконитиновой моделях аритмии.

2. Учитывая, что исследованное соединение сочетает в себе высокую антиаритмиче-

скую активность с отсутствием негативного влияния на показатели ЭКГ, лекарственный препарат, созданный на его основе, может получить применение как эффективное антиаритмическое лекарственное средство.

Библиографический список

1. Шальнова С.А., Деев С.А., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018; 1: 4–9.
2. Zaman S., Goldberger J.J., Kovoov P. Sudden death risk-stratification in 2018–2019: the old and the new. Heart, Lung and Circulation 2019; 1: 57–64.
3. Бокерия О.Л., Бинишвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца. Анналы аритмологии 2013; 2: 69–79.
4. Швалев В.Н., Рогоза А.Н., Тарский Н.А. Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная диагностика предшествующих возрастным нейродегенеративных изменений организма. Тихоокеанский медицинский журнал 2017; 1: 42–51.
5. Дошицин В.Л. Спорные вопросы лекарственной терапии аритмий сердца. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2015; 3: 147–150.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К 2012; 944.
7. Бороненкова Е.С. Антиаритмическая активность новых производных изохинолина: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск 1996; 21.
8. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология 2007; 3–4: 2090–2120.
9. Рудакова И.П., Гашикова О.В., Черышкина Л.А. Исследование аритмогенного действия нового производного орто-толуида диэтиламиноуксусной кислоты, проявившего антиаритмическую активность.

Разработка и регистрация лекарственных средств 2015; 2 (11): 204–206.

10. *Бигус С.К., Галенко-Ярошевский П.А., Суздальев К.Ф.* Острая токсичность и антиаритмические свойства производного индола SS-68 в условиях аконитиновой и хлоридкальциевой моделей аритмий. *Новые технологии* 2012; 4: 236–238.

11. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли; пер. с англ. 3-е изд., испр. и перераб. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний 2010; 672.

REFERENCES

1. *Sbal'nova S.A., Deyev S.A., Oganov R.G.* Factors affecting mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2018; 1: 4–9 (in Russian).

2. *Zaman S., Goldberger J.J., Kovoov P.* Sudden death risk-stratification in 2018–2019: the old and the new. *Heart, Lung and Circulation* 2019; 1: 57–64.

3. *Bokeriya O.L., Biniashvili M.B.* Sudden cardiac death and ischemic heart disease. *Annaly aritmologii* 2013; 2: 69–79 (in Russian).

4. *Shvaleyev V.N., Rogoza A.N., Tarskiy N.A.* Sudden cardiac death and morphofunctional diagnosis of previous age-related neurodystrophic changes in the body. *Tikbookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 1: 42–51 (in Russian).

5. *Dosbitsin V.L.* Controversial issues of drug therapy for cardiac arrhythmias. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik* 2015; 3: 147–150 (in Russian).

6. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Pod red.

A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2012; 944 (in Russian).

7. *Boronenkova E.S.* Antiarrhythmic activity of new isoquinoline derivatives: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Tomsk 1996; 21 (in Russian).

8. *Prozorovskiy V.B.* Statistical processing of the results of pharmacological studies. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya* 2007; 3–4: 2090–2120 (in Russian).

9. *Rudakova I.P., Gashkova O.V., Chekryshkina L.A.* Study of the arrhythmogenic effect of a new derivative of diethylaminoacetic acid orthotoluidide, which has shown antiarrhythmic activity. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2015; 2 (11): 204–206 (in Russian).

10. *Bigus S.K., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Suzdalev K.F.* Acute toxicity and antiarrhythmic properties of the indole derivative SS-68 under conditions of aconitine and calcium chloride models of arrhythmias. *Novyye tekhnologii* 2012; 4: 236–238 (in Russian).

11. Pathophysiology of the cardiovascular system. Pod red. L. Lilli; per. s angl. 3-е изд., испр. и перераб. Moscow: BINOM. Laboratoriya znaniy 2010; 672 (in Russian).

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.05.2022

Одобрена: 10.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Рудакова, И.П. Оценка влияния нового производного 2-(диэтиламино)-п-(о-толуил) ацетамида, проявившего антиаритмический эффект при нарушениях сердечного ритма периферического происхождения, на сердечно-сосудистую систему / И.П. Рудакова, О.В. Гашкова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 58–64. DOI: 10.17816/pmj39458-64

Please cite this article in English as: Rudakova I.P., Gashkova O.V. Assessment of impact of a new derivative 2-(diethylamino)-N-(o-toluyl) acetamide, manifesting antiarrhythmic effect in heart rhythm disorders of peripheral origin, on cardiovascular system. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 58-64. DOI: 10.17816/pmj39458-64

УДК 615.262.2+615.454.1
DOI: 10.17816/pmj39465-70

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ 4-АРИЛ-2-БЕНЗОИЛМЕТИЛЕНГИДРАЗОНО-4-ОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ

*Н.А. Пулина**, *А.И. Краснова*, *А.С. Кузнецов*, *Е.А. Наугольных*

Пермская государственная фармацевтическая академия, г. Пермь, Россия

SYNTHESIS AND STUDY OF PSYCHOTROPIC ACTIVITY SPECTRUM OF 4-ARYL-2-BENZOYLMETHYLENEHYDRAZONO-4-OXOBUTANOIC ACIDS

*N.A. Pulina**, *A.I. Krasnova*, *A.S. Kuznetsov*, *E.A. Naugolnykh*

Perm State Pharmaceutical Academy, Russian Federation

Цель. Изучить психотропную активность 4-арил-2-бензоилметиленигидразон-4-оксобутановых кислот, а также установить связь строения веществ с их биологическим действием.

Материалы и методы. Изучен спектр психотропной активности 4-арил-2-бензоилметиленигидразон-4-оксобутановых кислот на экспериментальных животных с использованием тестов «Открытое поле», «Черно-белая камера», «Экстраполяционное извлечение».

Результаты. Выявлены психофармакологические эффекты разной степени выраженности и направленности – у двух соединений отмечены анксиогенные свойства без ухудшения когнитивного потенциала, у одного вещества наблюдается тенденция к проявлению анксиолитической активности. Обнаружено влияние определенных радикалов в структуре веществ на изучаемые эффекты.

Выводы. Полученные закономерности связи строения оригинальных веществ с их психотропным действием могут быть использованы в дальнейшем целенаправленном синтезе и поиске новых отечественных фармацевтических субстанций с изучаемыми эффектами в ряду производных 2,4-диоксобутановых кислот.

Ключевые слова. Гидразоны 2,4-диоксобутановых кислот; психотропная активность.

© Пулина Н.А., Краснова А.И., Кузнецов А.С., Наугольных Е.А., 2022

тел. +7 902 473 12 17

e-mail: pulina-nata@mail.ru

[Пулина Н.А. (*контактное лицо) – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии; Краснова А.И. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии; Кузнецов А.С. – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей и органической химии; Наугольных Е.А. – кандидат филологических наук, доцент кафедры иностранных языков].

© Pulina N.A., Krasnova A.I., Kuznetsov A.S., Naugolnykh E.A., 2022

tel. +7 902 473 12 17

e-mail: pulina-nata@mail.ru

[Pulina N.A. (*contact person) – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Head of Department of Pharmaceutical Technology; Krasnova A.I. – Candidate of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmacology; Kuznetsov A.S. – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of General and Organic Chemistry; Naugolnykh E.A. – Candidate of Philological Sciences, Associate Professor, Department of Foreign Languages].

Objective. To study psychotropic activity of 4-aryl-2-benzoylmethylenhydrazono-4-oxobutanoic acids, as well as to determine the relationship between the structure of substances and their biological activity.

Materials and methods. The spectrum of psychotropic activity of 4-aryl-2-benzoylmethylenehydrazono-4-oxobutanoic acids was studied on experimental animals using the open field, black-and-white camera, and extrapolation delivrance tests.

Results. Psychopharmacological effects of various severity and direction were revealed. Two compounds showed anxiogenic properties without deterioration in cognitive potential, one substance displayed a trend to anxiolytic activity. The effect of the certain radicals in the structure of the substances on the studied activities was found.

Conclusions. The obtained links between the structure of original compounds and their psychotropic action can be used in further targeted synthesis and search for new domestic pharmaceutical substances with investigated effects in a series of derivatives of 2,4-dioxobutanoic acids.

Keywords. Hydrazons of 2,4-dioxobutanoic acids, psychotropic activity.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность психических и неврологических нарушений неуклонно растет, и, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, численность больных во всем мире уже превысила миллиард человек. Арсенал имеющихся лекарственных препаратов не удовлетворяет в полной мере современным требованиям при лечении психических и неврологических расстройств, что обусловлено их недостаточной эффективностью, развитием побочных эффектов, влияющих на качество жизни [1]. Учитывая коморбидность психических расстройств, разработка новых препаратов с поливалентным действием является актуальной. В проведенных ранее фармакологических исследованиях гидразонопроизводных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот выявлены соединения, проявляющие высокую биологическую активность при низкой острой токсичности, однако их психотропное действие ранее не изучалось [2–6].

Для расширения спектра фармакологических исследований и поиска высокоактивных отечественных субстанций представляет интерес изучение психотропной активности новых 4-арил-2-бензоилметиленигидразоно-4-оксобутановых кислот.

Цель исследования – изучить спектр психотропной активности 4-арил-2-бензоилмети-

ленгидразоно-4-оксобутановых кислот и установить связь химического строения веществ с их биологическим действием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явились синтезированные нами 4-арил-2-бензоилметиленигидразоно-4-оксобутановые кислоты (пять соединений). Температуру плавления (разложения) определяли на приборе ПТП-2 (Россия) по методу 1-й Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [7]. ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1201 (Россия) в виде пасты в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Varian Mercury Plus (300 МГц), внутренний стандарт – ГМДС, растворитель ДМСО- d_6 .

Изучение влияния исследуемых веществ на центральную нервную систему осуществляли в психофармакологических тестах в стандартной модификации: тест «открытое поле», тест «Черно-белая камера», тест «Экстраполяционное избавление» [8]. Тест «Открытое поле» проводили на белых нелинейных крысах, которых помещали в центр круглой арены с полом, расчерченным на квадраты. В течение 3-минутной экспозиции регистрировали показатели активности животных: горизонтальную (количество пересеченных квадратов) и вертикальную (число подъемов

на задние лапы – стоек) двигательную активность, количество исследованных отверстий, груминг (число касаний морды лапами, умывание), а также дефекацию (количество болюсов). Измерения проводили в тишине при обычном освещении. Для оценки тревожности и реакции на новизну обстановки экспериментальных животных помещали в «черно-белую камеру», которая представляет собой бокс, разделенный на два отсека: один ярко освещен светодиодной лампой (390 лк), второй остается затемненным. В ходе эксперимента крысу высаживали в светлое отделение хвостом к отверстию и в течение 3 мин регистрировали: латентный период (время, прошедшее от момента посадки животного на светлую сторону до первого перехода в темный отсек установки), время пребывания в светлом отсеке и количество переходов между отсеками. Тестирование в установке «Экстраполяционное избавление» заключалось в помещении крыс в экспериментальную установку, которая состоит из внутреннего цилиндра из прозрачного пластика, вмонтированного во внешнюю емкость (бак). Бак заполняют водой ($t = 21-23\text{ }^{\circ}\text{C}$) так, чтобы цилиндр погружался в воду на 2 см. После помещения животных в установку наблюдали за их поведением в течение 2 мин, регистрируя латентный период подныривания под край цилиндра и долю животных, решивших экстраполяционную задачу (%). Во всех психофармакологических исследованиях изучаемые соединения, препарат сравнения пираретам вводили внутривенно за 60 мин до начала тестов в скрининговой дозе 50 мг/кг. Контрольной группе крыс вводилась вода очищенная.

Полученные экспериментальные данные статистически обрабатывали с использованием расширенного пакет-анализа Microsoft Excel 2010. Вычисляли среднее значение и его стандартную ошибку ($M \pm m$). Полученные результаты проверяли на нормальность

распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки средних значений при нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – непараметрический U -критерий Манна – Уитни. Гипотезу о существовании различий между выборками принимали при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез изучаемых 4-арил-2-бензоил-метиленигидразоно-4-оксобутановых кислот (1a-e), включая исходные производные, осуществляли по методикам, описанным в работах [5, 6]. Используемые химические методики просты по выполнению, легко воспроизводимы, соединения получены с высоким выходом. Структура веществ и их индивидуальность доказаны физико-химическими и инструментальными методами анализа [7].

Полученные соединения были подвергнуты фармакологическому скринингу на наличие психотропной активности (табл. 1, 2).

Установлено, что введение соединений 1b и 1c, содержащих в 4-м положении арильного радикала электронодонорную группу, сопровождалось достоверно значимым угнетением локомоторной активности животных, что характеризовалось уменьшением количества пресеченных квадратов и количества вертикальных вставаний. Полученные данные могут свидетельствовать о возможном проявлении седативных и / или анксиогенных свойств. Кроме того, при введении вещества 1c достоверно уменьшалось количество умываний крыс и повышался уровень дефекации, по сравнению с данными контрольной группы, что может указывать на увеличение эмоционального напряжения животных, проявление страха и беспокойства. Остальные исследуемые вещества не оказывали негативных изменений на поведенческие реакции: показатели локомоторной,

Таблица 1

**Влияние исследуемых веществ на поведенческие реакции животных в тесте
«Открытое поле»**

Соединение	Количество обследованных полей	Количество вертикальных вставаний	Груминг	Количество исследованных отверстий	Дефекация (количество болюсов)
1a	23,8 ± 2,1	9,6 ± 1,7	5,6 ± 1,9	5,0 ± 1,4	2,4 ± 1,0
1b	10,4 ± 1,8 ^{1*2}	1,2 ± 0,2 ^{1*2}	4,4 ± 1,3	3,6 ± 1,4	0,4 ± 0,4
1c	13,8 ± 1,1 ^{1*2}	4,2 ± 0,7	3,8 ± 1,6 ¹	1,8 ± 1,0	2,4 ± 0,7 ¹
1d	30,2 ± 3,2	3,8 ± 1,3	4,8 ± 1,2	3,8 ± 1,1	0,2 ± 0,2
1e	25,4 ± 2,7	2,8 ± 1,1	8,8 ± 0,9	3,6 ± 1,4	0,8 ± 0,8
Интактный контроль	35,0 ± 2,9	7,4 ± 2,2	8,4 ± 0,5	3,6 ± 0,5	0,2 ± 0,2
Пирацетам	22,4 ± 2,1	6,2 ± 1,1	5,4 ± 1,6	2,2 ± 0,7	2,2 ± 0,8

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; 1 – по сравнению с интактной контрольной группой; 2 – по сравнению с пирацетамом.

Таблица 2

**Влияние исследуемых веществ на поведенческие реакции животных в тестах
«Черно-белая камера», «Экстраполяционное избавление»**

Соединение	«Черно-белая камера»			«Экстраполяционное избавление»	
	латентный период, с	время пребывания в светлом отсеке, с	количество переходов	латентный период подныривания, с	количество животных, решивших задачу, %
1a	14,6 ± 4,6	56,0 ± 8,4 ¹	2,6 ± 0,5 ^{1*2}	26,8 ± 8,2	100
1b	4,8 ± 1,2 ¹	16,8 ± 4,9	1,2 ± 0,5	14,8 ± 3,6 ¹	100
1c	4,0 ± 0,8 ¹	8,8 ± 1,5 ¹	0,8 ± 1,6	10,6 ± 2,5 ¹	100
1d	4,2 ± 0,6 ¹	6,6 ± 1,6 ¹	0,4 ± 0,2	9,2 ± 2,2 ¹	100
1e	6,8 ± 2,4	30,4 ± 5,0	2,0 ± 0,6	8,6 ± 2,6 ¹	100
Интактный контроль	13,6 ± 3,4	21,0 ± 4,6	0,4 ± 0,2	31,6 ± 5,9	100
Пирацетам	8,0 ± 1,9	23,6 ± 4,3	0,4 ± 0,2	21,4 ± 3,5	100

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; 1 – по сравнению с интактной контрольной группой; 2 – по сравнению с пирацетамом.

ориентировочно-исследовательской активности, эмоционального состояния (груминг, количество болюсов) оказались сопоставимы с данными интактного контроля и препарата сравнения пирацетама (см. табл. 1).

В тесте «черно-белая камера» при введении соединений 1b, 1c, 1d у животных сохранялось преобладание защитного поведения на уровне показателей интактного контроля, о чем свидетельствовал быстрый переход крыс в темный отсек и преимущественное нахождение в нем, а также минимальное число переходов из отсека в отсек (табл. 2). Для веществ 1b, 1c полученные дан-

ные согласуются с результатами теста «открытое поле» и могут расцениваться как анксиогенный эффект. Следует отметить, что у производного 1a, не имеющего заместителей в 4-м положении арильного радикала, было отмечено достоверное увеличение количества переходов и времени пребывания животных в светлом отсеке, что указывает на возможную способность указанного вещества подавлять чувство страха открытого пространства и оказывать некоторое анксиолитическое действие.

В тесте «Экстраполяционное избавление» (см. табл. 2) животные, получавшие

производные 1b, 1c, 1d, достоверно быстрее решали задачу экстраполяционного избавления от аверсивной среды по сравнению с контрольной группой, что может свидетельствовать о ненарушенном когнитивном потенциале животных и быстром преодолении острой стресс-ситуации, несмотря на выявление в других тестах анксиогенных показателей. Для соединений 1a, 1e не выявлено статистически значимых различий с интактной контрольной группой и препаратом сравнения пираретамом по показателю латентного периода подныривания.

В ходе изучения спектра психотропной активности полученных соединений выявлены психофармакологические эффекты разной степени выраженности и направленности. Отмечено, что введение в 4-е положение арильного радикала электронодонорной группы (соединения 1b, 1c) способствует проявлению анксиогенных (седативных) свойств у животных без ухудшения когнитивных функций. В случае отсутствия заместителей в арильном фрагменте (соединение 1a) отмечается проявление анксиолитических свойств без ухудшения когнитивного потенциала животных.

Выводы

1. Таким образом, исследование психотропной активности 4-арил-2-бензоилметилгидразино-4-оксобутановых кислот позволило выявить соединение с потенциальными анксиолитическими свойствами. Установлено, что наличие в структуре электронодонорных заместителей в арильном радикале способствует утрате противотревожной активности и развитию анксиогенного эффекта.

2. Результаты корреляции «структура – активность» могут быть использованы в дальнейшем синтезе производных 2,4-диоксобутановых кислот и поиске среди них новых отечественных фармацевтических субстанций психотропного действия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Stein D.J., He Y., Phillips A., Sabakian B.J., Williams J., Patel V. Global mental health and neuroscience: potential synergies. *Lancet Psychiatry* 2015; 2 (2): 178–85.

2. Кузнецов А.С., Собин Ф.В., Кожухарь В.Ю., Пулина Н.А. Оценка перспективности поиска биологически активных соединений в ряду производных 4-R-2-гидроксо-4-оксо-2-бутеновых кислот. *Глобальный научный потенциал* 2013; 4: 8–11.

3. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Краснова А.И., Новикова В.В. Синтез, антимикробная активность и влияние на поведенческие реакции N-замещенных гидразидов 4-арил-2-гидроксо-4-оксобут-2-еновых кислот и их комплексных производных. *Химико-фармацевтический журнал* 2019; 53 (3): 30–34.

4. Пулина Н.А., Кузнецов А.С., Чащина С.В. Изучение анальгетической и противовоспалительной активности гидразинопроводных 2,4-диоксобутановых кислот. *Пермский медицинский журнал* 2020; 37 (4): 115–119.

5. Пулина Н.А., Залесов В.В., Быстрицкая О.А., Рубцов А.Е., Кутковая Н.В. Синтез и биологическая активность замещенных 4-арил-2-метилгидразино-4-оксобут-2-еновых кислот и их производных. *Химико-фармацевтический журнал* 2009; 43 (8): 17–20.

6. Быков Р.А., Трапезникова Н.Н., Баландина С.Ю., Комарова О.А., Махмудов Р.Р., Пулина Н.А., Собин Ф.В., Рубцов А.Е. Синтез и биологическая активность амидов 4-арил-2-[(2-оксо-1,2-дифенилэтилиден)гидразинил]-4-оксобут-2-еновых кислот. *Химико-фармацевтический журнал* 2018; 52 (5): 33–36.

7. Государственная фармакопея Российской Федерации Министерства здравоохранения Российской Федерации XIV изд. М. 2018; 1: 1814.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных

средств. Часть первая. Под ред. А. Н. Мирнова. М.: Гриф и К 2013; 944.

REFERENCES

1. Stein D.J., He Y., Phillips A., Sabakian B.J., Williams J., Patel V. Global mental health and neuroscience: potential synergies. *Lancet Psychiatry* 2015; 2 (2): 178–85.

2. Kuznetsov A.S., Sobin F.V., Kozhukhar V.Yu., Pulina N.A. Evaluation of the prospects of searching for biologically active compounds in the series of 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-butenic acid derivatives. *Global Science Capacity* 2013; 4: 8–11 (in Russian).

3. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Krasnova A.I., Novikova V.V. Synthesis, antimicrobial activity, and behavioral response effects of N-substituted 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acid hydrazides and their metal complexes. *Pharmaceutical chemistry journal* 2019; 53 (3): 220–224 (in Russian).

4. Pulina N.A., Kuznetsov A.S., Chaschina S.V. Studying of analgesic and anti-inflammatory activity of 2,4-dioxobutanoic acid. *Permский медицинский журнал* 2020; 37 (4): 115–119 (in Russian).

5. Pulina N.A., Zalesov V.V., Bystritskaya O.A., Rubtsov A.E., Kutkovaya N.V. Synthesis and biological

activity of substituted 4-aryl-2-methylenehydrazino-4-oxobut-2-enoic acids and their derivatives. *Pharmaceutical chemistry journal* 2009; 43 (8): 444–447 (in Russian).

6. Bykov R.A., Balandina S.Y., Komarova O.A., Makhmudov R.R., Sobin F.V., Rubtsov A.E., Trapeznikova N.N., Pulina N.A. Synthesis and biological activity of 4-aryl-2-[(2-oxo-1,2-diphenylethylidene)-hydrazinyl]-4-oxobut-2-enoic acid amides. *Pharmaceutical chemistry journal* 2018; 53 (3): 220–224 (in Russian).

7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation of the Ministry of Health of the Russian Federation 14th ed. Moscow 2018; 1: 1814 (in Russian).

8. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part One. Pod red. A.N. Mironova. Moscow: Grif i K 2013; 944 (in Russian).

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 30.05.2022

Одобрена: 10.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Синтез и изучение спектра психотропной активности 4-арил-2-бензоилметиленигидразино-4-оксобутановых кислот / Н.А. Пулина, А.И. Краснова, А.С. Кузнецов, Е.А. Наугольных // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 65–70. DOI: 10.17816/pmj39465-70

Please cite this article in English as: Pulina N.A., Krasnova A.I., Kuznetsov A.S., Naugolnykh E.A. Synthesis and study of psychotropic activity spectrum of 4-aryl-2-benzoylmethylenehydrazono-4-oxobutanoic acids. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 65-70. DOI: 10.17816/pmj39465-70

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 617-089.844

DOI: 10.17816/pmj39471-84

СЛОЖНЫЙ РАНЕВОЙ ПРОЦЕСС В КАРДИОХИРУРГИИ. ТАКТИКА РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ ГРУДНОЙ СТЕНКИ

А.В. Касатов^{1,2}, В.Н. Минасян^{1,2,3*}, В.Б. Арутюнян³, А.С. Вронский^{2,3}

¹Пермская краевая клиническая больница,

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

³Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова, г. Пермь, Россия

COMPLEX WOUND PROCESS IN CARDIAC SURGERY. TACTICS OF ANTERIOR CHEST WALL RECONSTRUCTION

A.V. Kasatov^{1,2}, V.N. Minasyan^{1,2,3*}, V.B. Arutyunyan³, A.S. Vronsky^{2,3}

¹Perm Regional Clinical Hospital,

²E.A. Vagner Perm State Medical University,

³S.G. Subanov Federal Center of Cardiovascular Surgery, Perm, Russian Federation

Цель. Оптимизация тактики ведения и выбор метода реконструкции передней грудной стенки кардиохирургических пациентов с послеоперационным стерномедиастинитом.

Материалы и методы. Рассматриваем предоперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска развития стерномедиастинита. На основе всех изученных данных мировой литературы и собственного опыта алгоритмизирован подход к выбору тактики реконструкции передней

© Касатов А.В., Минасян В.Н., Арутюнян В.Б., Вронский А.С., 2022

тел. +7 952 642 03 68

e-mail: mdminasyan@mail.ru

[Касатов А.В. – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии; Минасян В.Н. (*контактное лицо) – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ассистент кафедры госпитальной хирургии; Арутюнян В.Б. – доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 1; Вронский А.С. – сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2].

©Kasatov A.V., Minasyan V.N., Arutyunyan V.B., Vronsky A.S., 2022

tel. +7 952 642 03 68

e-mail: mdminasyan@mail.ru

[Kasatov A.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Department of Hospital Surgery; Minasyan V.N. (*contact person) – cardiovascular surgeon of Cardiac Surgery Unit №1, Assistant of Department of Hospital Surgery; Arutyunyan V.B. – MD, PhD, cardiovascular surgeon, Head of Cardiac Surgery Unit №1; Vronsky A.S. – cardiovascular surgeon of Cardiac Surgery Unit № 2].

грудной стенки, определены временные рамки и даны конкретные рекомендации на основе клинических примеров, что подтверждает практическую эффективность предлагаемых методик.

Результаты. Развитие стерномедиастинита у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, является фактором высочайшего риска для жизни. По данным многих авторов, он встречается у 0,5–11 % пациентов, фатальность же данного осложнения может достигать 40–50 %. Данное состояние развивается у ряда пациентов в кардиохирургическом стационаре, имеющих определенные предикторы развития.

Выводы. Приведен дифференцированный подход к выбору метода пластического вмешательства, обоснован тактический приоритет применения мышечных лоскутов или сегментарной резекции грудины, также актуализирована важность оментопластики дефекта грудной клетки при тяжелых гнойно-септических поражениях большого масштаба.

Ключевые слова. Постстернотомный медиастинит, срединная стернотомия, диастаз грудины, оментопластика, миоластика, вакуум-аспирационная терапия, коронарное шунтирование.

Objective. The postoperative wound complications are an integral part of the treatment process in any surgical practice. The aim of this work is to optimize the tactics of management and the choice of a method for reconstructing the anterior chest wall of cardiothoracic patients with postoperative sternomediastinitis.

Materials and methods. The development of sternomediastinitis in patients undergoing open heart surgery is the highest risk factor for life. According to many authors, it occurs in 0.5–11 % of patients, while the fatality of this complication can reach up to 40–50 %. This condition develops in a number of patients in a cardiac surgery hospital who have certain developmental predictors.

Results. Thus, in our work, we consider preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for the development of sternomediastinitis. Based on all the data studied in the world literature and our own experience, we algorithmized the approach to choosing the tactics of anterior chest wall reconstruction, determined the time frame and gave specific recommendations based on clinical examples, which confirms the practical effectiveness of the proposed methods.

Conclusions. A differentiated approach to the choice of the method of plastic intervention is given, the tactical priority of using muscle flaps or segmental resection of the sternum is substantiated, and the importance of omentoplasty of a chest defect in severe purulent-septic lesions of a large scale is also updated.

Keywords. Poststernotomy mediastinitis, sternum restabilization, sternum diastasis, myoplasty, omentoplasty, negative pressure therapy, coronary bypass.

ВВЕДЕНИЕ

Послеоперационные раневые осложнения в любой хирургической практике являются неотъемлемой частью лечебного процесса. В современной медицинской литературе вряд ли найдется какая-либо патология, на изучение и лечение которой было потрачено столько же времени, сколько на диагностику и лечение различных видов ран. Так сложилось исторически, так как еще в древности люди травмировались, лечили раны, изучали различные методы и их эффективность, чтобы выжить. В настоящее время существует неисчерпаемое

количество научных трудов и публикаций, касающихся терапии различных видов ран и раневых процессов, но, несмотря на изобилие научных данных, и сейчас имеются такие раневые состояния, которые напрямую угрожают жизни пациента. Одними из таковых являются «сложные» раны после срединной стернотомии в кардиохирургической практике.

Цель исследования – оптимизация тактики ведения и выбор метода реконструкции передней грудной стенки пациентов с послеоперационным стерномедиастинитом, проходящих лечение в отделениях кардиохирургии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Развитие стерномедиастинита у пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, является фактором высочайшего риска для жизни. По данным многих авторов, он встречается у 0,5–11 % пациентов [1–4], фатальность же данного осложнения, может достигать 40 %. Помимо летальных исходов, постстернотомный медиастинит (ПСМ) является фактором высокой инвалидизации пациентов, в результате того, что многие пациенты лишаются функционала жесткого каркаса верхнего пояса, впоследствии стернумэктомии, оментопластики передней грудной стенки или же миоластики [2].

Ежегодно во всем мире выполняется огромное количество операций через срединную стернотомию, лидирующую позицию среди них занимают операции по поводу ИБС, в частности, коронарное шунтирование. Доклад Л.А. Бокерия, в 2010 г. свидетельствовал, что на территории РФ было выполнено около 28 тыс. операций на открытом сердце, а последующие доклады демонстрировали уже прогрессирующее увеличение этого показателя ежегодно, что, в свою очередь, связано с реализацией проектов по созданию федеральных центров сердечно-сосудистой хирургии на территории семи регионов РФ. Пермский край является одной из территорий, где организована работа ФЦССХ с 2012 г. Согласно вседоступной информации о деятельности ФЦССХ им. С.Г. Суханова, следует, что в клинике ежегодно выполняется около 2500–3000 открытых вмешательств на сердце, что также актуализирует изучение ПСМ на базе ФЦССХ им. С.Г. Суханова и Пермской краевой клинической больницы, где занимаются изучением и лечением сложных раневых процессов после срединной стернотомии.

ПСМ является тяжелой формой послеоперационных раневых осложнений, разви-

тие которой связано с огромным количеством деструктивно-дегенеративных механизмов и гнойного воспаления местных тканей средостения и внутригрудных органов [2, 5]. Данное состояние развивается у ряда пациентов в кардиохирургическом стационаре, имеющих определенные предикторы развития, изученные многими авторами [6, 7, 8]. К ним относятся несколько групп факторов [9, 10], которые можно градуировать по наличию связи между определенным этапом лечения пациентов. Таким образом, выделяются факторы риска: предоперационные, интраоперационные и послеоперационные, представленные в табл. 1 [2, 4, 6, 11, 12].

Также ПСМ подразделяется согласно сроку возникновения и делится на три группы:

1. До трех недель – острый.
2. Подострый – от трех до шести недель.
3. Хронический – более шести недель.

В настоящее время, на наш взгляд, наиболее актуальным для современной медицины является классификация ПСМ AMSTERDAM (Assiduous Mediastinal Sternal Debridement & Aimed Management. Усиленная санация средостения и грудины, и прицельное управление в лечении). Данная классификация наиболее практично объединяет три основных компонента для объективной оценки гнойно-воспалительного процесса: имеется ли диастаз грудины, оценка объема сохраненной и жизнеспособной костной ткани, подбор и сроки выполнения реконструкции грудины. Классификация представлена в табл. 2.

Имея большой опыт в реконструктивных вмешательствах на передней грудной стенке, наша команда рекомендует при отклонении периода реконструкции от временных рамок использовать данный интервал для деконтаминации раны, вычищения от фибриновых пластин раневой поверхности (ультразвуковая кавитация), а также стимуляции роста грануляционной ткани (VAC-терапия).

Таблица 1

Факторы риска развития ПСМ у пациентов с кардиохирургической патологией в зависимости от этапа лечения на госпитальном уровне

Предоперационные	Интраоперационные	Послеоперационные
Ожирение	Кривой распил грудины	Длительная ИВЛ (более 12 ч)
Сахарный диабет	Тракция створок грудины более 4 ч	Длительное стояние ретростернальных дренажей
ХОБЛ	Выделение внутренних грудных артерий для КШ	Несоблюдение охранительного режима грудной клетки пациентом (лежание на боку, кашель или чихание без перекрестной фиксации грудной клетки собственными руками, неправильные подбор или ношение бандажа на грудной клетке)
Бронхиальная астма	Использование воска с целью достижения гемостаза из губчатого вещества грудины	Выраженный отечный синдром, связанный с декомпенсацией ХСН или прогрессирующей ХБП
Остеопороз	Массивная электрокоагуляция надкостницы грудины	Несоблюдение гигиенических норм пациентом (удаление повязок с груди, расчесывание парасуточной области)
ХСН с отечным синдромом	Поперечные переломы грудины с отрывом или переломом хрящевой части ребер	Нарушение белковой диеты у пациентов с лабораторным снижением концентрации общего белка в крови ниже 55
Микроангиопатии и системные заболевания соединительной ткани	Нерациональный подбор метода остеосинтеза грудины в зависимости от особенностей организма	Дислипидемический статус с отсутствием корректирующей терапии и возрастанием уровня глюкозы крови более 11 ммоль/л
Женский пол (непропорциональное развитие молочных желез, постмастэктомические состояния)	Оставление деформированного или переломленного мечевидного отростка без вмешательства (резекции или ушивания)	Аллергические реакции на шовный материал при условии отсутствия гормональной терапии у пациентов в связи с имеющимися противопоказаниями

Таблица 2

Классификация ПСМ AMSTERDAM

Тип	Состояние стабильности грудины	Наличие костной деструкции и объем здоровой костной ткани	Вид реконструкции
1.	Нет диастаза грудины (грудина стабильная)	Костная деструкция не выражена, признаки остеомиелита отсутствуют	VAC-система
2a			Пластика местными тканями
2b			Мио- или оментопластика
3a	Имеется диастаз грудины (нестабильность)	Имеется слабо выраженная деструкция губчатой части кости, грудина нуждается в краевой резекции костной пластины	Рестабилизация грудины
3b			Рестабилизация грудины + пластика мягкими тканями
4a		Выраженный остеомиелит грудины с деструкцией большей части кости	Миопластика
4b			Оментопластика
4c			Комбинированная сложная реконструкция

Таким образом, основываясь на имеющихся исследованиях и собственном опыте, мы разработали критерии оценки возможности реконструкции грудной клетки с большим уклоном на органосохраняющие процедуры, то есть без стернумэктоми.

В своих работах Van Wingerden (2015) говорит о том, что любая металлоконструкция из грудины должна быть удалена в первую очередь при постстернотомном медиастините не только потому, что разведение створок грудины дает полный доступ к средо-

стению, а еще и потому, что металлоконструкция оценивается как благоприятная среда для формирования биопленок патогенных микроорганизмов.

Основываясь на собственном опыте, мы научились дифференцировать пациентов на две группы, в зависимости от вида возбудителя. Первая группа пациентов, которая имеет условно-патогенную флору с отсутствием какой-либо устойчивости к основным группам антибиотиков, может получать подготовительный этап к реконструкции передней грудной клетки без удаления металлоконструкций. Данная тактика оправдывает себя сокращением срока госпитализации, уменьшением возможных вторичных переломов грудины из-за дополнительных перфораций на груди, а также меньшим риском распространения инфекций в перикард.

Данная группа пациентов подвергается хирургическому диастазу мягких тканей с удалением всего шовного материала до грудины. Выполняется забор биологического материала для бактериологического исследования и определения антибиотикорезистентности микрофлоры раны, с незамедлительным началом эмпирической антибактериальной терапии. До установления вида возбудителя и его концентрации раневая поверхность подвергается ежедневным перевязкам с применением различных растворов антисептиков, в том числе хлоргексидина биглюконата, бетадина, перекиси водорода и диоксида в обязательном порядке.

По факту получения результатов бактериологического исследования и объективной оценки целостности грудины (МСКТ с 3D-реконструкцией) принимается решение об извлечении металлоконструкций или об их сохранении (рис. 1).

Несомненно, все авторы, описывающие ПСМ и его лечение, согласны с применением

VAC-системы как основного и наиболее эффективного метода в подготовке дефекта к реконструктивному вмешательству.

Также требует внимания тот факт, что многими принят протокол незамедлительного удаления металлоконструкций как потенциальных источников или поверхностей для образования биопленок микроорганизмов, не учитывая тот факт, что при визуализации средостения и полном разведении грудины мы защищаем перикард и органы перикардальной сумки специальными барьерами, которые также могут являться благоприятной средой для образования вегетативных форм микроорганизмов. Таким образом, возникает вопрос, следует ли удалять всю металлоконструкцию у проблемных пациентов, применяя барьерные материалы на перикард для безопасного использования VAC-системы, или же более целесообразно использовать дифференцированный подход, избегая лишней травматизации организма и сокращая срок госпитализации пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данная тема в настоящее время остается полностью не раскрытой, в связи с чем изучение проблемы для определения параметров более детального анализа и возможных вариантов оптимизации подготовительного этапа ПСМ к реконструктивному вмешательству будет продолжено. Реконструктивные вмешательства представлены на двух клинических примерах со схожими характеристическими данными (табл. 3).

Согласно алгоритму (см. рис. 1), пациентам выполнен хирургический диастаз раневой поверхности с забором биологического материала на бактериологический посев, начата эмпирическая антибактериальная терапия и выполнено МСКТ-исследование органов грудной клетки.

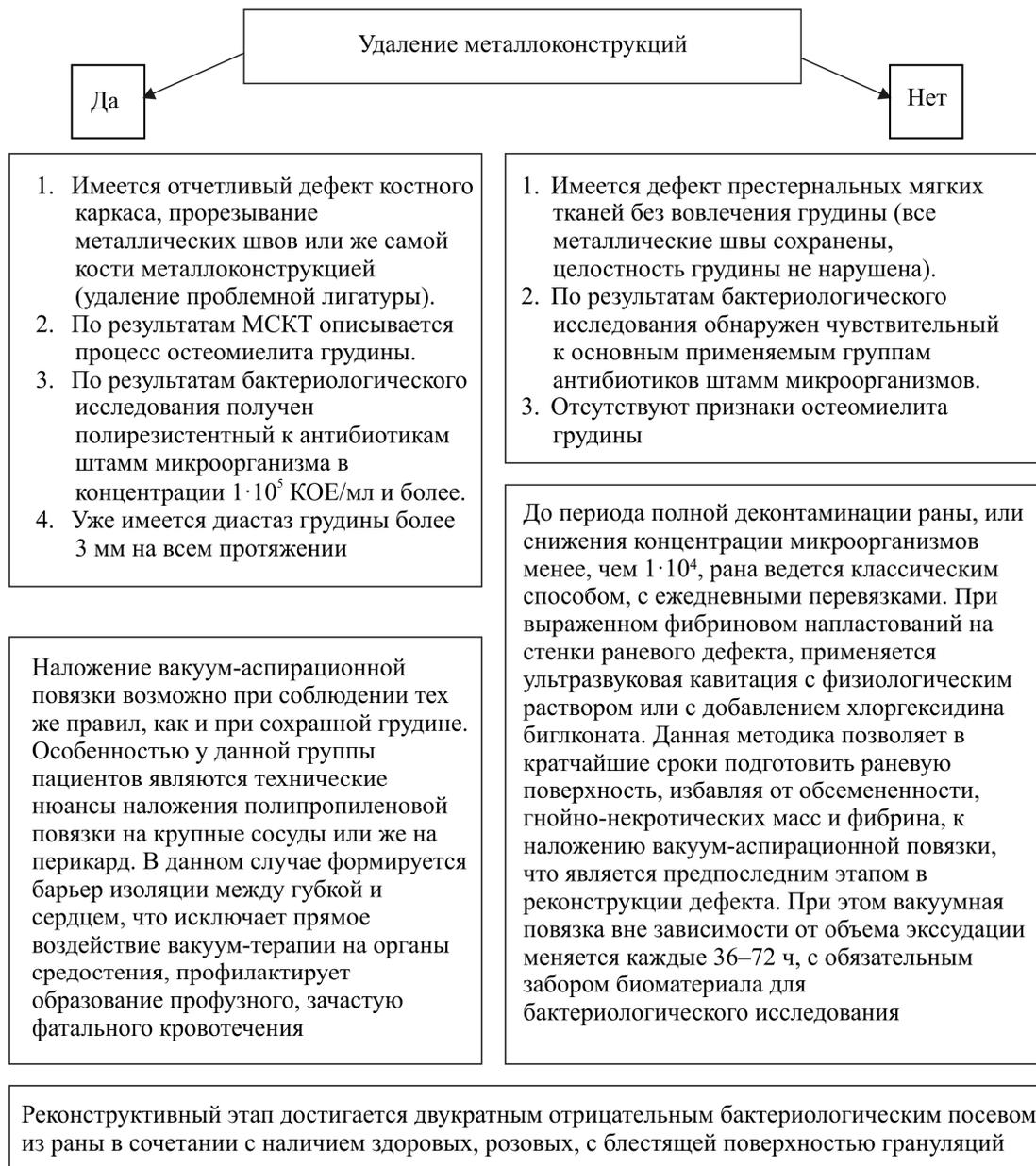


Рис. 1. Последовательный алгоритм принятия решения об удалении металлоконструкций из грудины при гнойно-воспалительных заболеваниях грудной клетки

По полученным данным раны имеют полирезистентную к антибиотикам флору, с концентрацией более $1 \cdot 10^5$ КОЕ/мл. У первой пациентки имеются множественные поперечные переломы грудины, а у второй – признаки начала остеомиелита. Анализируя

имеющиеся результаты, было принято решение об удалении металлоконструкций у больных.

После удаления всех инородных материалов выполнена санация ран растворами антисептиков в последовательности: перекись

водорода – 1 мин, бетадин в разведении с водой 1:4 – экспозиция 1 мин, хлоргексидина биглюконат, водный раствор – экспозиция 3–3,5 мин, диоксидин на 24 ч со стерильной повязкой. Данная система повторялась до деконтаминации раны, с последующим забором мазков для бактериологического исследования каждые 36–72 ч.

После получения результатов микробиологических исследований с заключением «без роста микрофлоры» незамедлительно переходили ко второму этапу лечения.

Второй этап заключался в установлении на раневую поверхность VAC-системы. Режим вакуумной аспирации в обоих случаях был выбран переменный, с разряжением отрицательного давления 120/80 мм рт. ст., с интервалом между декомпрессией по 2 мин. Повязки менялись каждые 72 ч с повторным контролем стерильности раны при каждой перевязке.

Реконструктивный этап лечения

ПСМ. Первой пациентке была подобрана тактика органосохраняющего вмешательства в связи с относительным сохранением костных структур грудины, несмотря на множественные поперечные переломы грудины.

На рис. 2 представлена клиническая картина передней грудной стенки с ПСМ у пациентки, перенесшей коронарное шунтирование.

Реконструкция проводилась в условиях операционной под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Была выполнена иммобилизация прерастеральной подкожно-жировой клетчатки до парастеральной линии с обеих сторон. Костными кусачками Листона выполнена краевая резекция костной пластины грудины по всему периметру, с дальнейшей обработкой грудины распатором. На рис. 3 представлены интраоперационные фотографии по реконструкции передней грудной стенки с сохранением грудины.

Таблица 3

Общая характеристика пациентов

Параметр	Пациент 1	Пациент 2
Женский пол	+	+
Сахарный диабет	+	+
Ожирение 2-й степени	+	+
Бронхиальные заболевания	Бронхиальная астма	ХОБЛ
Забор внутренней грудной артерии	+	+
Отечный синдром	–	ХСН, +
Остеопороз грудины	–	+
Применялся костный воск	+	+
Поперечный перелом грудины	+	–
Остеосинтез проволочными швами	+	+
Аллергическая реакция на шовный материал	+	–
ИВЛ, ч	7	16, повторная – 12

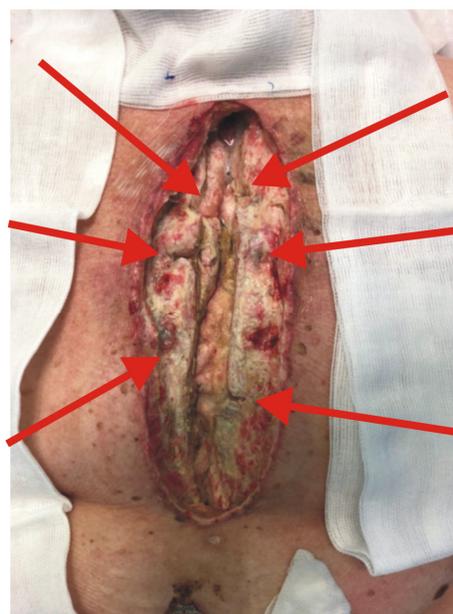


Рис. 2. Грудина с фибриновым налетом, без металлоконструкций, с множественными поперечными переломами, указанными стрелками, через 72 ч от начала применения VAC-терапии

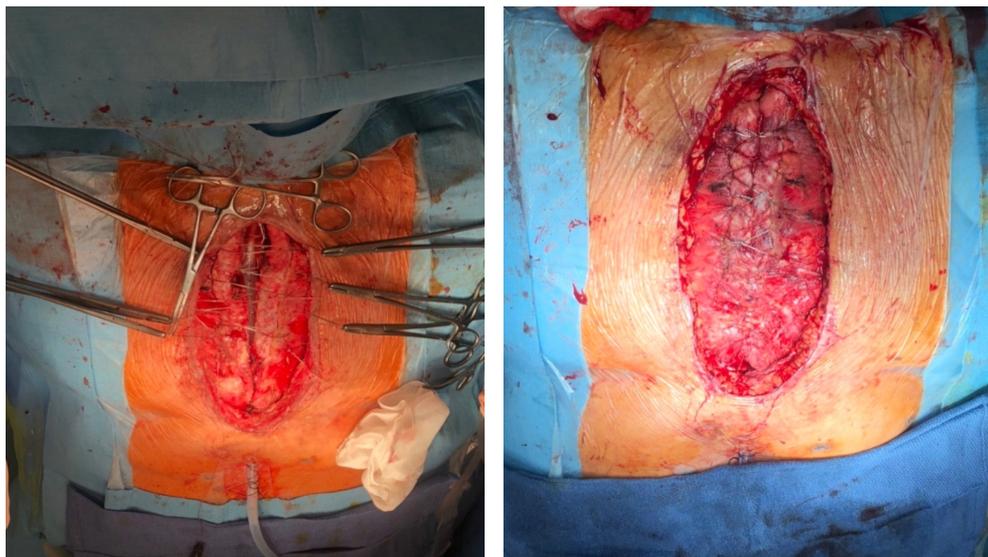


Рис. 3. Интраоперационные фотографии реконструкции грудины

На данных изображениях продемонстрирована сегментарная реконструкция грудины комбинированными шовными материалами (титановая проволока, леска, проленовая нить, Zip-Fix) по Робичеку. Установлены дренажные трубки из силикона в ретростренальную полость и в подкожно-жировую клетчатку. Мягкие ткани соединены однослойным швом по Донати (рис. 4).

Обоснованием для рестаблизации грудины с сохранением всего костного каркаса прослужил тот факт, что, несмотря на множественные переломы грудины, можно выполнить сегментарную реконструкцию комбинированными материалами с хорошим результатом, если имеется здоровый объем костной ткани на обеих створках грудины (более 5 мм с каждой стороны), отсутствует отрыв или разрыв грудино-реберных сочленений и присутствует мобильная престеренальная клетчатка для дополнительной фиксации каркаса швами через все слои мягких тканей.

Вторая пациентка подверглась реконструктивному вмешательству на передней

грудной стенке в объеме двусторонней миопластики средостения с формированием мышечной дубликатуры. Для коррекции дефекта рассматривались два варианта проведения вмешательства. Первый вариант – пластика раны лоскутом большого сальника, второй вариант – миопластика переднего средостения.

Учитывая коморбидный фон пациентки, большую травматичность оментопластики, было принято решение о проведении миопластики в связи с тем, что научные данные о ПСМ свидетельствуют о малотравматичности миопластики грудной стенки по сравнению с оментопластикой. Вдобавок посчитали нужным иметь в виду запасной путь реконструкции передней грудной стенки при неэффективной миопластике, так как данные вмешательства являются достаточно рискованными, и ввиду множества факторов не всегда успешны. Таким образом, была выполнена миопластика (с пониманием наличия в резерве возможности выполнить оментопластику).

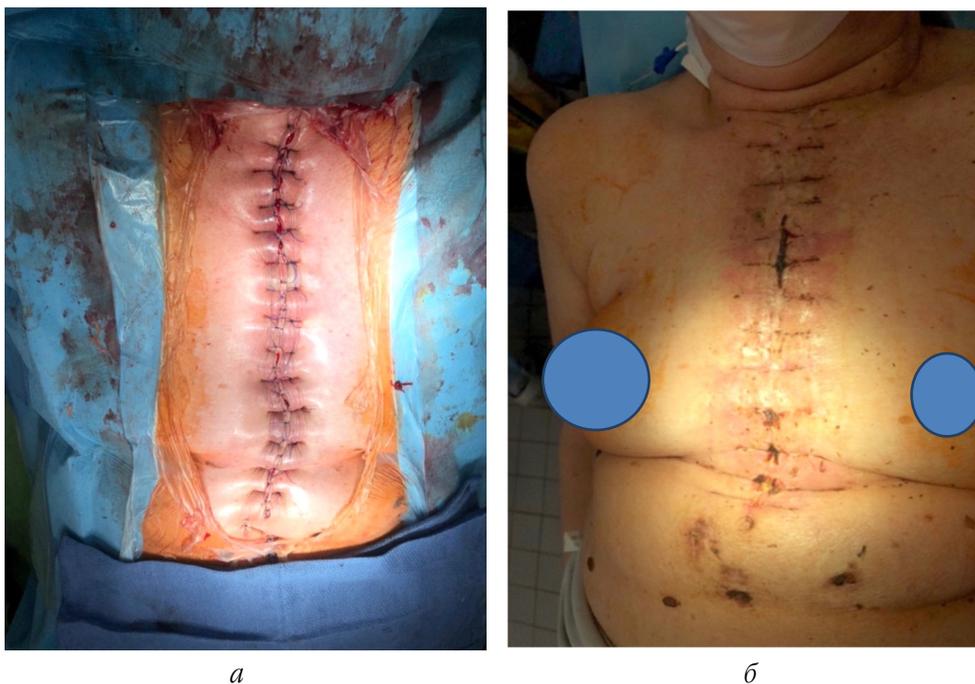


Рис. 4. Непосредственный результат закрытого дефекта передней грудной стенки после реконструкции (а); удаление швов на 15-е сутки после операций (б)

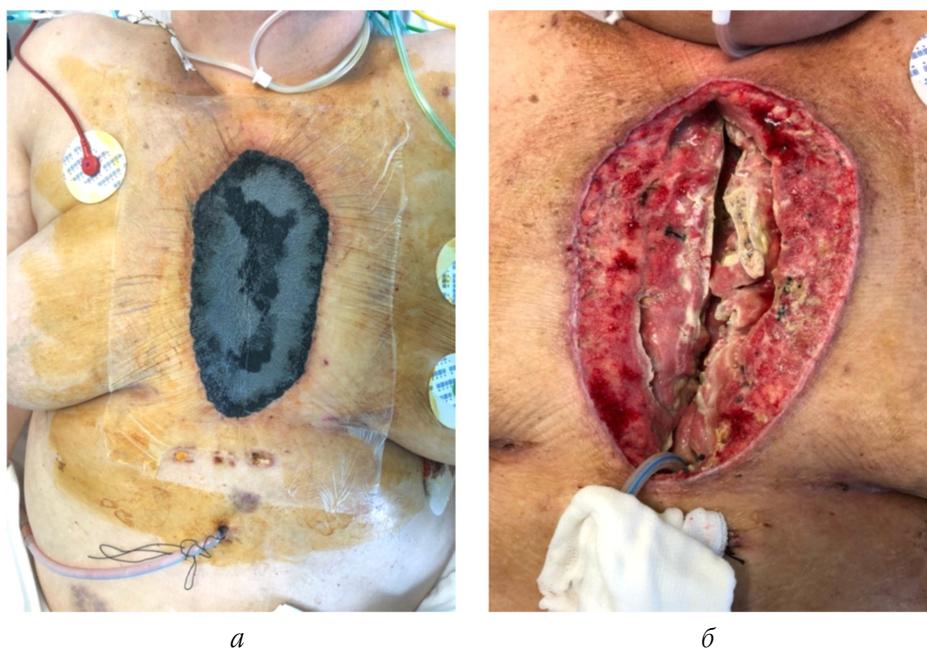


Рис. 5. Установленная повязка VAC-системы (а). Открытая рана, где видны множественные переломы правой створки грудины, а также ротированный перелом с разрывом от реберной части левой створки грудины (б)

На рис. 5 представлена рана вследствие ПСМ у пациентки, перенесшей операцию коронарного шунтирования. Данной пациентке выполнена двухлоскутная миопластика переднего средостения с формированием мышечной дубликатуры.

Интраоперационный этап мобилизации больших грудных мышц от подкожно-жировой клетчатки и от костного каркаса грудной стенки был выполнен с двух сторон, до достижения точки пересечения большой и малой грудных мышц, осуществлена полная мобилизация мышечного лоскута на сосудистой ножке. На рис. 6 показан процесс формирования контакта между остатками левой половины грудного каркаса и правым лоскутом большой грудной мышцы с помощью проленовой нити с фетровыми полосками для предотвращения прорезывания мягких

тканей. Фиксация мышцы происходит на мышечно-фасциальный аппарат резецированной половины грудной клетки таким образом, что правая большая грудная мышца формирует поверхность, полностью покрывающую перикард.

После фиксации лоскута правой большой грудной мышцы к левой половине грудной клетки выполнен этап формирования мышечной дубликатуры проленовой нитью с прикреплением лоскута левой БГМ к уже прикрепленной правой БГМ, а точнее, к дорсальной ее поверхности, как показано на рис. 7.

Заключительный этап реконструкции передней грудной стенки включал послойное ушивание подкожно-жирового лоскута с дренированием образовавшихся карманов (рис. 8).

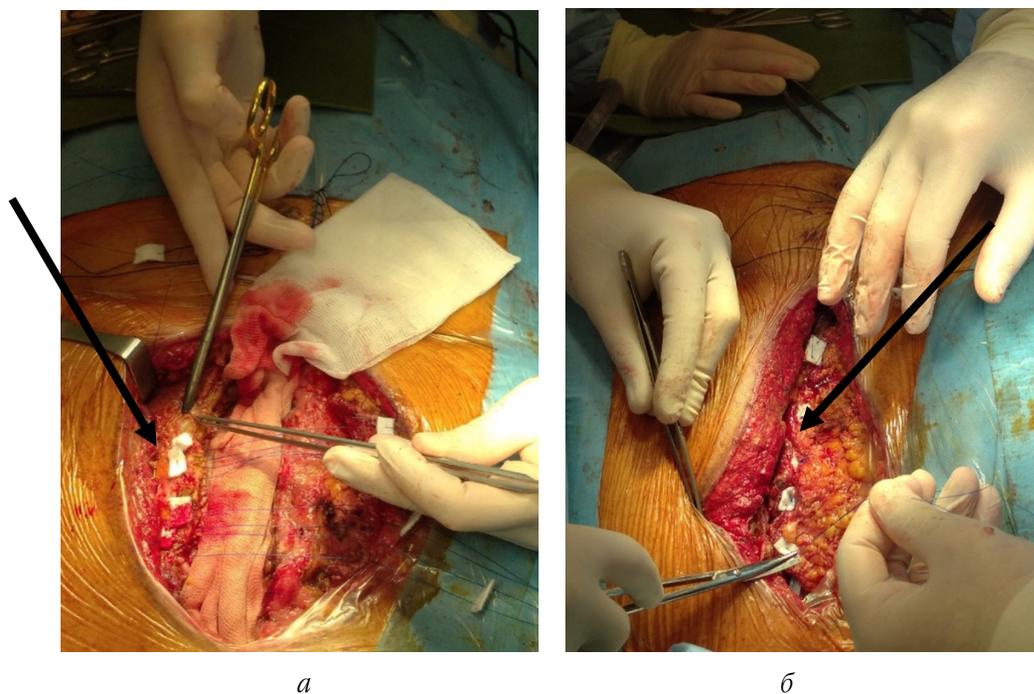


Рис. 6. Формирование мышечно-грудного контакта: а – стрелкой показан мышечно-фасциальный слой резецированной левой створки грудины; б – лоскут правой большой грудной мышцы

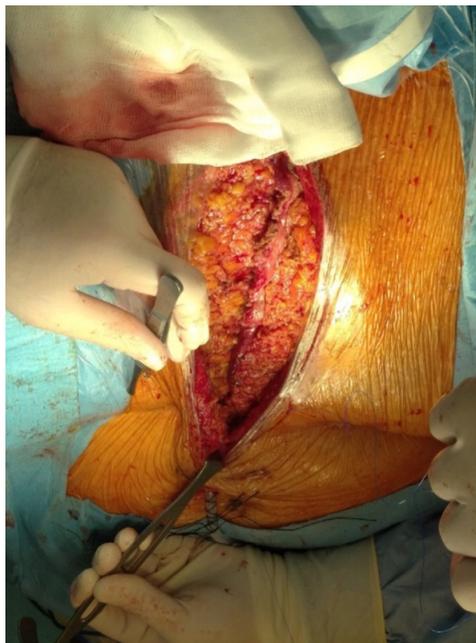
*а**б*

Рис. 7. Этап формирования межмышечной дубликатуры между левой БГМ и дорсальной поверхностью правой БГМ: а – виден дренаж, который установлен под лоскуты мышц, в переднее средостение; б – окончательный вид прикрытого переднего средостения лоскутами больших грудных мышц

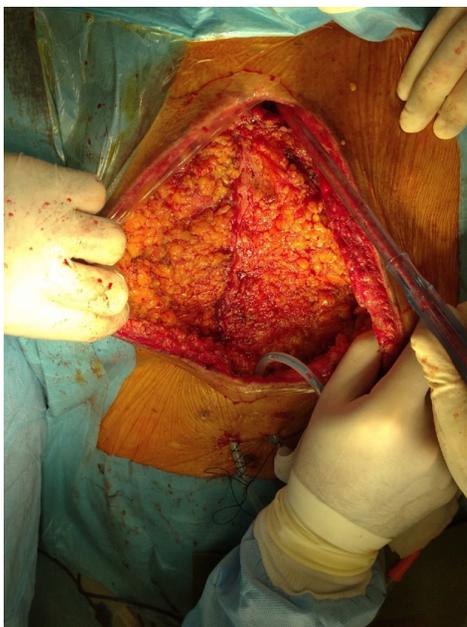


Рис. 8. Изображен финальный этап реконструкции передней грудной стенки с дренированием подкожно-жирового кармана и послойным ушиванием мягких тканей

Выводы

1. Изучение проблем, связанных с постстернотомными медиастинитами, является актуальным, так как данные осложнения встречаются в кардиохирургии достаточно часто, что влечет за собой высокий риск инвалидизации пациентов, не говоря уже об уровне летальных исходов.

2. Является актуальным изучение вопроса о целесообразности удаления всей металлоконструкции из грудины при условии дальнейшего применения VAC-системы, так как, удаляя одно инородное тело, мы имплантируем другое в виде барьера для перикарда, что, в свою очередь, также является благоприятной средой для организации вегетативных форм микроорганизмов.

3. Разработанный нами алгоритм подбора пациентов на рассмотрение удаления или сохранения металлоконструкций является практически обоснованным, так как, несмотря на отсутствие достаточной доказательной базы, методика не противоречит ни одной научной публикации, изучающей данную проблематику, и показала высокую практическую и медико-социально-экономическую эффективность.

4. Дифференцированный подход для подбора вида реконструкции передней грудной стенки является наиболее оптимальной для пациентов различных групп, так как тенденция от менее травматичного к более травматичному дает возможность минимизировать риск инвалидизации, сохранить костный каркас и иметь в арсенале запасной тактический резерв в объеме оментопластики при уже проведенных менее инвазивных, но, возможно, несостоятельных реконструктивных вмешательствах.

5. Таким образом, применяя сегментарную реконструкцию грудины с сохране-

нием костного каркаса или миопластику без сохранения костного каркаса, мы имеем ресурс для проведения оментопластики дефекта передней грудной стенки по необходимости, если применимые ранее попытки восстановления дефекта оказались неуспешными.

Библиографический список

1. Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов О.Н. Хирургия грудной стенки. М.: ВИДАР 2005; 301.

2. Касатов А.В., Минасян В.Н., Арутюнян В.Б., Вронский А.С. Двухэтапная тактика лечения послеоперационного стерномедиастинита методом отрицательного давления с последующей двухлокутной оментопластикой по К. Yoshida. Пермский медицинский журнал 2021; 6: 127–136.

3. Heilmann C., Stabl R., Schneider C., Sukbodolya T. [et al.]. Wound complications after median sternotomy: a single-centre study. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2013; 16: 643–648.

4. Thorsteinsson D.T., Valsson F., Geirsson A., Gudbjartsson T. Major cardiac rupture following surgical treatment for deep sternal wound infection. Interact CardioVasc Thorac Surg. 2013; 16 (5): 708–709.

5. Morgante A., Romeo F. Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. Il Giornale di chirurgia 2017; 38 (1): 33–36.

6. Rogers S.O., Zimmer M.J. The role of perioperative hyperglycemia in postoperative infections. Adv Surg. 2009; 43: 103–109.

7. Cayci C., Russo M., Cheema F.H. [et al.]. Risk analysis of deep sternal wound infections and their impact on long-term survival: a propensity analysis. Ann Plast Surg. 2008; 61: 294–301.

8. Šimek M., Hájek R., Kaláb M., Klváček A., Zálešák B. Strategies preventing deep

sternal wound infection in cardiac surgery review. *Rozhl Chir.* Summer. 2018; 97 (9): 414–418.

9. *Kawada T.* Risk of Sternal Wound Infection by Open Heart Operations Stratified by the Type of Operation. *Ann Thorac Surg.* – 2016; 102 (6): 2137–2138.

10. *Osawa H., Yoshii S., Abraham S.J., Okamoto Y., Hosaka S., Fukuda S., Tsuchiya K., Nakajima M., Honda Y., Takizawa K.* Topical spraying of cefazolin and gentamicin reduces deep sternal wound infections after heart surgery: a multicenter, large volume, retrospective study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64 (4): 197–202.

11. *Sandy-Hodgetts K., Carville K., Leslie G.D.* Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review. *Int Wound J.* 2015; 12 (3): 265–275.

12. *Кохан Е.П., Асанов О.Н., Потанов В.А.* Оптимизация диагностики, лечения и профилактики инфекционных осложнений стернотомной раны у кардиохирургических больных. Раны и раневые инфекции: материалы III Международного конгресса. М. 2016; 172–174.

REFERENCES

1. *Vishnevskij A.A., Rudakov S.S., Milanov O.N.* Hirurgiya grudnoj stenki. Moscow: VIDAR 2005; 301 (in Russian).

2. *Kasatov A.V., Minasyan V.N., Arutyunyan V.B., Vronskij A.S.* Dvuhetapnaya taktika lecheniya posleoperacionnogo sternomediastinita metodom otricatel'nogo davleniya s posleduyushchej dvuhloskutnoj omentoplastikoj po K. Yoshida. *Permskij medicinskij zhurnal* 2021; 6: 127–136 (in Russian).

3. *Heilmann C., Stabl R., Schneider C., Sukhodolya T. et al.* Wound complications after median sternotomy: a single-centre study. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2013; 16: 643–648.

4. *Thorsteinsson D.T., Valsson F., Geirsson A., Gudbjartsson T.* Major cardiac rupture following surgical treatment for deep sternal wound infection. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2013; 16 (5): 708–709.

5. *Morgante A., Romeo F.* Deep sternal wound infections: a severe complication after cardiac surgery. *Il Giornale di chirurgia* 2017; 38 (1): 33–36.

6. *Rogers S.O., Zimmer M.J.* The role of perioperative hyperglycemia in postoperative infections. *Adv Surg.* 2009; 43: 103–109.

7. *Cayci C., Russo M., Cheema F.H. et al.* Risk analysis of deep sternal wound infections and their impact on long-term survival: a propensity analysis. *Ann Plast Surg.* 2008; 61: 294–301.

8. *Šimek M., Hájek R., Kaláb M., Klváček A., Zálešák B.* Strategies preventing deep sternal wound infection in cardiac surgery review. *Rozhl Chir. Summer.* 2018; 97 (9): 414–418.

9. *Kawada T.* Risk of Sternal Wound Infection by Open Heart Operations Stratified by the Type of Operation. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102 (6): 2137–2138.

10. *Osawa H., Yoshii S., Abraham S.J., Okamoto Y., Hosaka S., Fukuda S., Tsuchiya K., Nakajima M., Honda Y., Takizawa K.* Topical spraying of cefazolin and gentamicin reduces deep sternal wound infections after heart surgery: a multicenter, large volume, retrospective study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64 (4): 197–202.

11. *Sandy-Hodgetts K., Carville K., Leslie G.D.* Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review. *Int Wound J.* 2015; 12 (3): 265–275.

12. *Koban E.P., Asanov O.N., Potapov V.A.* Optimizaciya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infekcionnyh oslozhenenij sternotomnoj rany u kardiohirurgicheskikh bol'nyh. Rany i ranevye infekcii: materialy III Mezhdunarodnogo kongressa. Moscow 2016; 172–174 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Иллюстративный материал представлен в виде фотографий и таблиц, которые являются собственностью авторов, получены в ходе клинических исследований.

Поступила: 15.06.2022

Одобрена: 22.01.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Сложный раневой процесс в кардиохирургии. Тактика реконструкции передней грудной стенки / А.В. Касатов, В.Н. Минасян, В.Б. Арутюнян, А.С. Вронский // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 71–84. DOI: 10.17816/pmj39471-84

Please cite this article in English as: Kasatov A.V., Minasyan V.N., Arutyunyan V.B., Vronsky A.S. Complex wound process in cardiac surgery. Tactics of anterior chest wall reconstruction. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 71-84. DOI: 10.17816/pmj39471-84

УДК 616.211-002-056.3-053.2: 615.83: 546.214: 612.017.1

DOI: 10.17816/pmj39485-96

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ОЗОНОТЕРАПИЕЙ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И СОПУТСТВУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Я.Ю. Иллек¹, И.Г. Суетина^{1*}, Н.В. Хлебникова¹, Е.В. Сулова¹, А.В. Галанина²

¹Кировский государственный медицинский университет,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия

EFFECTIVENESS OF COMPLEX TREATMENT ASSOCIATED WITH OZONE THERAPY ON CLINICAL INDICATORS AND IMMUNITY STATUS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND CONCOMITANT ALLERGIC RHINITIS

Ya.Yu. Illek¹, I.G. Suetina^{1*}, N.V. Khlebnikova¹, E.V. Suslova¹, A.V. Galanina²

¹Kirov State Medical University,

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Цель. Оценка эффективности комплексного лечения в сочетании с озонотерапией у детей со средне-тяжелым atopическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились дети дошкольного и младшего школьного возраста со среднетяжелым atopическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, у которых исследовали клинические показатели, содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови, иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, показатели фагоцитоза, экспрессию толл-подобных рецепторов на лейкоцитар-

© Иллек Я.Ю., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Сулова Е.В., Галанина А.В., 2022

тел. +7 922 668 09 87

e-mail: vitasphere@mail.ru

[Иллек Я.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии; Суетина И.Г. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Хлебникова Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии; Сулова Е.В. – кандидат медицинских наук, кафедра педиатрии; Галанина А.В. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней].

© Illek Ya.Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Suslova E.V., Galanina A.V., 2022

tel. +7 922 668 09 87

e-mail: vitasphere@mail.ru

[Illek Ya.Yu. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Pediatrics; Suetina I.G. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics; Khlebnikova N.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics; Suslova E.V. – Candidate of Medical Sciences, Department of Pediatrics; Galanina A.V. – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Department of Propaedeutics of Children Diseases].

ных клетках. Пациентов разделили на две группы в зависимости от проводимой терапии. Первая группа больных получала комплексную общепринятую терапию, вторая – комплексное лечение в сочетании с озонотерапией.

Результаты. Установлено, что в первой группе пациентов в период клинической ремиссии сохранялись изменения иммунологической реактивности. Во второй группе регистрировалось более быстрое наступление клинической ремиссии, во время которой отмечалась нормализация большинства параметров иммунитета. Продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе пациентов превышала более чем в два раза ее продолжительность в первой группе.

Выводы. Включение озонотерапии в комплексное лечение детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, обеспечивает более быстрое наступление клинической ремиссии. В период клинической ремиссии регистрируется нормализация большинства параметров иммунитета, выраженное повышение экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, что свидетельствует о повышении неспецифической антибактериальной резистентности. Проведение повторного курса комплексного лечения в сочетании с озонотерапией обеспечивает сохранение полной клинической ремиссии, продолжительность которой превышает в два раза таковую в первой группе. Высокий терапевтический эффект озона, доступность озонотерапии, отсутствие осложнений и побочных реакций при использовании комплексного лечения в сочетании с озонотерапией позволяют рекомендовать широкое применение этого метода у детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом.

Ключевые слова. Дети, атопический дерматит, аллергический ринит, иммунитет, озонотерапия, клиническая ремиссия.

Objective. To evaluate the effectiveness of complex treatment in combination with ozone therapy in children with moderate atopic dermatitis and concomitant moderate persistent allergic rhinitis.

Materials and methods. Under observation were children of preschool and primary school age with moderate atopic dermatitis and concomitant moderate persistent allergic rhinitis. In these children, we studied clinical indicators, the content of populations and subpopulations of lymphocytes in the blood, immunoglobulins and circulating immune complexes in the blood serum, phagocytosis indicators, expression of toll-like receptors on leukocytic cells. Patients were divided into two groups depending on the therapy. The first group received complex conventional therapy, the second group received complex treatment in combination with ozone therapy.

Results. It was found that in the first group of patients during the period of clinical remission, changes in immunological reactivity persisted. In the second group of patients, a more rapid onset of clinical remission was recorded, during which normalization of most immunity parameters was noted. The duration of complete clinical remission in the second group of patients more than twofold exceeded its duration in the first group of patients.

Conclusions. The inclusion of ozone therapy in complex treatment of preschool and primary school children suffering from moderate atopic dermatitis and concomitant moderate persistent allergic rhinitis provides a more rapid onset of clinical remission. During the period of clinical remission, normalization of most immunity parameters, a pronounced increase in the expression of toll-like receptors-2 and toll-like receptors-6 on lymphocytes, monocytes and neutrophils are recorded. This indicates an increase in nonspecific antibacterial resistance. Conducting a repeated course of complex treatment in combination with ozone therapy ensures the preservation of complete clinical remission, the duration of which is twice as long as in the first group. High therapeutic effect of ozone, the availability of ozone therapy, the absence of complications and adverse reactions when using complex treatment in combination with ozone therapy allow us to recommend the widespread use of this method in children of preschool and primary school age suffering from moderate atopic dermatitis and concomitant moderate persistent allergic rhinitis.

Keywords. Children, atopic dermatitis, allergic rhinitis, immunity, ozone therapy, clinical remission.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит является самым распространенным хроническим заболеванием кожи и самым ранним проявлением аллергии у детей. В большинстве случаев атопический дерматит начинается в первые месяцы жизни, у больных атопическим дерматитом нередко развиваются другие аллергопатии. Особенно часто у больных атопическим дерматитом диагностируется сопутствующий аллергический ринит, первые проявления которого возникают обычно в возрасте 4–6 лет. В развитии атопического дерматита главная роль отводится наследственной предрасположенности, атопии и гиперреактивности кожи, в развитии аллергического ринита – наследственной предрасположенности, атопии и гиперреактивности слизистой оболочки носа. В соответствии с классификацией J. Bousquet (2001), рекомендованной экспертами ВОЗ (2003) для применения в клинической практике, выделяют интермиттирующий (сезонный, острый, случайный) аллергический ринит и персистирующий (круглогодичный, хронический, длительный) аллергический ринит [1]. У больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом обострения заболеваний возникают одновременно при воздействии причинно-значимых аллергенов. Современное комплексное лечение детей с атопическим дерматитом основано на создании гипоаллергенных условий быта и назначении индивидуальной гипоаллергенной диеты, тщательном лечебно-косметическом уходе за кожей, использовании противовоспалительных нестероидных и стероидных препаратов, антимедиаторных и иммуномодулирующих средств, а современное комплексное лечение детей с персистирующим аллергическим ринитом базируется на элиминации аллергенов, применении деконгестантов,

антигистаминных препаратов, кромонов и интраназальных глюкокортикостероидов [1–4]. Однако современная комплексная терапия у детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом может быть недостаточно эффективной и не обеспечивать наступления продолжительной клинической ремиссии.

В настоящее время в комплексном лечении ряда острых и хронических заболеваний используется озонотерапия, которая обладает противовоспалительным, обезболивающим, дезинтоксикационным, бактерицидным, вируцидным, фунгицидным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, активизирует метаболизм [5]. В литературе имеются сообщения о высокой эффективности озонотерапии при атопическом дерматите у взрослых [6, 7] и детей [8, 9, 10], однако отсутствуют данные о результатах применения озонотерапии у детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – определить клинический, иммуномодулирующий и противоречивый эффекты комплексного лечения в сочетании с озонотерапией у детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 100 детей в возрасте 5–10 лет (65 мальчиков и 35 девочек) с распространенным среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, которых разделили на две группы в зависимости от проводимых лечебных мероприятий.

Первой группе больных (43 пациента) атопическим дерматитом (АтД) и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) проводилась комплексная общепринятая терапия. Родителям больных детей давали советы по созданию гипоаллергенных условий быта, пациентам назначали индивидуальную гипоаллергенную диету, тщательный лечебно-косметический уход за кожей с использованием во время ежедневных купаний триактивной эмульсии для купания Эмолиум II, а после купания – увлажняющего триактивного крема Эмолиум II, смазывание пораженных участков кожи мометазоном фууроатом (элоком) в виде крема (один раз в день в течение 7–10 дней), курсы лечения препаратами хилак-форте, линекс и креон. Вместе с тем больным первой группы назначали внутрь цетиризина гидрохлорид (зиртек) в виде капель (по 10 капель, один раз в день в течение 2 недель), оксиметазолин гидрохлорид (називин) в виде спрея (0,05 % по одной ингаляции, 2 раза в день в течение недели), флутиказона фууроат (авамис) в виде спрея (впрыскивание по одной дозе (27,5 мкг) в каждый носовой ход, один раз в день в течение 2 недель). Второй группе больных (57 пациентов) атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом назначали в целом такое же комплексное лечение, но в сочетании с двумя курсами озонотерапии.

Курс озонотерапии во второй группе состоял в смазывании озонированным оливковым маслом пораженных участков кожи (2 раза в день в течение 15 дней) и ректальных инсуффляций озонокислородной смеси (через день, всего 8 процедур). Ректальные инсуффляции озонокислородной смеси проводили с помощью шприца Жане и присоединенной к нему полихлорвиниловой трубки с пластмассовым наконечником в положении больного лёжа на левом боку с согнутыми коленями. Наконечник смазы-

вался вазелином, помещался в прямую кишку на 2 см, после чего медленным надавливанием на поршень шприца Жане пациенту вводился необходимый объем озонокислородной смеси; вся процедура занимала 1,5–2 мин. Во второй группе для проведения озонотерапии также использовали ультразвуковой низкочастотный оториноларингологический аппарат «Тонзиллор-ММ» (разработчик – НПП «Метромед», г. Омск). При этом через направляющую фторопластовую втулку в область предверья носа вводили волновод-инструмент «ВИ16» и после включения блока управления осуществляли низкочастотную ультразвуковую санацию слизистой полости носа путем напыления струйно-аэрозольным факелом (5 напылений по 10 с для каждой половины носа, ежедневно в течение 10 дней) озонированной 10%-ной масляной эмульсии [11].

Производство озона осуществлялось при помощи синтезатора «А-с-ГОКСф-5-05ОЗОН» (сертификат соответствия № РОССТУ.001.11ИМ25); соответствует требованиям нормативных документов ГОСТ Р 50444-92 (Рр-3.4), ГОСТ Р 0267.0267.0-92, ГОСТ Р 50267.0.2005), в котором озон получают действием тихого электрического разряда на кислород (изготовитель ОАО «Электромашиностроительный завод «ЛЕПСЕ», г. Киров). Оливковое масло для наружного применения озонировали при концентрации озона на выходе из синтезатора 20 мг/мл; время барботирования 100 мл оливкового масла составляло 15 мин. При указанной концентрации озона его лечебная доза составляет 75 мг на 1 кг массы тела больного. Объем озонокислородной смеси на одну ректальную инсуффляцию рассчитывали по формуле:

$$\frac{\text{Масса тела (кг)} \cdot 75}{20}$$

Средний объем озонокислородной смеси на одну ректальную инсуффляцию составлял 70–80 мл, а на один курс –

560–640 мл. 10%-ную масляную эмульсию «масло в воде» для напыления в носовые ходы пациентов готовили из озонированного оливкового масла. Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией во второй группе больных начинали с 1–2-го дня наблюдения, второй курс проводили через три месяца от начала наблюдения. При проведении сеансов озонотерапии осложнений и побочных реакций у пациентов не возникало.

У больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом изучали динамику клинических показателей. Для оценки состояния иммунитета у них в первые 1–2 дня наблюдения (период обострения заболеваний) и через 17–20 дней от начала наблюдения и лечения (период клинической ремиссии) определяли содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов (CD3-л, CD4-л, CD8-л, HLA-DR⁺-л, CD16-л, CD20-л) в крови, вычисляли иммунорегуляторный индекс (ИРИ) CD4/CD8, исследовали содержание иммуноглобулинов (Ig) G, A, M, E, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), фагоцитарного индекса (ФИ) и теста восстановления нитросинего тетразолия в цитоплазме нейтрофилов (НСТ-тест), паттерн-распознающие рецепторы – толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor) TLR-2 и TLR-6. Контрольную группу в этих исследованиях составили 83 ребенка аналогичного возраста, проживающие в г. Кирове и Кировской области РФ.

Содержание CD3-, CD4-, CD8-, HLA-DR⁺-, CD16- и CD20-лимфоцитов в крови больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом определяли при постановке реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), где иммунофенотипирование проводилось с помощью наборов моноклональных антител

ЛТ3, ЛТ4, ЛТ8, МКА HLA-DR, ЛТ16 и ЛТ20, изготовленных Нижегородским ООО «НПК “Препарат”». Результаты исследований выражали в процентах и абсолютных числах. Иммунорегуляторный индекс представлял собой отношение процентного содержания CD4- и CD8-лимфоцитов в крови.

Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M, E в сыворотке крови у больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкцией к набору реагентов «Иммюноскрин – G, A, M, E ИФА-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); результаты исследования сывороточных иммуноглобулинов G, A, M выражали в г/л, а результаты исследования содержания общего иммуноглобулина E в сыворотке крови – в МЕ/мл. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у пациентов определяли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля [12]; результаты исследований выражали в ед. опт. пл.

Фагоцитарную активность нейтрофилов у больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта частицы латекса размером 1,1 мкм (Sigma, США), по методу С.Г. Потаповой с соавт. [13]; результаты выражали в процентах. Фагоцитарный индекс рассчитывали как среднее количество частиц латекса, поглощенное одним фагоцитом. Спонтанный НСТ-тест оценивали, подсчитывая количество клеток, образующих гранулы нерастворимого диформаза [14]; результаты выражали в процентах. Исследование толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 у больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом проводили на проточном цитофлуориметре Epics (Beckman Coulter Inc., США), оценивая пока-

затели экспрессии маркеров CD282 и CD286, изготовленных в ЗАО «Био-Хим-Мак Диагностика» (г. Москва), на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах; результаты выражали в процентах и пл. усл. ед.

Результаты, полученные при исследовании клинических показателей и параметров иммунитета у больных среднетяжелым atopическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим ринитом, обрабатывали методами вариационной статистики и однофакторного дисперсионного анализа [15]. Обработку цифрового материала осуществляли в персональном компьютере в приложении Microsoft Office Excel 2011. Результаты исследований, выполненных в группах больных atopическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, сравнивали между собой и с результатами исследований у практически здоровых детей аналогичного возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основными задачами комплексного лечения наблюдаемых детей дошкольного и младшего школьного возраста со среднетяжелым atopическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом являлось устранение обострения аллергического воспаления кожи и слизистой оболочки носа, других проявлений комбинированной аллергии, снижение готовности организма к возникновению аллергической реакции и увеличение продолжительности полной клинической ремиссии.

Установлено, что комплексная общепринятая терапия и комплексное лечение в сочетании с озонотерапией в соответствующих группах больных atopическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом приводили к улучшению самочувствия и аппетита, нор-

мализации сна, уменьшению и исчезновению симптомов аллергического воспаления кожи и слизистой оболочки носа (табл. 1). Наступление полной клинической ремиссии в первой группе пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию, регистрировалось спустя $18,7 \pm 0,7$ сут, а во второй группе пациентов – спустя $14,2 \pm 0,9$ сут от начала лечения. Следовательно, во второй группе наступление клинической ремиссии констатировалось на 4,5 сут раньше, нежели в первой группе пациентов, получавших комплексную общепринятую терапию ($p < 0,001$).

Результаты, полученные при исследовании содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови, иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, показателей фагоцитоза, функциональной активности толл-подобных рецепторов, в первой и во второй группах больных atopическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, представлены в табл. 2–4.

Как следует из материала, приведенного в табл. 2, в первой и во второй группах больных в период обострения заболеваний отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, увеличение абсолютного количества CD4-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD8-лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов, уменьшение относительного количества CD16-лимфоцитов при увеличении абсолютного количества этих клеток, увеличение относительного и абсолютного количества CD20-лимфоцитов в крови ($p < 0,05–0,001$). При этом существенной разницы между относительным и абсолютным количеством популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови в первой и во второй группах пациентов в период обострения заболеваний не обнаруживалось.

Таблица 1

Сроки ликвидации основных клинических симптомов в первой группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, $M \pm m$

Клинический симптом	Срок ликвидации клинических симптомов, сут	
	1-я группа, $n = 43$	2-я группа, $n = 57$
Нормализация самочувствия и аппетита	7,4 ± 0,1	4,2 ± 0,2*
Нормализация сна	5,5 ± 0,1	4,1 ± 0,1*
Исчезновение кожного зуда	5,6 ± 0,1	4,4 ± 0,2*
Исчезновение гиперемии кожных покровов	14,3 ± 0,3	11,6 ± 0,2*
Исчезновение отечности	7,2 ± 0,1	4,6 ± 0,1*
Исчезновение экссудации	9,3 ± 0,1	6,2 ± 0,2*
Исчезновение папулезной сыпи	7,3 ± 0,1	4,1 ± 0,1*
Исчезновение лихенификации кожи	14,2 ± 0,3	9,7 ± 0,2*
Исчезновение сухости кожных покровов	17,8 ± 0,4	12,1 ± 0,2*
Нормализация размеров периферических лимфатических узлов	17,1 ± 0,4	12,6 ± 0,2*
Исчезновение охриплости голоса и спастического кашля	7,1 ± 0,2	5,1 ± 0,1*
Нормализация носового дыхания	6,1 ± 0,2	5,2 ± 0,1*
Исчезновение зуда в носу	5,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1*
Прекращение чихания	5,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1*
Прекращение слизистых или водянистых выделений из носа	9,2 ± 0,2	7,1 ± 0,2*
Нормализация риноскопической картины	15,2 ± 0,3	12,3 ± 0,2*

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с клиническими показателями в группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию.

Таблица 2

Содержание популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови в первой группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, $M \pm m$

Показатель	Здоровые дети, $n = 83$	Период обострения заболеваний		Период клинической ремиссии	
		1-я группа, $n = 43$	2-я группа, $n = 57$	1-я группа, $n = 43$	2-я группа, $n = 57$
CD3-л, %	64,10 ± 1,25	72,20 ± 1,81*	73,60 ± 2,20*	70,87 ± 2,40*	65,60 ± 1,84
CD3-л, 10^9 /л	1,04 ± 0,07	1,98 ± 0,18*	2,16 ± 0,26*	2,07 ± 0,18*	1,84 ± 0,17*
CD4-л, %	49,30 ± 0,80	47,60 ± 1,86	46,20 ± 1,63	48,20 ± 2,00	47,47 ± 1,68
CD4-л, 10^9 /л	0,73 ± 0,03	0,90 ± 0,10*	0,94 ± 0,06*	0,91 ± 0,04*	0,69 ± 0,03
CD8-л, %	25,50 ± 0,50	31,83 ± 1,70*	31,20 ± 1,16*	29,13 ± 1,04*	25,47 ± 0,72
CD8-л, 10^9 /л	0,36 ± 0,01	0,60 ± 0,05*	0,69 ± 0,05*	0,53 ± 0,05*	0,35 ± 0,02
ИРИ CD4/CD8	2,10 ± 0,06	1,50 ± 0,18*	1,47 ± 0,11*	1,74 ± 0,13*	1,87 ± 0,15
HLA-DR ⁺ -л, %	19,50 ± 1,06	13,87 ± 1,70*	11,77 ± 0,43*	14,27 ± 0,98*	18,17 ± 0,98
HLA-DR ⁺ -л, 10^9 /л	0,33 ± 0,02	0,38 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,40 ± 0,04	0,39 ± 0,03
CD16-л, %	18,20 ± 1,95	12,70 ± 1,09*	11,43 ± 1,38*	15,50 ± 1,28	16,83 ± 1,12
CD16-л, 10^9 /л	0,37 ± 0,05	0,62 ± 0,06*	0,71 ± 0,11*	0,39 ± 0,05	0,35 ± 0,04
CD20-л, %	9,30 ± 0,77	11,57 ± 0,73*	11,77 ± 0,65*	12,50 ± 0,51*	9,73 ± 0,45
CD20-л, 10^9 /л	0,17 ± 0,02	0,28 ± 0,03*	0,33 ± 0,05*	0,38 ± 0,04*	0,26 ± 0,05

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

Таблица 3

Содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, показатели фагоцитоза в первой группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, $M \pm m$

Показатель	Здоровые дети, <i>n</i> = 83	Период обострения заболеваний		Период клинической ремиссии	
		1-я группа, <i>n</i> = 43	2-я группа, <i>n</i> = 57	1-я группа, <i>n</i> = 43	2-я группа, <i>n</i> = 57
IgG, г/л	8,90 ± 0,14	11,22 ± 0,40*	12,35 ± 0,44*	10,45 ± 0,36*	9,33 ± 0,42
IgA, г/л	0,86 ± 0,03	1,02 ± 0,14	1,08 ± 0,12	1,04 ± 0,09	0,98 ± 0,05
IgM, г/л	1,10 ± 0,04	1,69 ± 0,10*	1,81 ± 0,12*	1,56 ± 0,15*	1,20 ± 0,10
IgE, МЕ/мл	91,00 ± 26,20	543,37 ± 41,47*	529,90 ± 41,36*	495,37 ± 52,81*	288,17 ± 31,52*
ЦИК, ед.опт.пл.	0,070 ± 0,004	0,068 ± 0,003	0,067 ± 0,003	0,065 ± 0,003	0,063 ± 0,004
ФАН, %	66,70 ± 1,11	76,27 ± 2,23*	74,70 ± 2,69*	77,07 ± 2,73*	69,13 ± 2,78
ФИ	10,80 ± 0,17	8,78 ± 0,23*	8,50 ± 0,24*	9,37 ± 0,33*	10,61 ± 0,19
НСТ-тест, %	17,70 ± 0,69	12,87 ± 1,31*	12,30 ± 1,15*	15,37 ± 0,67*	17,77 ± 0,50

Примечание: * – $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых детей.

Таблица 4

Экспрессия TLR-2 и TLR-6 на лейкоцитарных клетках в первой группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексную общепринятую терапию, и во второй группе больных АтД и сопутствующим ПАР, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, $M \pm m$

Показатель	Здоровые дети, <i>n</i> = 83	Период обострения заболеваний		Период клинической ремиссии	
		1-я группа, <i>n</i> = 43	2-я группа, <i>n</i> = 57	1-я группа, <i>n</i> = 43	2-я группа, <i>n</i> = 57
Экспрессия TLR-2:					
на лимфоцитах, %	0,26 ± 0,08	0,14 ± 0,07	0,16 ± 0,06	0,20 ± 0,08	0,22 ± 0,08
на лимфоцитах, пл. усл. ед.	1,38 ± 0,14	1,87 ± 0,25	1,83 ± 0,25	2,68 ± 0,31*	2,84 ± 0,27*
на моноцитах, %	28,72 ± 3,14	35,75 ± 3,80	32,01 ± 3,58	41,63 ± 3,16*	49,90 ± 2,80*
на моноцитах, пл. усл. ед.	1,22 ± 0,04	1,36 ± 3,80	1,33 ± 0,09	1,47 ± 0,12	1,35 ± 0,08
на нейтрофилах, %	0,06 ± 0,02	0,17 ± 0,08	0,23 ± 0,09	0,61 ± 0,11	1,09 ± 0,10*
на нейтрофилах, пл. усл. ед.	2,04 ± 0,19	2,29 ± 0,22	2,34 ± 0,14	2,02 ± 0,16	2,06 ± 0,16
Экспрессия TLR-6:					
на лимфоцитах, %	0,04 ± 0,02	0,09 ± 0,03	0,13 ± 0,04	0,10 ± 0,03	0,11 ± 0,02*
на лимфоцитах, пл. усл. ед.	3,46 ± 0,42	2,70 ± 0,25	2,55 ± 0,19	2,34 ± 0,57	3,18 ± 0,23
на моноцитах, %	0,17 ± 0,03	0,22 ± 0,06	0,22 ± 0,06	0,24 ± 0,06	0,33 ± 0,04*
на моноцитах, пл. усл. ед.	1,49 ± 0,15	1,89 ± 0,21	1,89 ± 0,21	2,41 ± 0,33	2,94 ± 0,34*
на нейтрофилах, %	0,06 ± 0,02	0,17 ± 0,06	0,17 ± 0,06	0,25 ± 0,03*	0,31 ± 0,03*
на нейтрофилах, пл. усл. ед.	1,71 ± 0,14	2,02 ± 0,24	2,02 ± 0,24	2,14 ± 0,20	3,20 ± 0,20*

Примечание: * – $p < 0,02-0,001$ по сравнению с показателями у практически здоровых.

В первой группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию

(см. табл. 2), в период клинической ремиссии отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов, абсолютного количества CD4-лимфоцитов,

относительного и абсолютного количества CD8-лимфоцитов, уменьшение индекса CD4/CD8, уменьшение относительного количества HLA-DR⁺-лимфоцитов, увеличение относительного и абсолютного количества CD20-лимфоцитов в крови ($p < 0,02-0,001$). Во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией (см. табл. 2), в период клинической ремиссии регистрировалось только увеличение абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$) при отсутствии достоверных изменений содержания других популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови.

В период обострения заболеваний в первой и во второй группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом (см. табл. 3) констатировались одинаковые по характеру изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов, которые проявлялись в повышении содержания иммуноглобулинов G и M, резко выраженном повышении содержания общего иммуноглобулина E в сыворотке крови ($p < 0,001$). В период клинической ремиссии в первой группе регистрировалось высокое содержание иммуноглобулинов G и M, выраженное повышение содержания общего иммуноглобулина E ($p < 0,01-0,001$), в то время как во второй группе – только высокое содержание общего иммуноглобулина E ($p < 0,001$) в сыворотке крови.

В первой и во второй группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания (см. табл. 3) отмечалось повышение фагоцитарной активности нейтрофилов при снижении значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста ($p < 0,01-0,001$). В период клинической ремиссии в первой группе тоже регистрировалось повышение фагоцитарной активности ней-

трофилов при снижении значений фагоцитарного индекса и НСТ-теста ($p < 0,02-0,001$), тогда как во второй группе показатели фагоцитоза существенно не отличались от таковых у практически здоровых детей.

В первой и во второй группах больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом в период обострения заболевания достоверных изменений экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лейкоцитарных клетках не обнаруживалось (см. табл. 4). В период клинической ремиссии в первой группе констатировалось повышение относительного количества моноцитов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, и относительного количества нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6, а также повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах ($p < 0,01-0,001$). Во второй группе в период клинической ремиссии отмечалось повышение относительного количества моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-2, относительного количества лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих толл-подобные рецепторы-6, а также повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-2 на лимфоцитах, повышение плотности экспрессии толл-подобных рецепторов-6 на моноцитах и нейтрофилах ($p < 0,02-0,001$).

Установлено, что в первой группе детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, спустя $4,2 \pm 0,3$ месяца от начала клинической ремиссии вновь появлялись признаки обострения заболеваний. Во второй группе детей с атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, которым наряду с комплексным общепринятым

лечением были проведены два курса озонотерапии с интервалом между ними в три месяца, клинические признаки обострения заболеваний не регистрировались в течение $8,5 \pm 0,2$ месяца. Таким образом, продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе пациентов, получивших два курса комплексного лечения в сочетании с озонотерапией, превышала в два раза ($p < 0,001$) продолжительность таковой в первой группе. Обработка цифрового материала методом однофакторного дисперсионного анализа показала, что доля влияния фактора озонотерапии на продолжительность полной клинической ремиссии во второй группе пациентов составляет $68,5\%$ ($p < 0,01$).

Выводы

1. Включение озонотерапии в комплексное лечение детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом, обеспечивает более быстрое наступление клинической ремиссии.

2. В период клинической ремиссии во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, в отличие от первой группы больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексную общепринятую терапию, регистрируется нормализация большинства параметров иммунитета.

3. Во второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом, получавших комплексное лечение в сочетании с озонотерапией, в период клинической ре-

миссии отмечается выраженное повышение экспрессии толл-подобных рецепторов-2 и толл-подобных рецепторов-6 на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, что свидетельствует о повышении неспецифической антибактериальной резистентности.

4. Проведение повторного курса комплексного лечения в сочетании с озонотерапией второй группе больных атопическим дерматитом и сопутствующим персистирующим аллергическим ринитом обеспечивает сохранение полной клинической ремиссии, продолжительность которой превышает в два раза таковую в первой группе.

5. Высокий терапевтический эффект озона, доступность озонотерапии, отсутствие осложнений и побочных реакций при использовании комплексного лечения в сочетании с озонотерапией позволяют рекомендовать широкое использование этого метода у детей дошкольного и младшего школьного возраста, страдающих среднетяжелым атопическим дерматитом и сопутствующим среднетяжелым персистирующим аллергическим ринитом. Первый курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией у этих пациентов следует начинать в период обострения заболеваний, а второй курс комплексного лечения в сочетании с озонотерапией проводить через три месяца от начала наблюдения.

Библиографический список

1. Балаболкин И.И., Ксензова Л.Д., Рылеева И.В., Ревякина В.А., Студеникин Н.И. Аллергические риниты. Детская аллергология. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М. 2006; 372–386.
2. Намазова Л.С. Атопический дерматит. Лечащий врач 2006; 4: 72–78.
3. Заплатников А.Л. Аллергический ринит в практике врача-педиатра. Русский медицинский журнал 2009; 17 (5); 946–951.

4. Туровский А.Б., Семкина О.В., Кондрашина В.В. Ступенчатая терапия аллергического ринита. ДОКТОР.РУ 2013; 8 (86): 14–19.

5. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. Л. 1974; 362.

6. Ведерникова С.В., Кохан М.М. Клиническая эффективность озонотерапии у пациентов с различными вариантами течения атопического дерматита. Современные проблемы дерматологии, иммунологии и врачебной косметологии 2009; 3: 52–58.

7. Григорян Н.С., Кочергин Н.С., Кошелева И.В. Современные патогенетические подходы к терапии атопического дерматита. Практическая медицина 2011; 2 (49): 31–35.

8. Иллек Я.Ю., Сулова Е.В., Хлебникова Н.В., Суетина И.Г., Соловьева Г.В., Мищенко И.Ю., Тарасова Е.Ю., Вязникова М.Л., Рысева Л.Л., Леушина Н.П. Клинический и противорецидивный эффекты озонотерапии при атопическом дерматите у детей. The Way of Science 2020; 8 (78): 63–68.

9. Иллек Я.Ю., Сулова Е.В., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Соловьева Г.В., Мищенко И.Ю., Вязникова М.Л., Рысева Л.Л., Тарасова Е.Ю., Леушина Н.П. Состояние неспецифического противомикробного иммунитета у детей с атопическим дерматитом, получавших озонотерапию. MEDICUS 2020; 5 (35): 24–30.

10. Сулова Е.В., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Иллек Я.Ю. Влияние озонотерапии на неспецифический противомикробный иммунитет у детей с атопическим дерматитом. Вятский медицинский вестник 2020; 3 (67): 35–39.

11. Педдер В.В., Овчинников Ю.М., Хрусталёва Е.В., Сургутскова И.В., Педдер А.В., Ганжа А.М., Шкуро Ю.В., Пайманова О.Н., Шудина А.В., Камалова И.А., Батяйкин А.П. Озон/НО-ультразвуковые технологии в лечении заболеваний лор-органов. Методические рекомендации. Под общей редакцией

В.В. Педдера и Ю.М. Овчинникова. 2-е изд., испр. и доп. Омск 2013; 40.

12. Белокрыницкий Д.В. Методы клинической иммунологии. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. М. 1987; 277–311.

13. Потапова С.Г., Хрустинова Н.В., Ремизова Н.В., Козинец Г.И. Изучение поглощательной способности нейтрофилов крови с использованием частиц латекса. Проблемы гематологии и переливания крови 1977; 2: 58–59.

14. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунной системы при массовых обследованиях. Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения. Иммунология 1992; 6: 51–62.

15. Масленников О.В., Конторицкова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии. 3-е изд., перераб. и доп. Н. Новгород 2012; 332.

REFERENCES

1. Balabolkin I.I., Ksenzova L.D., Ryleeva I.V., Revyakina V.A., Studenikin N.I. Allergic rhinitis. Children's allergology. Ed. of A.A. Baranov, I.I. Balabolkin. Moscow 2006; 372–386 (in Russian).

2. Namazova L.S. Atopic dermatitis. *Attending physician* 2006; 4: 72–78 (in Russian).

3. Zaplatnikov A.L. Allergic rhinitis in the practice of a pediatrician. *Russian Medical Journal* 2009; 17 (5); 946–951 (in Russian).

4. Turovsky A.B., Semkina O.V., Kondrashina V.V. Step therapy of allergic rhinitis. DOCTOR.RU 2013; 8 (86): 14–19 (in Russian).

5. Merkov A.M., Polyakov L.E. Health statistics. Leningrad 1974; 362 (in Russian).

6. Vedernikova S.V., Kokhan M.M. Clinical efficacy of ozone therapy in patients with various types of atopic dermatitis. *Modern problems of dermatology, immunology and medical cosmetology* 2009; 3: 52–58 (in Russian).

7. Grigoryan N.S., Kochergin N.S., Kosheleva I.V. Modern pathogenetic approaches to the treatment of atopic dermatitis. *Practical Medicine* 2011; 2 (49): 31–35 (in Russian).

8. Illek Ya.Yu., Suslova E.V., Khlebnikova N.V., Suetina I.G., Solovieva G.V., Mishchenko I.Yu., Tarasova E.Yu., Vyaznikova M.L., Ryseva L.L., Leushina N.P. Clinical and anti-relapse effects of ozone therapy in atopic dermatitis in children. *The Way of Science* 2020; 8 (78): 63–68 (in Russian).

9. Illek Ya.Yu., Suslova E.V., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Solovieva G.V., Mishchenko I.Yu., Vyaznikova M.L., Ryseva L.L., Tarasova E.Yu., Leushina N.P. The state of nonspecific antimicrobial immunity in children with atopic dermatitis treated with ozone therapy. *MEDICUS* 2020; 5 (35): 24–30 (in Russian).

10. Suslova E.V., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Illek Ya.Yu. Effect of ozone therapy on nonspecific antimicrobial immunity in children with atopic dermatitis. *Vyatka Medical Bulletin* 2020; 3 (67): 35–39 (in Russian).

11. Pedder V.V., Ovchinnikov Yu.M., Khrustaleva E.V., Surgutskova I.V., Pedder A.V., Ganzba A.M., Shkuro Yu.V., Paimanova O.N., Shudina A.V., Kamalova I.A., Batyaykin A.P. Ozone/NO-ultrasound technologies in the treatment of ENT diseases. Methodical recommendations. Under the general editorship of

V.V. Pedder and Yu.M. Ovchinnikov. 2nd ed., rev. and additional. Omsk 2013; 40 (in Russian).

12. Belokrinitsky D.V. Methods of clinical immunology. Laboratory research methods in the clinic. Ed. V.V. Menshikov. Moscow 1987; 277–311 (in Russian).

13. Potapova S.G., Khrustinova N.V., Remizova N.V., Kozinets G.I. Study of the absorption capacity of blood neutrophils using latex particles. *Problems of hematology and blood transfusion* 1977; 2: 58–59 (in Russian).

14. Petrov R.V., Khabitov R.M., Pinegin B.V. Evaluation of the immune system during mass examinations. Methodical recommendations for scientists and practical health care physicians. *Immunology* 1992; 6: 51–62 (in Russian).

15. Maslennikov O.V., Kontorshebikova K.N., Shakhov B.E. Guide to Ozone Therapy, 3rd ed., revised. and additional. N. Novgorod 2012; 332 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 11.05.2022

Одобрена: 27.05.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Влияние комплексного лечения в сочетании с озонотерапией на клинические показатели и состояние иммунитета у детей с atopическим дерматитом и сопутствующим аллергическим ринитом / Я.Ю. Иллек, И.Г. Суетина, Н.В. Хлебникова, Е.В. Сулова, А.В. Галанина // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 85–96. DOI: 10.17816/pmj39485-96

Please cite this article in English as: Illek Ya.Yu., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Suslova E.V., Galanina A.V. Effectiveness of complex treatment associated with ozone therapy on clinical indicators and immunity status in children with atopic dermatitis and concomitant allergic rhinitis. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 85-96. DOI: 10.17816/pmj39485-96

УДК 616.57 616.74] – 007.1 – 089.844

DOI: 10.17816/pmj39497-107

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДИКИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С КОНТУРНЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ, ДЕФЕКТАМИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Н.И. Храмова¹, С.А. Плаксин², А.Ю. Соцков², Д.Н. Пономарев^{2}*

¹ООО «Налексия», г. Пермь,

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

AUTOLOGOUS FAT GRAFTING IN PATIENTS WITH VOLUME RESTORATION, SOFT TISSUES AND SKIN DEFECTS CORRECTION

N.I. Kbramtsova¹, S.A. Plaksin², A.Yu. Sotskov², D.N. Ponomarev^{2}*

¹Ltd "Nalexya", Perm,

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

Цель. Проанализировать ближайшие результаты аутотрансплантации жировой ткани.

Материалы и методы. Липофилинг был выполнен 30 женщинам с целью коррекции контура мягких тканей, а также 3 пациентам с длительно незаживающими трофическими язвами для получения регенераторного эффекта. Аспирация подкожного жира осуществлялась с использованием стандартных техник липосакции, водоструйной, механической и шприцевой.

Результаты. Объем жирового аутотрансплантата варьировался в зависимости от области, требующей коррекции, и в среднем равнялся 90 (33–195) мл. Зонами, максимально часто подвергшимися липофилингу, оказались молочные железы – 10 случаев (33 %), голени – 8 (27 %), ягодицы – 5 (17 %), кисти – 2 (7 %), губы и носогубный треугольник – 2 (7 %), наружная поверхность бедра – один (3 %). Несмотря на частичную резорбцию объемов, все пациентки были удовлетворены результатом, осложнений процедуры отмечено не было.

Подготовка липоасpirата для коррекции трофических дефектов включала отмывание его физиологическим раствором и фильтрацию с помощью анаэробных клеточных трансферов диаметром 1,4 и 1,2 мм, липографт вводился через канюлю диаметром 2 мм в подкожную клетчатку непосредственно под яз-

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

тел. +7 951 945 07 88

e-mail: danilpon07@gmail.com

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

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

tel. +7 951 945 07 88

e-mail: danilpon07@gmail.com

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

венные дефекты и вокруг них. Методика позволила усилить регенерацию эпителия вокруг трофических язв и уменьшения их размеров.

Выводы. Таким образом, клинически подтверждены эффективность и безопасность применения методики аутотрансплантации жировой ткани для создания волюмизирующего и регенераторного эффектов.

Ключевые слова. Липофилинг, липографтинг, липосакция, регенеративная хирургия, лечение трофических язв.

Objective. To analyze the results of fat grafting in volume restoration, soft tissues and skin defects correction.

Materials and methods. Autologous fat grafting was performed for aesthetic soft tissues correction in 30 women, as well as in 3 patients with long-term non-healing trophic ulcers to obtain a regenerative effect. Subcutaneous fat aspiration was implemented using standard liposuction techniques, water jet, mechanical and syringe.

Results. The volume of fat graft varied depending on the area requiring correction, and averaged 90 (33–195) ml. The areas, most often subjected to fat grafting, were the mammary glands – 10 (33%), shins – 8 (27%), buttocks – 5 (17%), hands – 2 (7%), lips and nasolabial region – 2 (7%), the outer surface of the thigh – 1 (3%). Despite partial decrease of fat graft volume in the postoperative period, all patients were satisfied with the results; no complications of the procedure were noted. The preparation of fat graft for the correction of trophic defects included its washing with saline and filtering with 1.4 and 1.2 mm anaerobic fat transfers; the fat was grafted through a 2 mm cannula into the subcutaneous tissue directly under and around the ulcerative defects. It improved the regeneration of the epithelium around the trophic ulcers and reduced their size.

Conclusions. Thus, the efficiency and safety of using the technique of autologous fat grafting for volumizing and regenerative purposes has been clinically confirmed.

Keywords. Lipofilling, fat grafting, liposuction, regenerative surgery, treatment of trophic ulcers.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в хирургии сложилась тенденция к максимальному и рациональному использованию естественных компонентов тканей. Именно поэтому большой популярностью пользуется такая процедура, как липофилинг (lipofilling, fat grafting, липографтинг, фэтграфтинг). Липофилинг представляет собой перемещение собственных жировых отложений из одной зоны – с избытком подкожной клетчатки, в другую – требующую увеличения объема. Липофилинг с 1980-х гг. и до сегодняшнего дня – одна из самых популярных процедур для коррекции контура мягких тканей, эффективность и безопасность которой доказана в многократных исследованиях [1].

Впервые аутотрансплантация жировой ткани была выполнена в 1893 г. врачом Neuber для закрытия дефектов мягких тканей после радиотерапии [2]. Применение

при аспирации жировой ткани раствора Кляйна и специальных канюль небольшого диаметра позволило выполнять операции под местной инфильтрационной анестезией. В 1987 г. Coleman на этой базе разработал алгоритм атравматичного забора и введения жира, состоящий из трех шагов: механической аспирации жира под низким давлением, центрифугирование его и введение в реципиентную зону в трех плоскостях [3, 4].

Липофилинг широко используется для реконструкции груди после мастэктомии. Методика технически проста, имеет минимальный риск осложнений и обычно хорошо переносится пациентками, обеспечивая высокий уровень качества жизни после операции [5].

Аутотрансплантация жировой ткани также показана при лечении гемифасциальной атрофии, при этом методика при низких затратах и малом числе осложнений обеспечивает удовлетворительный космети-

ческий результат, включая повышение качества кожи, натуральность контуров и мимики [6].

Однако липофилинг может быть применен не только для коррекции контуров мягких тканей. Жировая ткань – сложная структура, состоящая из нескольких типов клеточных элементов, включая адипоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки, а также предшественники этих клеток, вплоть до мезенхимальных стромальных и стволовых клеток, а также факторов роста [7]. В последние годы, ввиду наличия в жировой ткани столь богатого клеточного потенциала, аутотрансплантация специальным образом подготовленной жировой ткани используется также для усиления регенерации, улучшения состояния рубцовых структур и ускорения заживления дефектов кожи [8], в том числе при лечении последствий лучевой терапии [9, 10], ректовагинальных свищей [11], применяется при лечении контрактуры Дюпюитрена [12].

Цель исследования – проанализировать ближайшие результаты аутотрансплантации жировой ткани у пациентов после контурной коррекции мягких тканей, а также после введения липоаспирата с регенераторной целью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Липофилинг был выполнен 30 женщинам с 2013 г. с целью коррекции контура мягких тканей, а также 3 пациентам с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне атеросклероза сосудов нижних конечностей для получения регенераторного эффекта.

Коррекция контуров мягких тканей собственной жировой тканью производилась в клинике пластической и эстетической хирургии «Эстмед», в 21 (70 %) случае в ам-

булаторных условиях, у остальных 9 (30 %) пациенток в стационаре одного дня. У пациентов с трофическими язвами операция выполнялась во время стационарного лечения в отделениях хирургии ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Пермь и ГБУЗ ПК «Пермская ЦРБ» по поводу основной патологии, атеросклероза сосудов нижних конечностей, а также варикозной болезни нижних конечностей, осложнением которых стали длительно незаживающие трофические язвы.

Для аспирации подкожной жировой клетчатки использовалась «влажная» техника, при которой для местной анестезии применялась инфильтрация жировой ткани раствором Кляйна, аспирация производилась с помощью стандартных техник липосакции, водоструйной, механической и шприцевой, под давлением 300–800 мм рт. ст.

Водоструйная методика (water-jet lipectomy) использовалась у 22 (73 %) пациентов, позволяла получить жировую ткань с минимальным содержанием эритроцитов и соединительной ткани, что сокращало число манипуляций для ее подготовки к аутотрансплантации. Минимальная травматизация тканей при этом обеспечивалась за счет того, что при аспирации жировая ткань отсепарывалась от окружающих тканей с помощью веерообразной струи, выходящей из канюли под давлением 30–40 кПа, сохраняя практически нетронутыми кровеносные сосуды и окружающую соединительную ткань.

В остальных 8 (27 %) случаях для коррекции контура мягких тканей применялась механическая липосакция (suction-assisted lipectomy), при использовании которой жировой аутотрансплантат требует более длительной подготовки, в первую очередь – многократного отмывания от эритроцитов с помощью физиологического раствора.

У 3 пациентов, которым аутотрансплантация жировой ткани применялась с целью усиления регенерации, для аспирации жи-

вой ткани использовалась шприцевая техника (syringe technique) под местной анестезией с инфильтрацией донорской зоны раствором Кляйна, при этом применялась специальная канюля диаметром 2,3 мм со слепым кончиком и четырьмя овальными отверстиями по бокам с гладкими краями для атравматичной аспирации жировых клеток, в этих случаях липоаспира́т также требовал подготовки, включая многократное отмывание от эритроцитов физиологическим раствором и фильтрацию.

Подготовленный липоаспира́т (липографт) вводился в реципиентную зону под местной инфильтрационной анестезией с помощью специальной канюли диаметром 2–3 мм, полученные кожные дефекты не требовали ушивания. После операции пациентам на 7 дней накладывалась асептическая повязка.

Пациентки, которым была выполнена коррекция контура мягких тканей, были в возрасте от 22 до 66 лет, медиана составила 40,0 (27,3–57,0) г. (здесь и далее результаты представлены в виде медиан и 1–3 квартилей); рост пациенток – 162,0 (158,8–164,3) см, масса тела – 65,0 (58,8–85,0) кг. Индекс массы тела у 7 женщин превысил 30 кг/м², у одной пациентки определялось предожирение, в остальных случаях он был меньше 25, в среднем составив 24,3 (20,9–30,9) кг/м². Пациентами, которым липофилинг был произведен с лечебной целью, были двое мужчин и женщина в возрасте 45, 70 и 73 лет соответственно, у мужчин масса тела находилась в пределах нормы, у женщины определялась избыточная масса тела.

Для вычислений использовалась программа Microsoft Excel 2010. Данные были предварительно проверены на нормальность с помощью программы Statistica 10,0 (Statsoft) с использованием критерия Лиллиефорса, распределение отличалось от нормального, поэтому результаты представлены в виде медиан и 1–3 квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для контурной коррекции мягких тканей использовалась собственная жировая ткань пациентов, полученная при липоаспирации ее с зоны, где определялся ее избыток. Объем аспирированной жировой ткани широко варьировался и составил 240 (120–500) мл, от 70 до 2560 мл. Донорская зона определялась с учетом эстетических показаний, это были зоны с избытком подкожной клетчатки, а также с учетом литературных данных, описывающих анатомические области с наибольшим содержанием жизнеспособных адипоцитов. Материал для липофилинга, собственный жир пациентов, наиболее часто аспирировался с нескольких зон, включая область живота (16–53 %), поясницы и наружной поверхности бедер (по 7 случаев – 23 %), внутренней поверхности бедер – 4 (13 %), коленей и подлопаточной области – по одному случаю (по 3 %). У троих пациентов с медицинскими показаниями в качестве донорской зоны использовалась передняя брюшная стенка.

Количество введенной жировой ткани также значительно отличалось в зависимости от области, требующей коррекции, и в среднем объем жировой ткани, введенной в одну реципиентную зону, равнялся 90 (33–195) мл.

Зонами, максимально часто подвергшимися липофилингу, оказались молочные железы – 10 (33 %). Из них 4 случая – это 4 этапа липофилинга после мастэктомии, 2 случая – 2 этапа липофилинга после мастэктомии. У этих двух пациенток липофилинг проводился поэтапно, так как для достижения адекватных объемов требовалось этапное растяжение кожи, в одном случае на втором этапе использовался наножир, обладающий регенераторными свойствами, у этой пациентки зона послеоперационного рубца стала значительно мягче и податливее для следующего этапа липофилинга. В одном

случае жировой тканью заполняли дефект мягких тканей молочной железы, возникший после протезирования. В одном случае липофилинг служил альтернативой протезированию молочных желез, этой пациентке было введено по 45 мл жировой ткани с каждой стороны. В одном случае липофилинг в объеме 25 мл с каждой стороны служил дополнением к протезированию молочных желез. Объем введенной жировой ткани в каждую из молочных желез варьировался от 50 до 180 мл и был ограничен после мастэктомии прежде всего за счет ригидности кожи и мягких тканей, в остальных случаях – высоким риском резорбции в случае превышения допустимого объема. В одном случае у пациентки в возрасте 40 лет использовалась процедура BEAULI с применением водоструйной липосакции зон живота, внутренней поверхности бедер, поясницы, подлопаточных, подмышечных, коленных областей с общим объемом липоаспирации 1760 мл, затем липоаспират был промыт и отфильтрован с помощью специальной закрытой системы и введен в объеме по 320 мл в каждую молочную железу (рис. 1).

В 8 (27 %) случаях выполнялся липофилинг голеней, в 6 из них – для увеличения их объема с обеих сторон, однократно – лишь с одной стороны по поводу асимметрии.

В одном случае липофилинг голеней был выполнен после удаления силиконовых протезов голеней, установленных 13 лет назад, эту пациентку в течение 3 последних лет беспокоили боли и парестезии в икроножных областях. Объем введенной жировой ткани при липофиллинге голеней с каждой стороны варьировался от 40 до 240 мл.

У 5 (17 %) пациенток произведен липофилинг ягодиц. Эта зона характеризуется большим объемом допустимого вводимого объема жировой ткани, средний объем которой равнялся 220 (140–323) мл, от 30 до 380 мл в каждую ягодицу. Донорскими зонами при этом служили поясничные области, внутренняя и наружная поверхности бедер, живот и колени, что позволило достичь оптимального эстетического результата ввиду правильного перераспределения акцентов в контурах мягких тканей.

По два случая поровну поделили между собой зоны кистей, губ и носогубного треугольника – по 2 (7 %). Липофилинг в этих случаях был выполнен с целью коррекции возрастных изменений за счет увеличения объема подкожной клетчатки, а также за счет регенераторного эффекта аутожира.

В одном (3 %) случае был произведен липофилинг наружной поверхности бедра при асимметрии – введено 25 мл липоаспирата.



Рис. 1. Отдаленный результат липофиллинга молочных желез с использованием методики BEAULI

Во всех случаях при эстетической коррекции контуров, подвергшихся увеличению, была отмечена частичная резорбция объемов зон в объеме от 20 до 80 %, однако все пациентки были полностью удовлетворены полученным результатом. Ни у кого из пациенток не произошло злокачественной трансформации тканей после аутотрансплантации.

С лечебной целью липофилинг был произведен в следующих случаях. Одной пациентке с длительно, более 20 лет, незаживающими трофическими язвами на обеих голених смешанного – артериального и венозного – генеза; второму пациенту с длительно незаживающей трофической язвой в области голеностопного сустава на фоне атеросклероза после реконструктивной сосудистой операции; третий пациент имел длительно, более 10 лет, не заживающие трофические язвы обеих голених. Первые два пациента имели тяжелую сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Операция производилась под местной инфильтрационной анестезией, что позволило избежать осложнений у пациентов с тяжелой соматической патологией.

Подготовка липоаспирата включала отмывание его физиологическим раствором от эритроцитов в стерильных анаэробных условиях с помощью двух шприцов и переходника. Затем производили измельчение клеточных конгломератов в липоаспирате с помощью специальных фильтров поочередно диаметром 1,4 и 1,2 мм. Полученный липографт в результате подготовки имел более жидкую структуру, так называемый «микрожир» (microfat), который вводился через тонкую канюлю диаметром 2 мм в подкожную клетчатку непосредственно под язвенные дефекты и вокруг них (рис. 2).

Методика в первых двух случаях позволила уменьшить диаметры трофических язв на 5–10 мм в ближайшем послеоперационном периоде, однако дальнейший результат

местного лечения отследить не удалось, так как оба пациента проживали в отдаленной сельской местности. Известно, что ввиду наличия значимой соматической патологии, прежде всего распространенного атеросклероза, операция не привела к полному излечению дефекта кожи и мягких тканей. У первой пациентки через год после липофилинга случилось острое нарушение мозгового кровообращения, приведшее к ее гибели. У второго пациента заживление трофической язвы было ограничено низким социальным статусом, нарушением микроциркуляции на фоне распространенного атеросклероза и нарушением реологических свойств крови за счет курения. У третьего пациента ауто-трансплантация жировой ткани значительно усилила регенерацию эпителия вокруг трофических язв, за счет чего размер их в послеоперационном периоде уменьшился на несколько сантиметров, а пациент субъективно отмечал снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни (рис. 3).

У большинства пациентов удалось отследить ближайшие и отдаленные послеоперационные результаты. По данным систематического обзора R.A. Agha et al. (2015), после липофилинга молочных желез в 7,3 % случаев встречаются осложнения, и 62 % из них приходится на некрозы жировой ткани. Однако ни у кого из пролеченных пациентов осложнений, включая образования сером, гематом, липогранулем, инфицирования, некрозов, болевого синдрома или иных, диагностировано не было.

У всех пациентов после операции отмечено субъективное улучшение качества жизни за счет волюмизирующего либо регенераторного эффекта. По данным литературы, реконструкция молочной железы после мастэктомии с помощью аутологичной жировой ткани в 60,2 % случаев позволяет добиться удовлетворительного эстетического результата и у 82,7 % пациенток – повышения локального



Рис. 2. Процесс введения липографта (*microfat*) под язвенный дефект и в перифульцерозные ткани

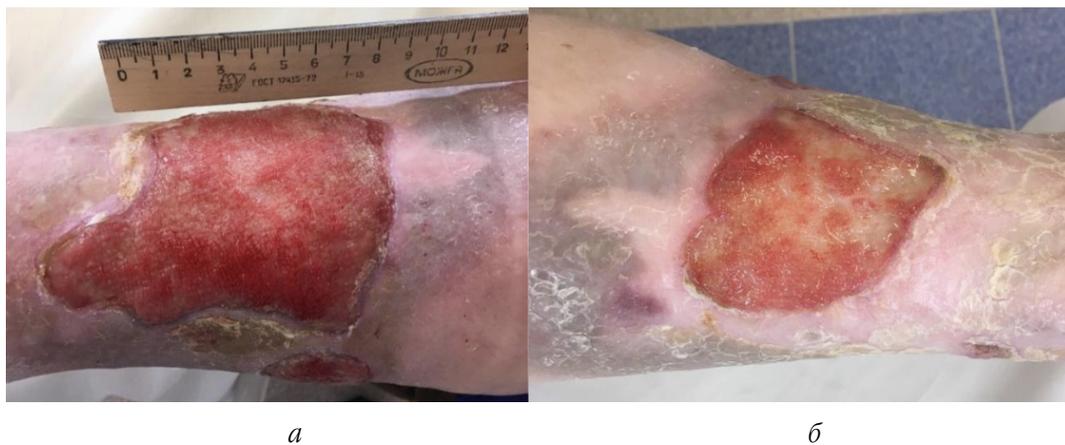


Рис. 3. Результат аутотрансплантации жировой ткани (*microfat*) в подкожную жировую клетчатку под трофической язвой голени: исходно (а) и через месяц после операции (б)

комфорта в оперируемой области [5]. У троих пациентов липофилинг, применяемый в лечебных целях, проводился под местным обезболиванием с использованием минимальных доз местных анестетиков, что позволило устранить риски, связанные с проведением общей анестезии. Также ни у кого из пациентов не произошло фатальных осложнений, таких как жировая эмболия, которая может встречаться, по данным литературы, с частотой до 7 % [13].

Таким образом, ближайшие результаты показывают, что аутотрансплантация жировой ткани служит эффективной альтернативой протезированию мягких тканей, а ввиду высокого регенераторного потенциала может быть использована с лечебной целью для закрытия длительно не заживающих дефектов [14], лечения рубцов [15], а также для восстановления объемов мягких тканей [16], косметологических целей и коррекции воз-

растных изменений [17]. Процедура показала высокую эффективность и безопасность, в том числе у пациентов онкологического профиля [18]. Онкологическая безопасность липофилинга при коррекции объемов после мастэктомии на сегодняшний день подтверждена многочисленными публикациями, кроме того, все авторы подчеркивают необходимость дальнейших наблюдений и проведения качественного мультицентрового исследования [19, 20].

Процедура подготовки аутотранспланта требует дальнейшего совершенствования, повышения жизнеспособности адипоцитов и клеток регенераторного ряда [21, 22]. Для усиления регенераторного потенциала достаточно широко используется методика клеточного обогащения липографта, в том числе стромально-васкулярной фракцией, однако систематический обзор не выявил убедительного уровня доказательности преимущества использования этой методики [23].

Необходим также систематический контроль отдаленных результатов с точки зрения онкологической настороженности [5, 19]. Пациентам с соматической патологией требуется комплексный подход к послеоперационному лечению, включая коррекцию образа жизни [24].

Выводы

1. Волюмизирующий эффект при ауто-трансплантации жировой ткани позволяет использовать липофилинг в качестве альтернативы протезированию.

2. Регенераторный потенциал липографта определяет возможности его применения с лечебной целью для закрытия длительно не заживающих дефектов мягких тканей.

3. Комплексный эффект липографтинга позволяет применять его в эстетических целях для коррекции возрастных изменений.

4. Процедура липофилинга показала техническую простоту, высокую эффективность и безопасность, отличный эстетический результат и субъективное улучшение качества жизни пациентов.

5. Процедура подготовки аутотранспланта требует дальнейшего совершенствования, пациенты соматического профиля при этом нуждаются в коррекции образа жизни, а отдаленные результаты липофилинга требуют систематического анализа.

Библиографический список

1. *Simonacci F., Bertozzi N., Pio Grieco M., Grignaffini E., Raposio E.* Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017; 20: 49–60.
2. *Billings E., Jr., May J.W., Jr.* Historical review and present status of free fat graft auto transplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast. Reconstr. Surg*. 1989; 83: 368–381.
3. *Coleman S.R.* Structural fat grafting. *Aesthet. Surg. J*. 1998; 18: 386–388.
4. *Coleman S.R.* Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthet. Plast. Surg*. 1995; 19: 421–425.
5. *Piffer A., Aubry G., Cannistra C., et al.* Breast Reconstruction by Exclusive Lipofilling after Total Mastectomy for Breast Cancer: Description of the Technique and Evaluation of Quality of Life. *J. Pers. Med*. 2022; 12 (2): 153.
6. *Rodby K.A., Kaptein Y.E., Roring J., et al.* Evaluating Autologous Lipofilling for Parry-Romberg Syndrome-Associated Defects: A Systematic Literature Review and Case Report. *Cleft. Palate. Craniofac. J*. 2016; 53 (3): 339–350.
7. *Salibian A.A., Widgerow A.D., Abrouk M., Evans G.R.* Stem cells in plastic surgery: a review of current clinical and translational applications. *Arch. Plast. Surg*. 2013; 40: 666–675.
8. *Gotland N., Rangatchew F., Khorasani H., Holmgaard R., Kølbe S.F., Bonde C.* Treating scars with lipofilling. *Ugeskr Laeger* 2018; 180 (26).

9. *Caruana G., Bertozzi N., Boschi E., Pio Grieco M., Grignaffini E., Raposio E.* Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing. *Ann. Ital. Chir.* 2015; 86: 1–4.
10. *Hammond S.E., Samuels S., Thaller S.* Filling in the Details: A Review of Lipofilling of Radiated Tissues in the Head and Neck. *J. Craniofac. Surg.* 2019; 30 (3): 667–671.
11. *Терюшкова Ж.И., Васильев В.С., Важенин А.В., Васильев С.А.* Лечение лучевых рекотовагинальных свищей. *Московский хирургический журнал* 2019; 2 (66): 53–56.
12. *Hovius S.E., Kan H.J., Verboekx J.S., Khouri R.K.* Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling (PALF): A Regenerative Approach to Dupuytren Contracture. *Clin. Plast. Surg.* 2015; 42 (3): 375–ix.
13. *Кораблева Н.П.* Осложнения липоксации и липофилинга: диагностика, лечение и профилактика: учебное пособие. СПб.: СПбГПМУ 2020.
14. *Шименцев Н.Б., Васильев В.С., Карпов И.А.* Возможности регенераторной хирургии в лечении хронических венозных и нейропатических язв нижних конечностей (обзор литературы). *Лазерные технологии в медицине: сборник научно-практических работ* 2016; 160–166.
15. *Васильев В.С., Корчажкина Н.Б., Михайлова А.А., Надеяева И.И., Васильев С.А., Васильев И.С., Васильев Ю.С., Терюшкова Ж.И., Казанцев И.Б., Васильева Е.С., Котенко К.В.* Современные технологии регенеративной реабилитации в лечении пациентов с патологическими рубцовыми изменениями. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2021; 6 (2): 7–14.
16. *Казанцев И.Б., Цуканов А.И., Васильев В.С.* Свободная пересадка жировой ткани как способ реконструкции при деформациях губ. *Пластическая хирургия и эстетическая медицина* 2020; 3: 60–66.
17. *Advait V., Blake S.* Autologous Fat Grafting For Facial Rejuvenation. *Stat. Pearls Publishing.* 2022.
18. *Васильев В.С., Васильев С.А., Терюшкова Ж.И., Васильев Ю.С., Васильев И.С., Еремин И.И.* Безопасность клинического применения липофилинга и локальных инъекций стромально-васкулярной фракции жировой ткани у онкологических пациентов. *Гены и клетки* 2019; 14: 49.
19. *Cohen S., Sekigami Y., Schwartz T., Losken A., Margenthaler J., Chatterjee A.* Lipofilling after breast conserving surgery: a comprehensive literature review investigating its oncologic safety. *Gland Surg.* 2019; 8 (5): 569–580.
20. *Piccotti F., Rybinska I., Scoccia E., et al.* Lipofilling in Breast Oncological Surgery: A Safe Opportunity or Risk for Cancer Recurrence? *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3737.
21. *Bi H.S., Zhang C., Nie F.F., Pan B.L., Xiao E.* Basic and Clinical Evidence of an Alternative Method to Produce Vivo Nanofat. *Chin. Med. J.* 2018; 131 (5): 588–593.
22. *Gause T.M., Kling R.E., Sivak W.N., Marra K.G., Rubin J.P., Kokai L.E.* Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. *Adipocyte.* 2014; 3 (4): 273–279.
23. *Grabin S., Antes G., Stark G.B., Motscball E., Buroh S., Lampert F.M.* Cell-assisted lipotransfer. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112: 255–261.
24. *Туганбеков Т.У., Аскарпов М.Б., Ашимов Н.Т., Сайтпиева Д.Т.* Применение клеточных технологий в лечении трофических язв. *Клиническая медицина Казахстана* 2013; 4 (30).

REFERENCES

1. *Simonacci F., Bertozzi N., Pio Grieco M., Grignaffini E., Raposio E.* Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann Med Surg (Lond).* 2017; 20: 49–60.
2. *Billings E., Jr., May J.W., Jr.* Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989; 83: 368–381.

3. Coleman S.R. Structural fat grafting. *Aesthet. Surg. J.* 1998; 18: 386–388.
4. Coleman S.R. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthet. Plast. Surg.* 1995; 19: 421–425.
5. Piffer A., Aubry G., Cannistra C. et al. Breast Reconstruction by Exclusive Lipofilling after Total Mastectomy for Breast Cancer: Description of the Technique and Evaluation of Quality of Life. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (2): 153.
6. Rodby K.A., Kaptein Y.E., Roring J. et al. Evaluating Autologous Lipofilling for Parry-Romberg Syndrome-Associated Defects: A Systematic Literature Review and Case Report. *Cleft. Palate. Craniofac. J.* 2016; 53 (3): 339–350.
7. Salibian A.A., Widgerow A.D., Abrouk M., Evans G.R. Stem cells in plastic surgery: a review of current clinical and translational applications. *Arch. Plast. Surg.* 2013; 40: 666–675.
8. Gotland N., Rangatchew F., Khorasani H., Holmgaard R., Kølle S.F., Bonde C. Treating scars with lipofilling. *Ugeskr Laeger* 2018; 180 (26).
9. Caruana G., Bertozzi N., Boschi E., Pio Grieco M., Grignaffini E., Raposio E. Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing. *Ann. Ital. Chir.* 2015; 86: 1–4.
10. Hammond S.E., Samuels S., Thaller S. Filling in the Details: A Review of Lipofilling of Radiated Tissues in the Head and Neck. *J. Craniofac. Surg.* 2019; 30 (3): 667–671.
11. Tuganbekov T.U., Askarov M.B., Ashimov N.T., Saipieva D.T. Application of cellular technologies in the treatment of trophic ulcers. *Klinicheskaya medicina Kazabstana* 2013; 4 (30) (in Russian).
12. Hovius S.E., Kan H.J., Verboekx J.S., Khouri R.K. Percutaneous Aponeurotomy and Lipofilling (PALF): A Regenerative Approach to Dupuytren Contracture. *Clin. Plast. Surg.* 2015; 42 (3): 375–ix.
13. Korableva N.P. Complications of liposuction and lipofilling: diagnosis, treatment and prevention: uchebnoe posobie. Saint Petersburg: SPbGPMU 2020 (in Russian).
14. Shishmentsev N.B., Vasiliev V.S., Karpov I.A. Possibilities of regenerative surgery in the treatment of chronic venous and neuropathic ulcers of the lower extremities (literature review). *Laser technologies in medicine. Lazernie tehnologii v medicine: sbornik nauchno prakticheskikh rabot* 2016; 160–166 (in Russian).
15. Vasiliev V.S., Korchazhkina N.B., Mikhailova A.A., Nadelyaeva I.I., Vasiliev S.A., Vasiliev I.S., Vasiliev Yu.S., Teryushkova Zh.I., Kazantsev I.B., Vasilyeva E.S., Kotenko K.V. Modern technologies of regenerative recovery in patients with pathological cicatricial changes. *Hirurgiya. Jurnal im. N.I. Pirogova* 2021; 6 (2): 7–14 (in Russian).
16. Kazantsev I.B., Tsukanov A.I., Vasiliev V.S. Free transplantation of adipose tissue as a method of reconstruction for lip deformities. *Plasticheskaya hirurgiya i esteticheskaya medicina* 2020; 3: 60–66 (in Russian).
17. Advait V., Blake S. Autologous Fat Grafting For Facial Rejuvenation. Stat.Pearls Publishing, 2022.
18. Vasiliev V.S., Vasiliev S.A., Teryushkova Zh.I., Vasiliev Yu.S., Vasiliev I.S., Eremin I.I. Safety of clinical use of lipofilling and local injections of stromal vascular fraction of adipose tissue in cancer patients. *Geni i kletki* 2019; 14: 49 (in Russian).
19. Coben S., Sekigami Y., Schwartz T., Losken A., Margenthaler J., Chatterjee A. Lipofilling after breast conserving surgery: a comprehensive literature review investigating its oncologic safety. *Gland Surg.* 2019; 8 (5): 569–580.
20. Piccotti F., Rybinska I., Scoccia E. et al. Lipofilling in Breast Oncological Surgery: A Safe Opportunity or Risk for Cancer Recurrence? *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (7): 3737.
21. Bi H.S., Zhang C., Nie F.F., Pan B.L., Xiao E. Basic and Clinical Evidence of an Alternative Method to Produce Vivo Nanofat. *Chin. Med. J.* 2018; 131 (5): 588–593.

22. Gause T.M., Kling R.E., Sivak W.N., Marra K.G., Rubin J.P., Kokai L.E. Particle size in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. *Adipocyte*. 2014; 3 (4): 273–279.

23. Grabin S., Antes G., Stark G.B., Motschall E., Burob S., Lampert F.M. Cell-assisted lipotransfer. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2015; 112: 255–261.

24. Teryushkova Zh.I. Vasiliev V.S., Vazbenin A.V., Vasiliev S.A. Treatment of radiation

recotovaginal fistulas. *Moskovskii kirurgicheskii jurnal* 2019; 2 (66): 53–56 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 09.05.2022

Одобрена: 17.05.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Применение методики аутотрансплантации жировой ткани у пациентов с контурными деформациями, дефектами кожи и мягких тканей / Н.И. Храмова, С.А. Плаксин, А.Ю. Соцков, Д.Н. Пономарев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 97–107. DOI: 10.17816/pmj39497-107

Please cite this article in English as: Khramtsova N.I., Plaksin S.A., Sotskov A.Yu., Ponomarev D.N. Autologous fat grafting in patients with volume restoration, soft tissues and skin defects correction. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 97-107. DOI: 10.17816/pmj39497-107

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.995.132

DOI: 10.17816/pmj394108-116

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ДИРОФИЛЯРИОЗУ ЧЕЛОВЕКА В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

**Т.В. Никешина¹, А.А. Киселева², Р.С. Аракельян^{2*}, Е.И. Окунская³, Л.А. Сивцова¹,
А.Р. Курбагалиева¹, О.А. Аракелянц², Ш.К. Абылкайров², А.Б. Раимова²,
Г.А. Саулебаева², А.А. Бочарникова²**

¹Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, г. Астрахань,

²Астраханский государственный медицинский университет,

³Детская городская поликлиника № 3, г. Астрахань, Россия

© Никешина Т.В., Киселева А.А., Аракельян Р.С., Окунская Е.И., Сивцова Л.А., Курбагалиева А.Р., Аракелянц О.А., Абылкайров Ш.К., Раимова А.Б., Саулебаева Г.А., Бочарникова А.А., 2022

тел. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astraخان@rambler.ru

[Никешина Т.В. – врач-эпидемиолог, ORCID ID: 0000-0002-0959-5915; Киселева А.А. – заместитель председателя студенческого научного кружка по инфекционным и паразитарным болезням, студентка VI курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0001-5398-9244; Аракельян Р.С. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID ID: 0000-0001-7549-2925; Окунская Е.И. – инфекционист-паразитолог, заведующая гельминтологическим центром, ORCID ID: 0000-0002-3005-1787; Сивцова Л.А. – временно исполняющая обязанности главного врача, ORCID ID: 0000-0002-2169-1141; Курбагалиева А.Р. – заведующая эпидемиологическим отделом, ORCID ID: 0000-0002-0078-201X; Аракелянц О.А. – студентка III курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0002-1182-0333; Абылкайров Ш.К. – студент VI курса педиатрического факультета, ORCID ID: 0000-0002-7046-6346; Раимова А.Б. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0002-6581-9442; Саулебаева Г.А. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0002-6719-0115; Бочарникова А.А. – студентка V курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0002-1608-5542].

© Nikeshina T.V., Kiseleva A.A., Arakelyan R.S., Okunskaya E.I., Sivtsova L.A., Kurbangaliev A.R., Arakelyants O.A., Abylkairov Sh.K., Raimova A.B., Saulebaeva G.A., Bocharnikova A.A., 2022

tel. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astraخان@rambler.ru

[Nikeshina T.V. – epidemiologist, ORCID ID: 0000-0002-0959-5915; Kiseleva A.A. – Deputy Chairman of Student Scientific Circle on Infectious and Parasitic Diseases, sixth-year student of Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0001-5398-9244; Arakelyan R.S. (*contact person) – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORCID ID: 0000-0001-7549-2925; Okunskaya E.I. – infectionist-parasitologist, Head of Helminthological Center, ORCID ID: 0000-0002-3005-1787; Sivtsova L.A. – Acting Head Physician, ORCID ID: 0000-0002-2169-1141; Kurbangaliev A.R. – Chief of Epidemiological Department, ORCID ID: 0000-0002-0078-201X; Arakelyants O.A. – third-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0002-1182-0333; Abylkairov Sh.K. – sixth-year student, Pediatric Faculty, ORCID ID: 0000-0002-7046-6346; Raimova A.B. – sixth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0002-6581-9442; Saulebaeva G.A. – sixth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0002-6719-0115; Bocharnikova A.A. – fifth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0002-1608-5542].

ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL SITUATION FOR HUMAN DIROFILARIASIS IN ASTRAKHAN REGION

T.V. Nikesbina¹, A.A. Kiseleva², R.S. Arakelyan², E.I. Okunskaya³, L.A. Sivtsova¹, A.R. Kurbangaliev¹, O.A. Arakelyants², Sh.K. Abylkairov², A.B. Raimova², G.A. Saulebaeva², A.A. Bocharnikova²

¹Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan,

²Astrakhan State Medical University,

³Children's City Polyclinic № 3, Astrakhan, Russian Federation

Цель. Ретроспективный и оперативный анализ эпидемиологической ситуации по дирофиляриозу человека в Астраханской области за период с 1951 по 2019 г.

Материалы и методы. Проанализирована 81 эпидемиологическая карта лиц, инвазированных дирофиляриями, а также карты амбулаторного приема пациентов гельминтологического центра.

Результаты. Всего за анализируемый период с 1951 по 2019 г. на территории Астраханской области был зарегистрирован 81 местный случай заражения человека дирофиляриями. Наибольшее число случаев дирофиляриоза, отмечалось в конце 90-х – начале 2000-х гг. – 63 % ($n = 51$). Наибольшее число случаев дирофиляриоза было зарегистрировано в 2000 и 2002 гг. – 13,6 % ($n = 11$) и 11,1 % ($n = 9$) соответственно. Возраст пациентов колебался от 11 месяцев до 78 лет. Так, дирофиляриоз регистрировался в основном у взрослого населения – 84 % ($n = 68$). На долю детей в возрасте от 11 месяцев до 17 лет приходилось 16 % ($n = 13$) от числа всех случаев дирофиляриоза. Гельминт локализовался как в области глаз – 44,4 % ($n = 36$), так и вне – 55,6 % ($n = 45$). При внеглазной локализации паразита гельминт локализовался в области нижних конечностей – 11,1 % ($n = 5$), в области головы – 42,2 % ($n = 19$), в области грудной клетки – 11,1 % ($n = 5$), в области живота и лица – по 2,2 % (по $n = 1$), в области верхних конечностей – 17,8 % ($n = 8$). В большинстве случаев выставлялись неправильные диагнозы – 77,8 %. Все описанные случаи являлись местными – пациенты никуда за пределы Астраханской области не выезжали. Диагноз дирофиляриоз был выставлен на основании данных клинической картины, эпидемиологического анамнеза и данных лабораторного исследования крови.

Выводы. Таким образом, проблема дирофиляриоза остается актуальной на сегодняшний день, о чем свидетельствуют новые случаи заболевания человека; основным местом локализации являются области век, орбиты и волосистой части головы; дирофиляриоз чаще отмечался у лиц женского пола, вследствие того, что, в отличие от мужчин, они более тщательно следят за своей внешностью; характерными признаками дирофиляриоза являются гиперемия, отек, боль в месте локализации гельминта, а также миграция паразита под кожей; в большинстве случаев выставляются неправильные диагнозы.

Ключевые слова. Дирофиляриоз, микрофилярии, миграция паразита под кожей, гиперемия, отек, нематода.

Objective. To carry out the retrospective and operative analysis of the epidemiological situation regarding human dirofilariasis in Astrakhan Region for the period from 1951 to 2019.

Materials and methods. Eighty-one epidemiological maps of persons infected with dirofilaria as well as case histories of ambulatory patients of Helminthological Center were analyzed.

Results. In total, during the analyzed period (from 1951 to 2019), 81 local cases of human dirofilariasis were registered in Astrakhan Region. The largest number of dirofilariasis cases was observed in the late 90s – early 2000s – 63 % ($n = 51$). The largest number of dirofilariasis cases was registered in 2000 and 2002 – 13.6 % ($n = 11$) and 11.1 % ($n = 9$), respectively. The age of the patients ranged from 11 months to 78 years. Thus, dirofilariasis was registered mainly in the adult population – 84 % ($n = 68$). Children aged 11 months to 17 years accounted for 16 % ($n = 13$) of all cases of dirofilariasis. Helminth was localized both in the eye area – 44.4 % ($n = 36$), and out of – 55.6 % ($n = 45$). At extra-ocular localization of the parasite, helminth was localized in the lower extremities – 11.1 % ($n = 5$), in the head – 42.2 % ($n = 19$), in the chest –

11.1 % ($n = 5$), in the abdomen and face – 2.2 % for each ($n = 1$), in the upper extremities – 17.8 % ($n = 8$). In most cases, incorrect diagnoses were made – 77.8 %. All the described cases were local – patients did not leave Astrakhan Region. The diagnosis of dirofilariasis was made based on the data of the clinical picture, epidemiological history and data from laboratory blood tests.

Conclusions. Thus, the problem of dirofilariasis remains relevant today, as evidenced by new cases of human disease; the main location is the area of the eyelids, orbit and scalp; dirofilariasis was more often observed in women due to the fact that, unlike men, they are more careful about their appearance; characteristic signs of dirofilariasis are hyperemia, edema, pain at the location of helminth as well as the migration of the parasite under the skin; in most cases, incorrect diagnoses are made.

Keywords. Dirofilariasis, microfilariae, parasite migration under the skin, hyperemia, edema, nematode.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в большинстве регионов нашей страны, ежегодно происходит увеличение числа случаев заражения человека и животных инфекционными и паразитарными заболеваниями. Особенно это касается регионов с довольно теплым, жарким и / или тропическим (субтропическим) климатом, к числу которых относятся и Астраханская область. На ее территории в последнее время отмечаются случаи заражения человека трансмиссивными инфекциями (Крымская геморрагическая лихорадка, Астраханская риккетсиозная лихорадка, коксиеллез, лихорадка Западного Нила) [5, 6, 9, 10]. К группе трансмиссивных инфекций можно отнести также малярию, случаи которой также продолжают регистрироваться у жителей Астраханской области [1], отличаясь тем, что в последние десятилетия регистрируются только завозные случаи. Кроме малярии последние годы стали вновь регистрироваться единичные случаи дирофиляриоза [7, 8].

В настоящее время известно более 250 видов гельминтов, паразитирующих у человека, из которых наибольшее патогенное распространение имеют около 50 видов. Одним из группы патогенных гельминтов является единственный выявляемый на территории стран СНГ трансмиссивный гельминтоз из группы филяриозов – дирофиляриоз [11, 13].

Дирофиляриоз (*diro* и *filum* – в переводе с латинского «злая нить») – трансмиссивный зоонозный биогельминтоз, обусловленный паразитированием нематоды рода *Dirofilaria* в организме. Если ранее у человека (в Российской Федерации) паразитировал только один вид *Dirofilaria repens*, то в последние годы из стран Европейского континента на территорию России произошел завоз другого вида дирофилярий – *Dirofilaria immitis* [11].

Длительное время данный паразитоз считался редким и эндемичным гельминтозом, который регистрировался только в южных регионах страны, однако с конца 1990-х гг. прошлого века стал отмечаться рост диагностированных случаев дирофиляриоза у проживавших не только в регионах с теплым или влажным климатом [4].

Чаще всего заражение человека происходит при сельскохозяйственных работах или отдыхе на природе, где есть пораженные животные и колонии комаров. Чаще всего это бывает в период активности насекомых (май – сентябрь). Человек заражается дирофиляриозом при укусе инфицированным комаром рода *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*. Источником заражения комаров являются инвазированные домашние собаки, а также кошки, реже – дикие плотоядные животные (волки, лисицы и др.). Передача инвазии человеку осуществляется комаром, зараженным инвазионными личинками дирофилярий [12].

Цель исследования – изучить и проанализировать эпидемиологическую ситуацию по дирофиляриозу человека в Астраханской области за период с 1951 по 2021 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовательская работа проводилась на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и на базе гельминтологического центра ГБУЗ АО «Детская городская поликлиника № 3».

Всего за анализируемый период было обработана и изучена 81 эпидемиологическая карта пациентов, инвазированных дирофиляриями, карты амбулаторного приема пациентов гельминтологического центра, отчетные формы ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области».

На территории Астраханской области с 1951 по 2021 г. был зарегистрирован 81 местный случай заражения человека дирофиляриями (в 2020 и 2021 гг. случаи дирофиляриоза человека в Астраханском регионе не регистрировались).

Так, первый случай дирофиляриоза человека в Астраханской области был обнаружен Ш.И. Эпштейном в 1951 г. Паразит был извлечен хирургом Выхманом у жительницы села Нариманово Наримановского района Астраханской области [2].

Второй случай заболевания человека дирофиляриозом в Астрахани относится к 1954 г. и явился десятым, описанным в русской литературе (Ш.И. Эпштейн, Н.Г. Лычманов, 1954) [2].

Накопление и систематизация случаев дирофиляриоза в Астраханской области начаты в 70-х гг. прошлого века Е.И. Окунской,

а в дальнейшем продолжены В.Ф. Постновой и Р.С. Аракельян.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было отмечено ранее, за анализируемый период в Астраханской области был зафиксирован 81 эпизод заболевания дирофиляриозом у человека (табл. 1).

Как видим из данных таблицы, наибольший коэффициент эпизодов дирофиляриоза наблюдался в середине 90-х гг. XX в. – 2020 гг. XXI в. – 62 % ($n = 50$). Самое большое количество эпизодов дирофиляриоза зафиксировано в 1999 и 2001 гг. – 13,7 % ($n = 10$) и 11,2 % ($n = 10$).

До 2000-х гг. в Астраханской области было замечено 26,9 % ($n = 21$) эпизодов дирофиляриоза человека. С 1996 по 2003 г. число эпизодов заболевания дирофиляриозом растет и достигает 63,1 % ($n = 50$), а с 2004 г. в области наблюдалось уменьшение случаев болезни – 10,1 % ($n = 9$).

Ситуация по заболеваемости дирофиляриозом в Астраханской области оставалась напряженной, с 2015 по 2021 г. у человека случаи дирофиляриоза не регистрировались [3].

Наиболее часто заболевание наблюдалось у женщин – 80 % ($n = 65$).

Возрастная категория больных варьировалась от 12 месяцев до 80 лет. То есть можем говорить, что дирофиляриоз чаще всего наблюдался у более взрослых пациентов – 85 % ($n = 69$), в том числе студентов вузов – 10,2 % ($n = 6$), пенсионеров – 17,6 % ($n = 12$), у работающих в производственных сферах – 71,9 % ($n = 50$).

Дети от 10 месяцев до 17 лет занимали 16 % ($n = 13$), в том числе дети школьного

**Число подтвержденных случаев дирофиляриоза в Астраханском регионе
за 1960–2021 гг.**

Годы	Число зарегистрированных случаев	ЭИ, %
1960	1	1,2
1963	1	1,2
1978	1	1,2
1979	1	1,2
1980	1	2,5
1981	1	1,2
1985	1	4,9
1986	2	2,5
1987	1	1,2
1988	1	1,2
1988	2	2,5
1989	1	1,2
1991	1	1,2
1992	3	3,7
1995	5	6,2
1997	5	6,2
1998	7	8,6
1999	10	12,9
2000	8	7,9
2001	10	10,9
2002	3	3,1
2003	5	6,2
2004	4	4,1
2009	1	1,2
2017	2	2,5
2020	1	1,2
2021	1	1,2
Всего	81	

возраста – 70,1 % ($n = 10$) от всех эпизодов дирофиляриоза, зафиксированных у взрослого населения, и 11,1 % ($n = 10$) – от общего количества, зарегистрированных в Астраханском регионе эпизодов дирофиляриоза человека.

Дети дошкольного возраста составляли 31,1 % ($n = 5$) от числа зафиксированных у взрослого населения эпизодов дирофиляриоза и 5,1 % ($n = 3$) от числа всех эпизодов дирофиляриоза.

Любимым местом гельминта является область глазниц [12]. Так, в приведенных нами случаях гельминт локализовался в об-

ласти глазниц – 44,5 % ($n = 37$) и вне области глазниц – 55,5 % ($n = 44$).

При дирофиляриозе в области глаз, в большей степени эпизодов – 61,2 % ($n = 23$) – гельминт находился под кожей век. Еще нужно отметить, что гельминт находился в глазной области – 40,1 % ($n = 15$).

При «подкожном дирофиляриозе», излюбленным местом паразита является область нижних конечностей – 10,9 % ($n = 4$): в верхней трети бедра, в области стопы и коленного сустава – по 19 % (по $n = 2$), в области нижней трети голени – 39 % ($n = 1$).

Локализация в области головы – 41,9 % ($n = 18$), в том числе в области роста волос на голове – 37,1 % ($n = 8$), около лобной области – 32,1 % ($n = 7$), в надбровной области – 16,2 % ($n = 4$), вблизи височной части – 10,5 % ($n = 2$) и вблизи затылочной части – 5,4 % ($n = 2$).

Таким образом, паразит часто может локализовываться в грудной клетке – 10,9 % ($n = 4$), в эпигастральной и лицевой областях – по 2,3 % (по $n = 2$).

Верхние конечности – 18,1 % ($n = 9$), в том числе в области плеча и предплечья – по 4,9 % (по $n = 3$).

Еще эпизоды дирофиляриоза наблюдались у больных, у которых паразит локализовался в пределах ротовой области – 14,1 % ($n = 7$), в том числе в области нёба – 17,2 % ($n = 2$) и в области внутренних поверхностей щек – 82,8 % ($n = 3$).

Заболевание дирофиляриозом протекало у всех лиц с характерным для него клиническим течением – 99,8 % ($n = 82$). Больные жаловались на болезненность в том

месте, где локализуется гельминт, – 80 % ($n = 63$), покраснение кожи там, где находился гельминт, – 93,2 % ($n = 76$), нарастание отека в месте поражения – 90,1 % ($n = 73$), жжение в регионе нахождения гельминта – 64 % ($n = 50$), посторонний предмет в области глаза – 38,9 % ($n = 31$) и эмиграцию гельминта под кожной поверхностью наблюдали практически все больные – 99,7 % ($n = 81$).

В большей части всех зарегистрированных эпизодов был выставлен неправильный диагноз – 76,8 % ($n = 62$) (табл. 2).

Таким образом, чаще всего больным устанавливался неверный диагноз атеромы – 50,1 % ($n = 29$).

Достоверный диагноз дирофиляриоза был установлен в 19,5 % ($n = 15$). В двух случаях больной не обращался за врачебной помощью – произошло самостоятельное выделение гельминта – 1,5 % ($n = 2$). Все описанные случаи были описаны на территории Астраханской области.

Таблица 2

«Неправильные» диагнозы, установленные больным при обращении их за врачебной помощью

Диагноз	Число случаев	ЭИ, %
Аллергический отек	3	4,4
Атерома	29	50,1
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2	2,2
Липома	11	18,8
Дракункулез	2	2,3
Посторонний предмет в области глаза	4	4,1
Гранулема	2	2,2
Инфильтрат волосистой части головы	2	2,2
Неврит тройничного нерва	2	2,2
Новообразование	3	7,1
Паразитарная киста	2	2,2
Саркома	2	2,2
Токсикодермия	2	2,2
Тромбофлебит	1	3,2
Фимброматоз	2	3,4
Фурункул в области лба	2	1,7
Дирофиляриоз	15	19,5
Не обращались	2	1,5

Наибольшее количество эпизодов заболеваемости регистрировалось в черте города – 73,2 % ($n = 60$).

Жители деревень Астраханского региона составили 28,1 % ($n = 21$), в том числе проживающие в с. Икрыное – 26,9 % ($n = 5$), с. Ахтубинск, с. Красноярск, с. Нариманово и с. Приволжское – по 14,2 % (по $n = 2$), с. Камызяк – 8,9 % ($n = 1$), с. Харабали и городе Знаминске – по 5,1 % (по $n = 2$).

76,5 % ($n = 62$) пациентов не могли описать точную этиологию болезни.

На основании данных, которые были получены при сборе эпидемиологического анамнеза, симптомов болезни, а также результатов анализа гельминта, было выставлено заключение: дирофиляриоз.

Исследование крови лабораторным методом «толстой» капли подтвердило диагноз только в единичном случае – 1,3 % ($n = 2$) – в препаратах крови в поле зрения были обнаружены микрофилярии. Как только были подтверждены все исследования, гельминт удалили с применением хирургического метода – 91,9 % ($n = 74$). Сам гельминт был выделен у 7,5 % ($n = 7$).

Размер паразита, который был извлечен, составлял от 65 до 165 мм – 91,9 % ($n = 74$). Большая часть паразитов имела размер 100 мм и больше – 63,9 % ($n = 51$), 26,8 % ($n = 21$) имели размер ниже 100 мм. В единичном случае – 1,3 % ($n = 1$) – у больной удалили двух гельминтов, размер которых составлял 60 и 140 мм.

Гельминтов, которые были удалены, немедленно доставили в санитарно-эпидемиологическую станцию, а именно в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Астраханской области», и было установлено, что это самка нематоды *Dirofilaria repens*.

ВЫВОДЫ

1. Новоявленные случаи подтверждают актуальность проблемы дирофиляриоза человека в Астраханской области.

2. Излюбленным местом расположения паразита являются: орбитальная область, веки и область роста волос на голове.

3. Женщины уделяют большое внимание своей внешности, поэтому быстрее обращают внимание на факт заражения.

4. Наиболее частые клинические симптомы болезни: покраснение, отечность, болезненность в том месте, где находился паразит, и передвижение его под кожными покровами.

5. До сих пор во многих случаях при дирофиляриозе врачи могут выставить неверный диагноз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алиева А.А., Бедлинская Н.Р., Чернышева А.Х., Стулова М.В., Аймашев Н.Б., Калашникова Т.Д. Сезонность распространения малярии в Астраханской области. «Комариные» паразитозы: эпидемиология, клиника, диагностика 2016; 11–16.

2. Аракельян Р.С. Эпидемиолого-эпизоотологические особенности дирофиляриоза на территории Астраханской обл.: дис. ... канд. мед. наук. М. 2008.

3. Аракельян Р.С., Аракельян А.С., Галимзянов Х.М., Заплетина Н.А., Карпенко С.Ф., Егорова Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика дирофиляриоза в Астраханской области. Концепт: научно-методический электронный журнал 2014; 20: 1286–1290.

4. Зумбулидзе Н.Г., Хокканен В.М., Касымов Ф.О. Дирофиляриоз органа зрения в зоне умеренного климата. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2017; 9–2: 125–130.

5. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И., Аракельян Р.С., Курятникова Г.К., Горева О.Н. Особенности клинических проявлений кокциллеза в Астра-

ханской области. Инфекционные болезни 2016; 14–1: 129.

6. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Касимова Н.Б., Красков А.В. Возрастные аспекты клинических проявлений кокциеллеза в зависимости от проводимого лечения. Астраханский медицинский журнал 2013; 8–4: 74–75.

7. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Галимзянов Х.М., Кимирилов А.А. Клинико-эпидемиологические особенности арбовирусных менингитов у детей. Астраханский медицинский журнал 2014; 9–2: 118–126.

8. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Арбовирусные менингиты как природно-очаговые заболевания в Астраханской области. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2012; 20 (20): 51–54.

9. Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Бедлинская Н.П. Роль дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы в развитии гемокоагуляционных нарушений при некоторых инфекционных заболеваниях. Астраханский медицинский журнал 2017; 12–2: 15–22.

10. Мирекина Е.В., Галимзянов Х.М., Бедлинская Н.П. Современные аспекты состояния гемостаза при Лихорадке Западного Нила. Пест-Менеджмент 2017; 3 (103): 11–16.

11. Мицура В.М., Бутенкова Е.М., Ачинович С.Л., Князюк А.С., Юрковский А.М., Котович В.О., Кривостаненко Т.Д., Поддубный А.А. Дирофиляриоз человека в Гомельской области. Клиническая инфектология и паразитология 2017; 1: 99–108.

12. Протасовицкая Р.Н. Отдельные аспекты симптоматики, диагностики и профилактики дирофиляриоза человека. Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины 2016; 52–2: 67–70.

13. Протасовицкая Р.Н. Офтальмологический случай дирофиляриоза: эпидемиоло-

гия, диагностика, профилактика. Проблемы здоровья и экологии 2017; 2 (52): 59–64.

REFERENCES

1. Alieva A.A., Bedlinskaya N.R., Chernysheva A.H., Stulova M.V., Aimashev N.B., Kalashnikova T.D. Seasonality of the spread of malaria in the Astrakhan region. "Mosquito" parasitoses: epidemiology, clinic, diagnostics 2016; 11–16 (in Russian).

2. Arakelyan R.S. Epidemiological and epizootological features of dirofilariasis on the territory of the Astrakhan region. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. GOU VPO "Moscow Medical Academy". Moscow 2008 (in Russian).

3. Arakelyan R.S., Arakelyan A.S., Galimzyanov H.M., Zapletina N.A., Karpenko S.F., Egorova E.A. Clinical and epidemiological characteristics of dirofilariasis in the Astrakhan region. *Concept: scientific and methodological electronic journal* 2014; 20: 1286–1290 (in Russian).

4. Zumbulidze N.G., Hokkanen V.M., Kasymov F.O. Dirofilariasis of the visual organ in a temperate climate zone. *Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov* 2017; 9–2: 125–130 (in Russian).

5. Karpenko S.F., Galimzyanov H.M., Kantemirova B.I., Arakelyan R.S., Kuryatnikova G.K., Goreva O.N. Features of clinical manifestations of coxyellosis in the Astrakhan region. *Infectious diseases* 2016; 14–1: 129 (in Russian).

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

7. Kimirilova O.G., Kharchenko G.A., Galimzyanov H.M., Kimirilov A.A. Clinical and epidemiological features of arbovirus meningitis in children. *Astrakhan Medical Journal* 2014; 9–2: 118–126 (in Russian).

8. *Kimirilova O.G., Kharbenko G.A., Kimirilov A.A.* Arbovirus meningitis as natural focal diseases in the Astrakhan region. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology* 2012; 20 (20): 51–54 (in Russian).

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

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

11. *Mitsura V.M., Butenkova E.M., Achinovich S. L., Kyazyuk A.S., Yurkovsky A.M., Kotovich V.O., Krivostanenko T.D., Poddubny A.A.* Human dirofilariasis in the Gomel region. *Clinical infectology and parasitology* 2017; 1: 99–108 (in Russian).

12. *Protasovitskaya R.N.* Certain aspects of symptoms, diagnosis and prevention of human dirofilariasis. *Scientific notes of the educational institution Vitebsk Order of the Badge of Honor State Academy of Veterinary Medicine* 2016; 52–2: 67–70 (in Russian).

13. *Protasovitskaya R.N.* Ophthalmological case of dirofilariasis: epidemiology, diagnosis, prevention. *Health and environmental problems* 2017; 2 (52): 59–64 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.10.2021

Одобрена: 03.11.2021

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Анализ эпидемиологической ситуации по диروفилариозу человека в Астраханской области / Т.В. Никешина, А.А. Киселева, Р.С. Аракелян, Е.И. Окунская, Л.А. Сивцова, А.Р. Курбагалиева, О.А. Аракелянц, Ш.К. Абылкайров, А.Б. Раимова, Г.А. Саулебаева, А.А. Бочарникова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 108–116. DOI: 10.17816/pmj394108-116

Please cite this article in English as: Nikeshina T.V., Kiseleva A.A., Arakelyan R.S., Okunskaya E.I., Sivtsova L.A., Kurbangaliev A.R., Arakelyants O.A., Abylkairov Sh.K., Raimova A.B., Saulebaeva G.A., Bocharnikova A.A. Analysis of epidemiological situation for human dirofilariasis in Astrakhan Region. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 108-116. DOI: 10.17816/pmj394108-116

УДК 616.993.1: 614.443

DOI: 10.17816/pmj394117-124

КОНТАМИНАЦИЯ ПОЧВЫ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ГЕЛЬМИНТО-ПРОТОЗОЙНЫХ ИНВАЗИЙ ЗА 2016–2020 ГГ.

**Т.В. Никешина¹, Р.С. Аракельян^{2*}, Г.Л. Шендо¹, А.И. Болдырева³, Н.З. Салихов¹,
Е.Р. Хабирова², А.М. Болурова², Б.Н. Харкибенов², А.Х. Давлетказиева²,
М.С. Кулжанова²**

¹Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, г. Астрахань,

²Астраханский государственный медицинский университет,

³Управление Роспотребнадзора по Астраханской области, г. Астрахань, Россия

© Никешина Т.В., Аракельян Р.С., Шендо Г.Л., Болдырева А.И., Салихов Н.З., Хабирова Е.Р., Болурова А.М., Харкибенов Б.Н., Давлетказиева А.Х., Кулжанова М.С., 2022

тел. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astrakhan@rambler.ru

[Никешина Т.В. – врач-эпидемиолог, ORCID ID: 0000-0002-8926-2730; Аракельян Р.С. (*контактное лицо) – доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, врач-паразитолог высшей квалификационной категории, ORCID ID: 0000-0001-7549-2925; Шендо Г.Л. – главный врач, ORCID ID: 0000-0002-0969-8543; Болдырева А.И. – начальник отдела организации надзора отчетности и контроля производственной деятельности, рассмотрения обращений граждан, организаций и общественных объединений, ORCID ID: 0000-0003-3318-2894; Салихов Н.З. – заведующий отделением коммунальной гигиены, ORCID ID: 0000-0003-3582-8249; Хабирова Е.Р. – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0001-6984-4824; Болурова А.М. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0003-0481-8662; Харкибенов Б.Н. – студент VI курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0001-9260-9128; Давлетказиева А.Х. – студентка IV курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0002-3120-9451; Кулжанова М.С. – студентка VI курса лечебного факультета, ORCID ID: 0000-0001-8088-2119].

© Nikeshina T.V., Arakelyan R.S., Shendo G.L., Boldyreva A.I., Salikhov N.Z., Khabirova E.R., Bolurova A.M., Kharkibenov B.N., Davletkazieva A.Kh., Kulzhanova M.S., 2022

tel. +7 927 281 27 86

e-mail: rudolf_astrakhan@rambler.ru

[Nikeshina T.V. – epidemiologist, ORCID ID: 0000-0002-8926-2730; Arakelyan R.S. (*contact person) – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORCID ID: 0000-0001-7549-2925; Shendo G.L. – Chief Physician, ORCID ID: 0000-0002-0969-8543; Boldyreva A.I. – Head of Department for Organization of Supervision of Accounting and Control of Production Activities, Consideration of Appeals from Citizens, Organizations and Public Associations of Department of Rosпотребнадзор in Astrakhan Region, ORCID ID: 0000-0003-3318-2894; Salikhov N.Z. – Head of Department of Communal Hygiene, ORCID ID: 0000-0003-3582-8249; Khabirova E.R. – fourth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0001-6984-4824; Bolurova A.M. – sixth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0003-0481-8662; Kharkibenov B.N. – sixth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0001-9260-9128; Davletkazieva A.Kh. – fourth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0002-3120-9451; Kulzhanova M.S. – sixth-year student, Faculty of Medicine, ORCID ID: 0000-0001-8088-2119].

CONTAMINATION OF SOIL WITH PATHOGENS OF HELMINTH-PROTOZOALINVASIONS IN ASTRAKHAN REGION FOR 2016–2020

T.V. Nikesbina¹, R.S. Arakelyan^{2}, G.L. Shendo¹, A.I. Boldyreva³, N.Z. Salikbov¹, E.R. Khabirova², A.M. Bolurova², B.N. Kbarribenov², A.Kb. Davletkazieva², M.S. Kulzhanova²*

¹*Center of Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region, Astrakhan,*

²*Astrakhan State Medical University,*

³*Department of Rospotrebnadzor in Astrakhan Region, Astrakhan, Russian Federation*

Цель. Изучить паразитарную обсемененность почвы Астраханской области по материалам ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» за 2016 – 2020 гг.

Материалы и методы. Исследовательская работа проводилась на базе кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России и на базе санитарного отдела ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области», а также в Управлении Роспотребнадзора по Астраханской области.

Результаты. Всего за анализируемый период на территории Астраханской области с различных мест было отобрано и исследовано 4243 пробы почвы, выполнено 8486 исследований. Число проб, не отвечающих санитарно-паразитологическим нормативам, составило 5,6 % (237 проб).

Пробы почвы отбирались в местах, регламентируемых нормативными документами согласно распоряжениям Управления Роспотребнадзора по Астраханской области: в местах производства растениеводческой продукции (колхозы, совхозы, сельско-хозяйственные угодья) – 1,7 % (71 проба), в зоне промышленных предприятий, транспортных магистралей, в местах применения пестицидов и минеральных удобрений – 4,7 % (198), на территориях животноводческих комплексов и ферм – 3,7 % (157), в селитебной зоне (территория, предназначенная для размещения жилой, общественной (общественно-деловой) и рекреационной зон, а также отдельных частей инженерной и транспортной инфраструктуры, других объектов, размещение и деятельность которых не оказывает воздействия, требующего специальных санитарно-защитных зон) – 86,8 % (3682), в том числе на территории детских учреждений и детских площадок (детские сады, детские дома) – 83,5 % (3076) от числа всех исследованных отобранных и исследованных проб с из селитебной зоны, в местах расположения водосточников – 0,8 % (36 проб), а также на территориях прочих объектов надзора (лечебно-профилактические учреждения, пляжи, места под застройку и др.) – 2,3 % (99 проб).

Выводы. Контаминация почвы яйцами и личинками геогельминтов (яйца токсокар и личинки стронгилид) свидетельствует о загрязнении данных объектов фекалиями инвазированных животных (не исключается роль бродячих животных (собаки) в обсеменении почвы). Обсемененность почвы яйцами аскарид, описторхиса, онкосферами тениид и цистами амёб заставляет предположить загрязнение данных объектов сточными канализационными водами, возникшими в результате аварий.

Ключевые слова. Почва, санитарно-паразитологические исследования, стронгилиды, токсокары, аскариды, обсемененность, контаминация.

Objective. To study the parasitic contamination of the soil in Astrakhan Region based on the materials of the Center for Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region for 2016–2020.

Materials and methods. The research work was carried out on the basis of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Astrakhan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, the Sanitary Department of the Center for Hygiene and Epidemiology in Astrakhan Region as well as the Department of Rospotrebnadzor in Astrakhan Region.

Results. In total, during the analyzed period, 4243 soil samples were selected and examined from various places in the territory of Astrakhan Region, 8486 studies were performed. The number of samples, which do not meet sanitary and parasitological standards, was 5.6 % (237 samples). The samples of soil were taken in

places, regulated by normative documents, according to instructions of the Department of Rospotrebnadzor in Astrakhan Region including places of crop production (collective farms, state farms, agricultural lands) – 1.7 % (71 samples), the zone of industrial enterprises, transport highways, places of application of pesticides and mineral fertilizers – 4.7 % (198 samples), the territories of livestock complexes and farms – 3.7 % (157 samples), the residential zone (the territory intended for residential, public (public-business) and recreational zones as well as separate parts of engineering and transport infrastructure, other objects, the placement and activity of which does not have an impact requiring special sanitary protection zones) – 86.8 % (3682 samples), including the territory of children's institutions and playgrounds (kindergartens, orphanages) – 83.5 % (3076 samples) of the number of all the examined selected and investigated samples from the residential zone, places of locations of water sources – 0.8 % (36 samples) as well as the territories of other objects of supervision (medical and preventive institutions, beaches, places for development etc.) – 2.3 % (99 samples).

Conclusions. Contamination of the soil with eggs and larvae of geohelminths (toxocara eggs and strongylid larvae) indicates contamination of these objects with feces of invaded animals (the role of stray animals (dogs) in soil contamination is not excluded). The contamination of the soil with eggs of ascaris, opisthorchis, oncospheres of teniids and cysts of amoebas suggests that these objects are contaminated with sewage water resulting from accidents.

Keywords. Soil, sanitary-parasitological studies, strongylids, toxocars, ascarids, contamination.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время паразитарные болезни оказывают огромную социальную и экономическую значимость и являются одной из наиболее актуальных проблем отечественного здравоохранения. По оценкам специалистов ежегодный показатель заболеваемости гельминтами в России, составляет 1400 случаев на 100 тыс. населения [1].

Несомненно, огромную роль в распространении паразитарных заболеваний оказывают не только люди, но и животные, которые нередко с фекалиями выделяют в окружающую среду яйца и / или личинки гельминтов, а также цисты патогенных кишечных простейших, тем самым обсеменяя ими объекты окружающей среды (вода и почва).

Рядом исследователей было установлено, что различные объекты окружающей среды, такие как вода и почва, интенсивно загрязняются яйцами и / или личинками геогельминтов, а также и цистами патогенных кишечных простейших, которые в свою очередь выступают факторами передачи инфекции для человека [6].

Стремительное развитие городов во всем мире и увеличение их влияния на природу

обусловили активные экологические исследования урбанизированной среды. Постоянный рост населения в городах приводит к нарушению и необратимым изменениям в окружающей среде. К сожалению, сегодня неконтролируемое влияние деятельности человека привело к ухудшению экологической ситуации в городах. Из-за известных причин современный житель города уже не представляет своей жизни без домашних любимцев. Животные имеют существенное эстетическое значение, то есть положительно влияют на эмоциональное состояние горожан, а это важно для сохранения нормального психологического состояния городских жителей, постоянно подвергающихся интенсивному воздействию многих стрессовых факторов, и в то же время животные могут представлять большую угрозу для здоровья человека в виде био- и геогельминтов, которые сопровождают животных на протяжении отдельных периодов или на протяжении всей жизни. Почва является одним из важнейших элементов биосферы, который бывает часто и интенсивно обсеменен яйцами гельминтов. Именно из почвы яйца и / или личинки гельминтов способны попадать на различные объекты окружающей среды, в том числе в открытые водные

объекты, сточные воды, а нередко и на объекты централизованного водоснабжения [2].

С 2019 г. в соответствии с решением коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в целях обеспечения эпидемиологического благополучия населения особое внимание уделяется проблемам санитарной паразитологии. Санитарно-паразитологические исследования – это неотъемлемый компонент комплексной оценки санитарного состояния объекта [3–8].

Цель исследования – изучить паразитарную обсемененность почвы Астраханской области по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области» за 2016–2020 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа проводилась на базе лаборатории кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета и на базе санитарного отдела Центра гигиены и эпидемиологии в Астраханской области (далее ФБУЗ), а также в Управлении Роспотребнадзора по Астраханской области.

В ходе написания работы были использованы отчетные формы Роспотребнадзора (ф. 18 «Сведения о санитарном состоянии Астраханской области») за 2016–2020 гг.

Исследования отобранных проб почвы проводились согласно методическим указаниям МУК 4.2.2661-10 «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований» [7] в лаборатории бактериологических и паразитологических исследований ФБУЗ, а также на базах бактериологических лабораторий филиалов ФБУЗ.

Все доставляемые для исследования пробы почвы имели соответствующую маркировку и определенный шифр.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего с 2016 по 2020 г. специалистами санитарной службы Астраханской области было отобрано и исследовано 4243 пробы почвы, выполнено 8486 исследований. Доля неудовлетворительных проб составила 5,6 % (237 проб) (рис. 1).

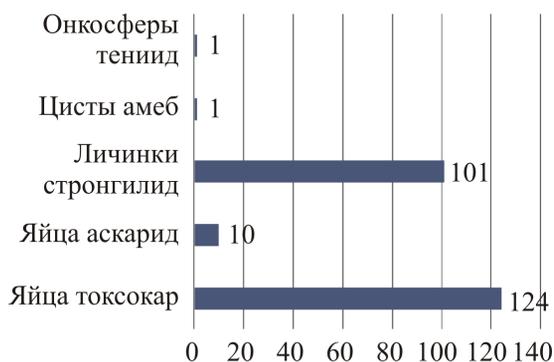


Рис. 1. Количество положительных находок, выявленных при исследовании почвы

Пробы почвы отбирались в местах, регламентируемых нормативными документами согласно распоряжениям Управления Роспотребнадзора по Астраханской области: в местах производства растениеводческой продукции (колхозы, совхозы, сельскохозяйственные угодья) – 1,7 % (71 проба), в зоне промышленных предприятий, транспортных магистралей, в местах применения пестицидов и минеральных удобрений – 4,7 % (198), на территориях животноводческих комплексов и ферм – 3,7 % (157), в сельской зоне (территория, предназначен-

ная для размещения жилой, общественной (общественно-деловой) и рекреационной зон, а также отдельных частей инженерной и транспортной инфраструктур, других объектов, размещение и деятельность которых не оказывает воздействия, требующего специальных санитарно-защитных зон) – 86,8 % (3682), в том числе на территории ДДУ и детских площадок (детские сады, детские дома) – 83,5 % (3076 проб) от числа всех исследованных отобранных и исследованных проб с из селитебной зоны, в местах расположения водоисточников – 0,8 % (36), а также на территориях прочих объектов надзора (лечебно-профилактические учреждения, пляжи, места под застройку и др.) – 2,3 % (99 проб) (таблица).

Согласно данным приведенной выше таблицы, с селитебной зоны было отобрано – 86,8 % (3682 пробы) от числа всех исследованных проб почвы, доля положительных проб составила 4,5 % (166 проб).

Больше всего проб почвы данного объекта было отобрано в 2018 г. – 23,3 % (858), из которых контаминированными оказались 9,7 % (57): оплодотворенные яйца аскарид (10 шт./кг) – 6 проб, яйца токсокар (10 шт./кг) – 32 пробы, личинки стронгилид – 22 пробы и онкосферы тениид и цисты амебы – по одной пробе.

Немного меньше проб почвы было отобрано в 2020 г. – 20,6 % (759) от числа всех исследованных проб почвы данной катего-

рии, что в 1,1 раза меньше по сравнению с 2018 г. Число неудовлетворительных проб с положительными находками в виде яиц токсокар (10 шт./кг) – 14 проб и личинок стронгилид (3 пробы) – составило 2,2 % (17).

Почти такое же количество проб почвы – 20,5 % (756 проб) было исследовано в 2019 г. Это в 1,1 раза меньше, чем в 2018 г. Положительные находки в почве были представлены оплодотворенными яйцами аскарид (20 шт./кг) – 3 пробы, яйцами токсокар (10 шт./кг) – 17 проб, и личинками стронгилид – 9 проб. Общая обсемененность почвы в 2019 г. составила 3,8 % (29).

По сравнению с описанными выше годами, наоборот, в 2016 г. было исследовано всего 18,7 % (689), что в 1,2 раза меньше по сравнению с 2018 г. Однако обсемененность почвы в данном году составила 7,5 % (52 пробы), что в несколько раз меньше по сравнению с 2019 и 2020 гг. Так, в 2016 г. почва была обсеменена оплодотворенными яйцами аскарид (10 шт./кг) – 2 пробы, яйцами токсокар (20 шт./кг) – 30 проб и личинками стронгилид – 20 проб.

В 2017 г. было исследовано самое минимальное количество проб почвы – 16,8 % (620) – это в 1,4 раза меньше, чем в 2018 г. Паразитарная контаминация почвы составила 1,8 % (11): оплодотворенные яйца аскарид (20 шт./кг) – 4 пробы, яйца токсокар (20 шт./кг) – 4 пробы, и личинки стронгилид – 3 пробы.

Места отбора проб почвы при исследовании их на паразитарную чистоту

Объект надзора	Всего отобрано проб почвы, шт.	В том числе не отвечающих санитарно-паразитологическим показателям	Обсемененность почвы, %
Места производства растениеводческой продукции	71	10	14,1
Зона промышленных предприятий, транспортных магистралей, места применения пестицидов и минеральных удобрений	198	8	4,0
Территории животноводческих комплексов и ферм	157	25	15,9
Селитебная зона	3682	166	4,5
Места расположения водоисточников	36	–	–
Прочие объекты	99	28	28,3



Рис. 2. Число исследованных / неудовлетворительных проб почвы, отобранных с селитебной зоны за 2016–2020 гг.



Рис. 3. Число исследованных / неудовлетворительных проб почвы, отобранных с территорий детских площадок в 2016–2020 гг.

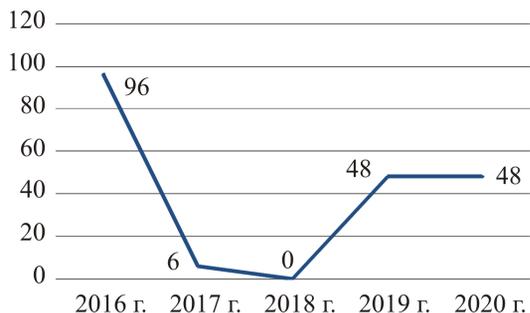


Рис. 4. Число исследованных проб почвы, отобранных с территорий промышленных зон

Как было отмечено ранее, пробы почвы отбирались с различных мест г. Астрахани и Астраханской области. Так, большую часть проб составили исследования почвы, отобранные с селитебной зоны, – 86,8 % (3682 пробы)

(рис. 2), из которых неудовлетворительные пробы составили 4,5 % (166 проб). В данных образцах были обнаружены оплодотворенные яйца аскарид – 0,3 % (10), яйца токсокар – 2,6 % (97), личинки стронгилид – 1,5 % (57), онкосферы тениид и цисты дизентерийной амебы – по 0,03 % (по одной пробе).

Почва детских площадок как часть территории селитебной зоны – 83,5 % (3076 проб), из которых неудовлетворительные находки составили 2,7 % (100 проб, или 60,2 % от числа всех положительных находок в селитебной зоне). В данных образцах были обнаружены оплодотворенные яйца аскарид – 0,3 % (10 проб), яйца токсокар – 1,8 % (54), личинки стронгилид – 1,2 % (36) (рис. 3).

На представленном выше рисунке видно, что наибольшее число проб почвы, отобранных с территорий детских площадок, было исследовано в 2016 и 2018 гг. и составило 22,4 и 23,7 % соответственно (от числа всех исследованных проб почвы, а также 100 и 85 % (от числа всех исследованных проб почвы, отобранных в селитебной зоне)).

В то же время максимальное число неудовлетворительных проб почвы на данных объектах было обнаружено в 2016 г. и составило 7,5 % (52 пробы): были обнаружены оплодотворенные яйца аскарид – 0,3 % (2), яйца токсокар – 4,4 % (30) и личинки стронгилид – 2,9 % (20).

Кроме селитебной зоны, исследовалась почва, отобранная с территорий промышленных объектов, – исследовано 4,7 % (198 проб), из которых не отвечали санитарно-паразитологическим нормативам – 4 % (8) – во всех образцах были обнаружены личинки стронгилид (рис. 4).

Структура проб почвы, отобранной с территорий животноводческих комплексов, составила 3,7 % (157 проб), в том числе неудовлетворительные находки – 15,9 % (25): яйца токсокар – 8,9 % (14) и личинки стронгилид – 7 % (11). Наибольшее число проб почвы данной категории было отобрано в 2017 г. –

13,2 % (104) от числа всех исследованных проб почвы в данном году и 66,2 % от числа всех проб почвы данной категории. Положительные находки составили 10,6 % (11): яйца токсокар – 7 проб и личинки стронгилид – 4 пробы.

Почти в 2,5 раза меньше проб почвы было отобрано в 2016 г. – 28,7 % (45 проб) от числа всех проб почвы данной категории. Положительные находки составили 19,2 % (14), в том числе яйца токсокар и личинки стронгилид – по 7 проб.

В 2018 г. пробы почвы не отбирались, а в последующие годы – 2019 и 2020 гг. – их количество составило – по 24,2 % (по 4 пробы) за каждый год. Все исследованные пробы соответствовали норме.

Кроме указанных выше зон, проводились исследования почвы, отобранной с территорий растениеводства, – исследовано 1,7 % (71 проба), из которых 14,1 % (10) не отвечали гигиеническим показателям – были обнаружены яйца токсокар.

Пробы почвы отбирались в 2016 и 2018 гг. и составили 50,7 % (36) и 49,3 % (35) соответственно. Положительные находки составили 5,6 % (2) в 2016 г. и 22,9 % (8) в 2018 г.

Также кроме перечисленных ранее объектов пробы почвы отбирались с территорий, где расположены водоисточники, – 0,8 % (36 проб) – все пробы соответствовали санитарно-паразитологическим показателям (рис. 5).

Число проб почвы на данных объектах отбиралось в 2016 – 2018 гг., из которых максимальное количество проб было отобрано в 2017 г. и составило 77,8 % (28 проб).

Выводы

1. Контаминация почвы яйцами и личинками геогельминтов (токсокары и стронгилиды) свидетельствует о паразитарной обсемененности их фекалиями инвазированных животных (не исключается роль бродячих животных (собаки) в загрязнении почвы).

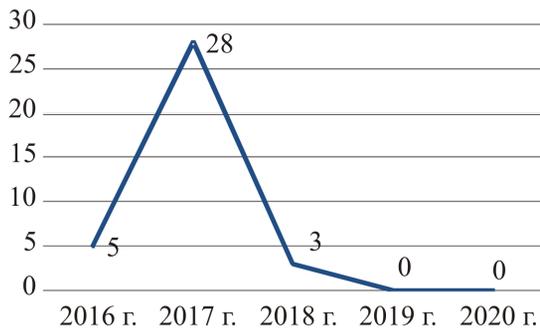


Рис. 5. Число исследованных проб почвы, отобранных с территорий расположения водоисточников

2. Обсемененность почвы яйцами аскарид, описторхиса, онкосферами тениид и цистами амieb, заставляет предположить о загрязнении данных объектов сточными канализационными водами, возникшими в результате аварий.

Библиографический список

1. Багаева У.В., Качмазов Г.С., Базырова А.Т., Кокаева Ф.Ф., Чельдиева В.Р. Изучение санитарно-гельминтологического состояния песка и почвы на территории детских дошкольных учреждений и дворовых игровых площадок. Российский паразитологический журнал 2017; 2: 150–154.
2. Волошина Н.А., Стец Г.В. Паразитарная система города: проблемы и решения. Актуальная биотехнология 2014; 3 (10): 12–16.
3. Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И., Портнова Г.В., Шовгенова Н.З. Объекты окружающей среды, как факторы передачи паразитозов. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями 2019; 20: 194–199.
4. Ерофеева В.В., Доронина Г.Н., Родионова О.М., Костина А.А. Социально-экологические аспекты распространения антропонозов. Современные проблемы науки и образования 2019; 4: 68.

5. Мальшиева Н.С., Самофалова Н.А., Плехова Н.А., Борзосеков А.Н. Паразитологическая характеристика объектов окружающей среды на урбанизированных территориях Курской области. Ученые записки: электронный научный журнал Курского государственного университета 2008; 3 (7): 1–4.

6. Меняйлова И.С. Исследование почвы г. Воронежа на загрязнение яйцами гельминтов и цистами простейших. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук 2020; 11: 18–20.

7. МУК 4.2.2661-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы санитарно-паразитологических исследований: методические указания. М. 2010.

8. Хуторянина И.В., Димидова Л.Л., Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И. Обсемененность почвы территорий Юга России паразитарными агентами. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями 2021; 22: 530–536.

REFERENCES

1. Bagaeva U.V., Kachmazov G.S., Byazyrova A.T., Kokaeva F.F., Cheldieva V.R. Study of the sanitary-helminthological state of sand and soil on the territory of preschool institutions and yard playgrounds. *Russian Parasitological Journal* 2017; 2: 150–154 (in Russian).

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

3. Dimidova L.L., Khutoryanina I.V., Chernikova M.P., Dumbadze O.S., Tverdokhlebova T.I., Portnova G.V., Shougenova N.Z. Envi-

ronmental objects as factors of parasitosis transmission. *Theory and practice of combating parasitic diseases* 2019; 20: 194–199 (in Russian).

4. Erofeeva V.V., Doronina G.N., Rodionova O.M., Kostina A.A. Socio-ecological aspects of the spread of anthroponoses. *Modern problems of science and education* 2019; 4: 68 (in Russian).

5. Malysheva N.S., Samofalova N.A., Plekhova N.A., Borzosekov A.N. Parasitological characteristics of environmental objects in urbanized territories of the Kursk region. *Scientific notes: electronic scientific journal of Kursk State University* 2008; 3 (7): 1–4 (in Russian).

6. Menyailova I.S. Study of the Voronezh soil for contamination by helminth eggs and protozoan cysts. *Actual problems of the humanities and natural sciences* 2020; 11: 18–20 (in Russian).

7. MUC 4.2.2661-10. Control methods. Biological and microbiological factors. Methods of sanitary and parasitological research: methodological guidelines. Moscow 2010 (in Russian).

8. Khutoryanina I.V., Dimidova L.L., Dumbadze O.S., Tverdokhlebova T.I. Contamination of the soil of the territories of the South of Russia with parasitic agents. *Theory and practice of combating parasitic diseases* 2021; 22: 530–536 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 18.10.2021

Одобрена: 12.11.2021

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Контаминация почвы астраханской области возбудителями гельминто-протозойных инвазий за 2016–2020 гг. / Т.В. Никешина, Р.С. Аракельян, Г.Л. Шендо, А.И. Болдырева, Н.З. Салихов, Е.Р. Хабирова, А.М. Болурова, Б.Н.Харкибенюв, А.Х. Давлетказиева, М.С. Кулжанова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 117–124. DOI: 10.17816/pmj394117-124

Please cite this article in English as: Nikeshina T.V., Arakelyan R.S., Shendo G.L., Boldyreva A.I., Salikhov N.Z., Khabirova E.R., Bolurova A.M., Kharkibenov B.N., Davletkazieva A.Kh., Kulzhanova M.S. Contamination of soil with pathogens of helminth-protozoal invasions in Astrakhan Region for 2016–2020. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 117-124. DOI: 10.17816/pmj394117-124

УДК 599.323/616.9 (470.61-25)

DOI: 10.17816/pmj394125-135

ЭПИЗОТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ, СОПУТСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ИНФРАСТРУКТУРЫ АЭРОПОРТА ПЛАТОВ (РОСТОВ-НА-ДОНУ)

**Н.В. Панасюк^{1,2*}, Н.Л. Пичурина², Е.Ю. Люкшина², В.В. Баташев³, В.В. Балахнова³,
А.А. Алиева³, В.В. Сидельников², А.К. Носков², О.П. Добровольский², И.В. Орехов²,
А.В. Забашта², М.В. Забашта², Ф.В. Логвин³, Н.В. Половинка⁴, В.В. Сидельников⁴,
А.В. Полонский⁴, А.Ю. Гончаров⁴, Е.В. Ковалев⁵, Г.В. Карпущенко⁴, Н.Г. Тютюнькова³,
В.В. Стахеев¹**

¹ Южный научный центр Российской академии наук, г. Ростов-на-Дону,

² Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону,

³ Ростовский государственный медицинский университет,

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области, г. Ростов-на-Дону,

⁵ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия

© Панасюк Н.В., Пичурина Н.Л., Люкшина Е.Ю., Баташев В.В., Балахнова В.В., Алиева А.А., Сидельников В.В., Носков А.К., Добровольский О.П., Орехов И.В., Забашта А.В., Забашта М.В., Логвин Ф.В., Половинка Н.В., Сидельников В.В., Полонский А.В., Гончаров А.Ю., Ковалев Е.В., Карпущенко Г.В., Тютюнькова Н.Г., Стахеев В.В., 2022
tel. +7 918 503 49 16
e-mail: goo_nik@mail.ru

[Панасюк Н.В. (контактное лицо) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории наземных экосистем, ORCID ID: 0000-0003-1965-6221; Пичурина Н.Л. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, исполняющий обязанности начальника отдела эпидемиологии, ORCID ID: 0000-0003-1876-5397; Люкшина Е.Ю. – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего отделом профессиональной переподготовки и повышения квалификации специалистов, ORCID ID: 0000-0002-4571-7756; Баташев В.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID ID: 0000-0002-1840-9627; Балахнова В.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 2, ORCID ID: 0000-0001-8832-7419; Алиева А.А. – кандидат биологических наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 2, ORCID ID: 0000-0002-3260-0209; Сидельников В.В. – зоолог отдела эпидемиологии; Носков А.К. – кандидат медицинских наук, директор, ORCID ID: 0000-0003-0550-2221; Добровольский О.П. – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, исполняющий обязанности руководителя группы зоолого-паразитологических исследований отдела эпидемиологии, ORCID ID: 0000-0003-0306-8724; Орехов И.В. – старший научный сотрудник; Забашта М.В. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; Забашта А.В. – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; Логвин Ф.В. – кандидат медицинских наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой эпидемиологии, ORCID ID: 0000-0002-4410-1677; Половинка Н.В. – заведующая отделом эпидемиологии и экспертизы; Сидельников В.В. – зоолог отдела эпидемиологии и экспертизы; Полонский А.В. – заведующий отделением отдела эпидемиологии и экспертизы; Гончаров А.Ю. – заведующий лабораторий особо опасных инфекций; Ковалев Е.В. – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, главный государственный санитарный врач по Ростовской области, ORCID ID: 0000-0002-4539-1274; Карпущенко Г.В. – кандидат медицинских наук, главный врач, ORCID ID: 0000-0003-4672-8753; Тютюнькова Н.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, ORCID ID: 0000-0002-0441-9197; Стахеев В.В. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделом аридных зон, ORCID ID: 0000-0002-5310-1732].

EPIZOOTIC AND EPIDEMIOLOGICAL RISKS ASSOCIATED WITH DEVELOPMENT OF PLATOV AIRPORT INFRASTRUCTURE (ROSTOV-ON-DON)

N.V. Panasyuk^{1,2}, N.L. Pichurina², E.Yu. Lyukshina², V.V. Batashev³, V.V. Balakhnova³, A.A. Alieva³, V.V. Sidelnikov², A.K. Noskov², O.P. Dobrovolsky², I.V. Orekhov², A.V. Zabashta², M.V. Zabashta², F.V. Logvin³, N.V. Polovinka⁴, V.V. Sidelnikov⁴, A.V. Polonsky⁴, A.Yu. Goncharov⁴, E.V. Kovalev⁵, G.V. Karpushchenko⁴, N.G. Tyutyunkova³, V.V. Stakheev¹*

¹*Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don,*

²*Rostov-on-Don Antiplague Institute of Rospotrebnadzor,*

³*Rostov State Medical University,*

⁴*Center of Hygiene and Epidemiology in Rostov Region, Rostov-on-Don,*

⁵*Department of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Rostov Region, Rostov-on-Don, Russian Federation*

Цель. Выявление потенциальных эпизоотолого-эпидемиологических рисков, возникающих при развитии инфраструктуры аэропорта Платов на прилегающей к аэропорту территории, для разработки при необходимости комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Эпизоотологический мониторинг проведен в окрестностях аэропорта Платов, а также на самой территории комплекса в течение трех сезонов (2019–2021 гг.). Отлов мелких млекопитающих осуществлялся по стандартной методике ловушко-линий давилками Геро. Накоплено 1200 ловушко-суток. Проведены маршрутные учеты рукокрылых с определением их видовой принадлежности.

© Panasyuk N.V., Pichurina N.L., Lyukshina E.Yu., Batashev V.V., Balakhnova V.V., Alieva A.A., Sidelnikov V.V., Noskov A.K., Dobrovolsky O.P., Orekhov I.V., Zabashta A.V., Zabashta M.V., Logvin F.V., Polovinka N.V., Sidelnikov V.V., Polonsky A.V., Goncharov A.Yu., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Tyutyunkova N.G., Stakheev V.V., 2022

tel. +7 918 503 49 16

e-mail: goo_nik@mail.ru

[Panasyuk N.V. (*contact person) – Candidate of Biological Sciences, senior researcher, Laboratory of Ground-Based Ecosystems, ORCID ID: 0000-0003-1965-6221; Pichurina N.L. – Candidate of Medical Sciences, leading researcher, Acting Head of Department of Epidemiology, ORCID ID: 0000-0003-1876-5397; Lyukshina E.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Acting Head of Department of Occupational Retraining and Specialists Advanced Training, ORCID ID: 0000-0002-4571-7756; Batashev V.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology, ORCID ID: 0000-0002-1840-9627; Balakhnova V.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Microbiology and Virology №2, ORCID ID: 0000-0001-8832-7419; Alieva A.A. – Candidate of Biological Sciences, Assistant, Department of Microbiology and Virology №2, ORCID ID: 0000-0002-3260-0209; Sidelnikov V.V. – zoologist, Department of Epidemiology; Noskov A.K. – Candidate of Medical Sciences, Director, ORCID ID: 0000-0003-0550-2221; Dobrovolsky O.P. – Candidate of Biological Sciences, junior researcher, Acting Head of Zoologo-Parasitological Investigation Group, Department of Epidemiology, ORCID ID: 0000-0003-0306-8724; Orekhov I.V. – senior researcher; Zabashta A.V. – Candidate of Biological Sciences, senior researcher; Zabashta M.V. – Candidate of Biological Sciences, senior researcher; Logvin F.V. – Candidate of Medical Sciences, Acting Head of Department of Epidemiology, ORCID ID: 0000-0002-4410-1677; Polovinka N.V. – Head of Department of Epidemiology and Expert Examination; Sidelnikov V.V. – zoologist, Department of Epidemiology and Expert Examination; Polonsky A.V. – Head of Section, Department of Epidemiology and Expert Examination; Goncharov A.Yu. – Head of Laboratory of Extremely Dangerous Infections; Kovalev E.V. – Head of Department of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Rostov Region, Chief State Sanitary Inspector in Rostov Region, ORCID ID: 0000-0002-4539-1274; Karpushchenko G.V. – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, ORCID ID: 0000-0003-4672-8753; Tyutyunkova N.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology, ORCID ID: 0000-0002-0441-9197; Stakheev V.V. – Candidate of Biological Sciences, leading researcher, Head of Department of Arid Zones, ORCID ID: 0000-0002-5310-1732].

Видовую принадлежность кровососущих членистоногих устанавливали с помощью определителей. Нормативное обеспечение вышеуказанного мониторинга формировали в соответствии с действующими нормативными и методическими документами: СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»; МР 3.1.0211-20 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекционных болезней»; МУ 3.1.3012-12 «Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней». Лабораторные исследования проб добытого биоматериала на поиск маркеров возбудителей природно-очаговых инфекций выполнены с учетом требований действующих нормативных документов. Пробы для лабораторного исследования формировали с соблюдением принципа «одна точка сбора материала, одно время сбора материала, один вид материала».

Результаты. Приведены результаты эпизоотологического мониторинга территории аэропорта Платов Ростова-на-Дону, согласно которым установлена реальная возможность развития эпизоотий опасных инфекционных заболеваний среди мелких млекопитающих, обитающих на прилегающей территории к аэропорту Платов. В целях устранения потенциальных рисков, способных привести к осложнению эпидситуации, необходимо проведение плановых дератизационных и акарицидных обработок территории аэропорта Платов. Продолжение регулярного эпизоотологического мониторинга территорий аэропорта и сопредельных территорий остается весьма актуальным.

Выводы. Проведенные результаты эпизоотологического мониторинга территории международного аэропорта Платов (Ростов-на-Дону) выявили наличие мышевидных грызунов, проникающих с окрестных полей, в том числе тех, которые относятся к I и II группам инфекционной чувствительности к туляремии, формирующих потенциальные эпизоотологические риски. Комплексное лабораторное исследование биологического материала, полученного от мышевидных грызунов, отловленных в ходе эпизоотологического мониторинга, не выявило маркеров возбудителей природно-очаговых инфекций. Вместе с тем систематический регулярный эпизоотологический мониторинг территории аэропорта необходим в связи с наличием в окружающих аэропортовый комплекс территориях природных очагов особо опасных инфекций, общих для человека и животных, где обитают и размножаются мышевидные грызуны, в том числе домовые мыши и крысы, способные мигрировать и заселять жилые и складские помещения и при активизации эпизоотического процесса заносить инфекцию на территорию аэропортового комплекса, особенно в осенний и зимний период.

Ключевые слова. Эпизоотологический мониторинг, природно-очаговые инфекции, эпидемиологические и эпизоотологические риски.

Objective. To identify the potential epizootic and epidemiological risks arising from the development of the infrastructure of Platov Airport in the territory adjacent to the airport for the development, if necessary, of a set of anti-epidemic and preventive measures.

Materials and methods. Epizootological monitoring was carried out in the vicinity of Platov airport, as well as on the territory of the complex itself for three seasons (2019–2021). The capture of small mammals was carried out according to the standard method of trap-lines with Hero crushers; 1200 trap-days were accumulated. Route records of bats with the determination of their species were carried out. The species belonging of blood-sucking arthropods was determined using determinants. Regulatory support for the above monitoring was formed in accordance with the current normative and methodological documents: SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases"; МР 3.1.0211-20 "Trapping, Accounting and Forecasting the Number of Small Mammals and Birds in Natural Foci of Infectious Diseases"; МУ 3.1.3012-12 "Collection, Accounting and Preparation for Laboratory Examination of Blood-sucking Arthropods in Natural Foci of Dangerous Infectious Diseases".

Laboratory studies of samples of extracted biomaterial for the search of markers of pathogens of natural focal infections were carried out taking into account the requirements of current regulatory documents. Samples for laboratory testing were formed in compliance with the principle of "one point of collection of material, one time of collection of material, one type of material".

Results. The results of epizootological monitoring of the territory of the Platov airport (Rostov-on-Don) are presented, according to which a real possibility of the development of epizootics of dangerous infectious diseases among small mammals living in the adjacent territory to the Platov airport has been established. In or-

der to eliminate potential risks that can lead to complications of the epidemiological situation, it is necessary to carry out planned deratization and acaricide treatments on the territory of Platov airport. The continuation of regular epizootological monitoring of the airport territories and adjacent territories remains very relevant.

Conclusions. The results of epizootological monitoring of the territory of the Platov International Airport (Rostov-on-Don) revealed the presence of mouse-like rodents penetrating from the surrounding fields, including those belonging to groups I and II of infectious sensitivity to tularemia, which form potential epizootological risks. A comprehensive laboratory study of biological material obtained from mouse-like rodents captured during epizootological monitoring did not reveal markers of pathogens of natural focal infections. At the same time, systematic regular epizootological monitoring of the airport territory is necessary due to the presence in the territories surrounding the airport complex of natural foci of particularly dangerous infections common to humans and animals, where mouse-like rodents live and reproduce, including house mice and rats, capable of migrating and inhabiting residential and warehouse premises and in case of activation of epizootic process to introduce infection into the territory of the airport complex, especially in autumn and winter.

Keywords. Epizootological monitoring, natural focal infections, epidemiological and epizootological risks.

ВВЕДЕНИЕ

Ростовская область (РО) относится к территориям широкого распространения природных очагов Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), лихорадки Западного Нила (ЛЗН), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), туляремии и других опасных инфекций, характеризующихся периодической активизацией эпизоотического и, как следствие, эпидемического процессов [1, 2].

В настоящее время в структуре ежегодно регистрируемых природно-очаговых инфекций среди населения РО наибольший удельный вес приходится на заболеваемость КГЛ, ЛЗН и ИКБ (в отдельные годы до 88,5 %). Кроме указанных заболеваний, отмечаются единичные случаи псевдотуберкулеза, иерсиниоза, лептоспироза и туляремии. Природные очаги указанных болезней характеризуются периодической активностью как эпизоотического, так и эпидемического процессов, в том числе с регистрацией тяжелых форм течения болезни и рисками инвалидизации. Природным очагам, расположенным на территории РО, свойственна высокая пространственно-временная устойчивость, определяемая наличием комплекса ландшафтных, климатических и биоценологических условий, комфортных для существования векторного и гостального компонен-

тов паразитарных систем, что создает постоянные риски осложнения санитарно-эпидемиологической обстановки в регионе. Факты эпизоотической и эпидемиологической активности природных очагов инфекционных заболеваний, имеющих в РО, необходимо всегда учитывать и принимать во внимание, особенно при строительстве крупных объектов на территории, где имеются такие природные очаги.

В рамках реализации Федеральной программы подготовки к проведению Чемпионата мира по футболу в 2018 г. (FIFA World Cup 2018), а также Федеральной целевой программы «Развитие транспортной системы России (2010–2020)» [3, 4] в РО был построен Международный аэропорт Платов. Его строительство и ввод в эксплуатацию стало крупнейшим инвестиционным проектом юга России.

Международный аэропорт Платов, расположенный в Аксайском районе Ростовской области, возведен на территории 50,6 тыс. м² целинных земель и агроценозов. За время строительства к объекту были подведены необходимые коммуникации, обеспечено транспортное снабжение, включающее прокладку новых дорог с трансформацией природного ландшафта, вплоть до снятия значительных слоев почвы в отдельных местах на десятки метров.

Благодаря стратегическому расположению, комплекс имеет перспективы перераспределения в крупнейший аэропорт – хаб. Согласно проекту «Стратегия социально-экономического развития Ростовской области до 2030 года», предусмотрено создание аэрополиса в районе нового аэропорта Платов [5–7].

Аэропорт имеет высокую пропускную способность, что диктует необходимость строительства дополнительно складских сооружений для хранения коммерческих грузов и помещений для персонала. Предполагается развитие транспортной инфраструктуры с узлом наземных транспортных путей для доставки грузов и людских потоков. Это приведет к дальнейшему освоению прилегающей к аэропорту территории, преобразованию ее в аэрополисы – урбанизированные территории, застраиваемые торговыми и офисными центрами, гостиничными и торгово-развлекательными комплексами с рекреационными зонами и т. д. [8–10].

Подобная антропогенная трансформация природных ландшафтов может иметь разнонаправленное действие. В одних случаях антропогенный пресс будет способствовать появлению благоприятных условий, обеспечивающих существование носителей и переносчиков возбудителей бактериальных и вирусных природно-очаговых инфекций. В других – снизит активность природного очага, вплоть до элиминации возбудителей из природных биотопов [11]. Антропогенная трансформация природных очагов нарушает структуру ранее сложившихся экосистем, в частности, в векторно-гостальном компоненте, за счет создания новых условий для жизнедеятельности носителей и переносчиков, поскольку им приходится приспосабливаться к изменившимся условиям. Наиболее значимыми показателями антропогенного воздействия в природных очагах является численность грызунов и смещение мест их резервации в соседние агроценозы с лесополосами и пастбищами. Так, строи-

тельство дорог, промышленных предприятий, сельскохозяйственная деятельность и т. д. на территории Ростовской агломерации, не привела к исчезновению природного очага туляремии и ликвидации потенциальных рисков инфицирования восприимчивого населения [12–16].

Применительно к территории комплекса аэропорта Платов эффект воздействия антропогенной трансформации изучен недостаточно, что диктует необходимость проведения эпизоотологического мониторинга для оценки эпизоотолого-эпидемиологических рисков, формирующихся при развитии инфраструктуры аэропорта.

Цель исследования – выявление потенциальных эпизоотолого-эпидемиологических рисков, возникающих при развитии инфраструктуры аэропорта Платов на прилегающей к аэропорту территории, для разработки при необходимости комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эпизоотологический мониторинг проведен в окрестностях аэропорта Платов, а также на самой территории комплекса в течение трех сезонов (2019–2021 гг.). Отлов мелких млекопитающих осуществлялся по стандартной методике ловушко-линий давилками Геро. Накоплено 1200 ловушко-суток. Проведены маршрутные учеты рукокрылых с определением их видовой принадлежности. Видовую принадлежность кровососущих членистоногих устанавливали с помощью определителей [17].

Нормативное обеспечение вышеуказанного мониторинга формировали в соответствии с действующими нормативными и методическими документами: СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных бо-

лезней»; МР 3.1.0211-20 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекционных болезней»; МУ 3.1.3012-12 «Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней».

Лабораторные исследования проб добытого биоматериала на поиск маркеров возбудителей природно-очаговых инфекций выполнены с учетом требований действующих нормативных документов. Пробы для лабораторного исследования формировали с соблюдением принципа: одна точка сбора материала, одно время сбора материала, один вид материала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе многолетнего мониторинга природных очагов опасных зоонозов установлено, что спектр мелких млекопитающих, потенциальных носителей возбудителей природно-очаговых болезней, на территории РО значителен [18]. Он включает в себя комплекс грызунов и насекомых, принимающих участие в эпизоотических процессах, основными из которых являются: домовая мышь *Mus musculus*, малая лесная мышь *Apodemus uralensis*, мышь желтогорлая *Apodemus flavicollis*, мышь-малютка *Micromys minutus*, полевка обыкновенная *Microtus arvalis*, полевка общественная *Microtus socialis*, серый хомячок *Cricetulus migratorius*, крыса серая *Rattus norvegicus*, белозубка малая *Crocidura suaveolens*, бурозубка обыкновенная *Sorex araneus*, бурозубка малая *Sorex minutus*. Наличие полигостальности увеличивает устойчивость паразитарных систем, что в совокупности с активностью векторного компонента обеспечивает циркуляцию возбудителя в природном очаге.

Учитывая вышесказанное, наблюдение за участками аэропортового комплекса с разнотравьем и наличием млекопитающих, осваивающих этот новый, существующий не более

пяти лет) биогеоценоз, представляется интересным как с зоологической, так и с эпизоотологической точки зрения. Мониторинг территории аэропортового комплекса Платов и прилегающих к нему биотопов выявил шесть видов грызунов, один вид насекомых и один вид зайцеобразных. К наиболее многочисленным мелким млекопитающим относятся серые полёвки, идентифицированные как восточно-европейская полевка *Microtus rossiaemeridionalis* и домовая мышь – типичные обитатели сельскохозяйственных полей. Встречается также малая лесная мышь, серый хомячок, белозубка малая.

За время исследований на территории аэропорта Платов (вокруг лётного поля, на луго-полевом участке), а также на прилегающих к нему было отловлено около 200 особей мелких млекопитающих: восточноевропейской полевки (99 экземпляров), мыши домовой (62), малой лесной мыши (31), хомячка серого (4), серой крысы *Rattus norvegicus* (один экземпляр) Из землероек отловлено шесть особей белозубки малая *Crocidura suaveolens*.

При лабораторном исследовании проб полевого материала маркеры возбудителей природно-очаговых инфекций не были обнаружены.

Таблица 1

Количество микромамалей (по видам), отловленных для серологических исследований, на территории аэропорта и прилегающей территории за время мониторинга в 2019–2021 гг.

Вид животного	Всего отловлено особей
<i>Mus musculus</i>	62
<i>Microtus rossiaemeridionalis</i>	99
<i>Sylvaemus uralensis</i>	31
<i>Cricetulus migratorius</i>	4
<i>Crocidur asuaevolens</i>	6
<i>Rattus norvegicus</i> (специальных отловов не производилось)	1

На территории, прилегающей к летному полю выявлены поселения обыкновенного слепыша, а также постройки курганчиковой мыши. Зарегистрирована серая крыса. Сплошная сетчатая ограда вокруг территории аэропорта не остановила проникновение зайца-русака. Логично предположить, что данные млекопитающие заселили «новый» экотоп с приаэродромной территории. Отловы на сельскохозяйственных полях, в защитных лесополосах и других древесно-кустарниковых насаждениях выявили аналогичный видовой состав микромаммалий. Лесные мыши на всех территориях были представлены одним и тем же видом (*Sylvaemus uralensis*). Заселение мышевидными грызунами аэропортового комплекса повлекло за собой построение стандартных цепей питания. В частности, территорию комплекса постепенно освоили хищники, как птицы, так и млекопитающие (лисы, куньи).

Расположение зданий и высотных сооружений аэропортового комплекса среди сельскохозяйственного ландшафта способствует заселению их летучими мышами, что особенно проявляется во время сезонных миграций рукокрылых через регион. В постройках на аэродроме обитает и размножается средиземноморский нетопырь *Pipistrellus kuhlii* – выраженный синантроп, колонии которого обнаружены в крупных городах Ростовской области. Во время перелетов отмечаются рыжая вечерница *Nyctalus noctula*, лесной нетопырь *Pipistrellus nathusii*, нетопырь-карлик *Pipistrellus pipistrellus*, малый нетопырь *Pipistrellus pygmaeus*, двцветный кожан *Vespertilio murinus*, поздний кожан *Eptesicus serotinus*. К самым многочисленным рукокрылым в районе аэропорта относятся средиземноморский нетопырь и рыжая вечерница.

Обладая специфической фауной кровососущих членистоногих, рукокрылые транспортируют их различные стадии во время

перелетов. Длительная задержка на путях миграций, а также формирование зимовочных скоплений летучих мышей в сооружениях могут приводить к появлению в новых местах членистоногих – ассоциированных с некоторыми видами рукокрылых. В первую очередь, это касается аргасовых клещей *Cariosvespertilionis* и кровососущих клопов *Cimex exgr. pipistrelli*.

Высокая численность грызунов способствует постоянным встречам на аэродроме и в его ближайших окрестностях с хищными млекопитающими: лисицами, ласками, а также с отдельными бродячими собаками и целыми стаями.

Изредка на прилегающей территории отмечаются косули *Capreolus sp.* и кабаны *Sus scrofa*, но их появление краткосрочное, как правило, во время переходов копытных в осенний период.

Ландшафтно-биотопические условия территории аэропорта и его окрестностей, а также видовой состав млекопитающих, обитающих на этой территории, обуславливают фауну иксодовых клещей, представленную шестью видами *Dermacentor reticulatus*, *D. marginatus*, *Rhipicephalus rossicus*, *H. marginatum*, *Haemaphysalis punctata*, а также *Ixodes ricinus*, встречающегося локально в полезащитных лесополосах и других древесно-кустарниковых насаждениях.

Кроме того, большую роль в прокормлении и транспортировке преимагинальных стадий *H. marginatum* и *H. punctata* играют врановые птицы. Особенно велика в этом роль грачей, на отдельных особях которых может прокармливаться несколько сотен иксодовых клещей.

Следует отметить, что ввиду расположения аэропорта в удалении от естественных и искусственных водоемов, на территории аэродрома и его окрестностей кровососущие комары не отмечены, что снижает риск циркуляции возбудителей природно-очаго-

вых инфекций в популяциях носителей и возможного инфицирования населения.

В очагах туляремии, как степного, так и пойменно-болотного типов, домовые и лесные мыши, а также полевки являются постоянными носителями возбудителя туляремии. В очаге степного типа в эпизоотический процесс, помимо этих видов, также вовлеклись такие представители I группы, как серый хомячок и заяц-русак, а также представители II группы инфекционной чувствительности к туляремии: белозубка малая и крыса серая [19, 20].

По данным отловов, осенью 2021 года зафиксирован весьма низкий процент беременных самок, что не характерно для сентября–октября. Учитывая естественную динамику колебаний численности грызунов, можно ожидать рост численности мышевидных грызунов в 2022–2023 гг. Опасность для персонала аэропорта может представлять склонность ряда грызунов, населяющих окрестные поля, особенно домовый мыши, к синантропизации, с высокой вероятностью проникновения их в офисные и складские помещения, а также заведения общественного питания. Обычно заселение жилья и хозяйственных построек грызунами происходит в осенний период, связанное с уходом грызунов с полей.

Учитывая результаты эпизоотологического мониторинга и принимая во внимание реальную возможность развития эпизоотий опасных инфекционных заболеваний среди мелких млекопитающих, обитающих на прилегающей территории к аэропорту Платов, в целях устранения потенциальных рисков, способных привести к осложнению эпидситуации, организовано проведение плановых дератизационных и акарицидных обработок территорий аэропорта Платов.

Вместе с тем продолжение регулярного эпизоотологического мониторинга территорий аэропорта и сопредельных территорий остается актуальным и необходимым.

Выводы

Таким образом, проведенный эпизоотологический мониторинг территории международного аэропорта Платов (Ростов-на-Дону) показал, что в настоящее время на территории комплекса сформирован комплекс видов позвоночных и беспозвоночных животных, достаточных для циркуляции природно-очаговых инфекций. Наличие связей с окружающими биоценозами способствует завозу автохтонных возбудителей на территорию аэропорта.

Комплексное лабораторное исследование биологического материала, полученного от мышевидных грызунов, отловленных в ходе эпизоотологического мониторинга, не выявило маркеров возбудителей природно-очаговых инфекций. Вместе с тем систематический регулярный эпизоотологический мониторинг территории аэропорта остается весьма актуальным в связи с наличием в окружающих аэропортовый комплекс территориях природных очагов особо опасных инфекций, общих для человека и животных, где обитают и размножаются мышевидные грызуны, в том числе домовые мыши и крысы, способные активно мигрировать и заселять жилые и складские помещения и при активизации эпизоотического процесса заносить инфекцию на территорию аэропортового комплекса, особенно в осенний и зимний период.

Библиографический список

1. Пичурина Н.Л., Москвитина Э.А., Титова С.В., Забашта М.В., Савченко А.П. Актуальные природно-очаговые инфекции вирусной этиологии в Ростовской области. Главный врач юга России 2016; 3: 7–9.
2. Доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области в 2016, 2017, 2018, 2019, 2020 году, available at: <http://www.rpndon.ru>

3. Об утверждении программы к проведению в 2018 году в Российской Федерации чемпионата мира по футболу. Правительство России, available at: <http://www.government.ru/docs/2701/>

4. Развитие транспортной системы России (2010–2021). Федеральные целевые программы России, available at: <http://www.fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2017/264>

5. Франк Й., Рубанов Ю.О. Транспорт Российской Федерации 2012; 2: 38–41.

6. Заика Е.Г., Федоровская А.А. Строительство аэропорта «Платов» как драйвер развития транспортно-логистического кластера Ростовской области. Инвестиции, строительство, недвижимость как материальный базис модернизации и инновационного развития экономики: материалы VIII Международной научно-практической конференции. Томск 2018: 150–154.

7. Безверхая Е.П. Концепция развития транспортно-пересадочного комплекса в структуре приаэродромной территории аэропорта «Платов». Инженерный вестник Дона. 2021; 5: 380–390

8. Лежава И.Г., Кудрявцев Ф.С. Международные аэропорты Московского авиаузла как ресурс развития Московской агломерации. Международный электронный научно-образовательный журнал «АМИТ» 2010; 1, available at: <http://www.marhi.ru/AMIT/2010/1kvart10/kudryavtsev/abstract.php/>

9. Франк Й., Рубанов Ю.О. Создание и развитие аэропорта-хаба: предпосылки и принципы. Транспорт Российской Федерации 2012; 2: 38–41.

10. Кирьянов Е.А. Анализ финансовой устойчивости аэропорта «Платов». Научные исследования XXI века 2021; 6: 114–116.

11. Пичурина Н.Л., Москвитина Э.А., Орехов И.В. Влияние антропогенных воздействий на фауну носителей туляремии в природных очагах Ростовской области. Здоро-

вье населения и среда обитания 2011; 6: 43–46.

12. Судьина Л.В., Пичурина Н.Л., Хаметова А.П., Соколова Е.П., Орехов И.В., Забашта М.В., Добровольский О.П., Романова Л.В. Качественная оценка воздействия некоторых антропогенных факторов на природные очаги туляремии Ростовской агломерации. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2021; 29 (3): 347–354.

13. Пичурина Н.Л. Эпидемиологические аспекты туляремии и совершенствование методов лабораторной диагностики (на примере Ростовской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов 1999; 22.

14. Пичурина Н.Л., Москвитина Э.А., Орехов И.В. Носители возбудителя туляремии в природных очагах Ростовской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2011; 5: 21–24.

15. Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Забашта М.В., Орехов И.В., Куриленко М.Л. Современное состояние биоценотической структуры природных очагов туляремии в Ростовской области. Актуальные вопросы инфектологии и экологии. Региональная междисциплинарная научной конференция молодых ученых: тезисы докладов. Ростов-на-Дону 2018; 27–29.

16. Кононенко А.А., Водяницкая С.Ю. О характеристике «внутренних» и «внешних» эпидемиологических рисков на территории Ростовской области. Медицинский вестник Юга России 2020; 11: 46–54.

17. Филиппова Н.А. Иксодовые клещи подсем. Ixodinae. Фауна СССР. Паукообразные. 1997; 4: 396.

18. Стахеев В.В., Панасюк Н.В., Дьяченко М.П. Динамика фауны и населения мелких млекопитающих полезащитных лесополос Западного Предкавказья. Труды Кубанского государственного аграрного университета. 2013; 1: 103–106.

19. Арутюнов Ю.И., Мишанькин Б.Н., Пичурина Н.Л., Водопьянов А.С. Некоторые особенности проявления туляремии в Южном Федеральном округе: Ростовская область (история вопроса). *Научная мысль Кавказа* 2007; 2: 43–51.

20. Дьяченко М.П., Панасюк Н.В., Стахеев В.В. Биотопическая приуроченность и структура населения мелких млекопитающих агроэкосистемы Нижнего Дона. *Вестник Дагестанского Научного центра* 2014; 54: 48–52.

REFERENCES

1. Pichurina N.L., Moskvitina E.A., Titova S.V., Zabashta M.V., Savchenko A.P. Actual natural focal infections of viral etiology in the Rostov region. *Chief Doctor of the South of Russia* 2016; 3: 7–9 (in Russian).

2. Report on the state of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Rostov region in 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, available at: <http://www.rpndon.ru>

3. On approval of the program for holding the World Cup in the Russian Federation in 2018. Government of Russia [website], available at: <http://www.government.ru/docs/2701/>

4. Development of the transport system of Russia (2010–2021). Federal target programs of Russia, available at: <http://www.fcp.economy.gov.ru/cgi-bin/cis/fcp.cgi/Fcp/ViewFcp/View/2017/264>

5. Frank Y., Rubanov Yu.O. Transport of the Russian Federation 2012; 2: 38–41 (in Russian).

6. Zaika E.G., Fedorovskaya A.A. Construction of the airport "PLATOV" as a driver for the development of the transport and logistics cluster of the Rostov region. Investments, construction, real estate as a material basis for modernization and innovative development of the economy: materials of the VIII International Scientific and Practical Conference. Tomsk 2018: 150–154 (in Russian).

7. Bezverkhaya E.P. The concept of development of a transport interchange complex

in the structure of the aerodrome territory of the airport "Platov". *Don Engineering Gazette* 2021; 5: 380–390 (in Russian).

8. Lezhava I.G. International airports of the Moscow air hub as a resource for the development of the Moscow agglomeration / I.G. Lezhava, F.S. Kudryavtsev. *International electronic scientific and educational journal "AMIT"* 2010; 1, available at: <http://www.marhi.ru/AMIT/2010/1kvart10/kudryavtsev/abstract.php/>

9. Frank Y., Rubanov Yu.O. Creation and development of the hub airport: prerequisites and principles. *Transport of the Russian Federation* 2012; 2: 38–41 (in Russian).

10. Kir'yanov E.A. Analysis of the financial stability of the airport "Platov". *Scientific research of the 21st century* 2021; 6: 114–116 (in Russian).

11. Pichurina N.L., Moskvitina E.A., Orekhov I.V. Influence of anthropogenic impacts on the fauna of tularemia carriers in natural foci of the Rostov region. *Public health and habitat* 2011; 6: 43–46 (in Russian).

12. Sud'ina L.V., Pichurina N.L., Khametova A.P., Sokolova E.P., Orekhov I.V., Zabashta M.V., Dobrovolskiy O.P., Romanova L.V. Qualitative assessment of the impact of some anthropogenic factors on natural foci of tularemia in the Rostov agglomeration. *Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlova* 2021; 29, 3: 347–354 (in Russian).

13. Pichurina N.L. Epidemiological aspects of tularemia and improvement of laboratory diagnostic methods (on the example of the Rostov region): avtoref. dis ... kand. med. nauk. Saratov 1999; 22 (in Russian).

14. Pichurina N.L., Moskvitina E.A., Orekhov I.V. Carriers of the causative agent of tularemia in natural foci of the Rostov region. *Epidemiology and vaccination* 2011; 5: 21–24 (in Russian).

15. Khametova A.P., Pichurina N.L., Zabashta M.V., Orekhov I.V., Kurilenko M.L. The current state of the biocenotic structure of natural foci of tularemia in the Rostov region.

Topical issues of infectology and ecology. Regional interdisciplinary scientific conference of young scientists. Abstracts of reports. Rostov-on-Don 2018; 27–29 (in Russian).

16. *Kononenko A.A., Vodyanitskaya S.Yu.* On the characteristics of "internal" and "external" epidemiological risks in the Rostov region. *Medical Bulletin of the South of Russia* 2020; 11: 46–54 (in Russian).

17. *Filippova N.A.* Ixodid ticks subfamily. Ixodinae. Fauna of the USSR. *Arachnids* 1997; 4: 396 (in Russian).

18. *Stakbeev V.V., Panasyuk N.V., D'yachenko M.P.* Dynamics of the fauna and population of small mammals in shelterbelts of the Western Ciscaucasia. *Proceedings of the Kuban State Agrarian University* 2013; 1: 103–106 (in Russian).

19. *Arutyunov Yu.I., Mishan'kin B.N., Pichurina N.L., Vodop'yanov A.S.* Some features

of the manifestation of tularemia in the Southern Federal District: Rostov region (history). *Scientific thought of the Caucasus* 2007; 2: 43–51 (in Russian).

20. *D'yachenko M.P., Panasyuk N.V., Stakbeev V.V.* Biotopic confinement and population structure of small mammals in the Lower Don agroecosystem. *Bulletin of the Dagestan Scientific Center* 2014; 54: 48–52 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.05.2022

Одобрена: 27.05.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эпизоотолого-эпидемиологические риски, сопутствующие развитию инфраструктуры аэропорта Платов (Ростов-на-Дону) / Н.В. Панасюк, Н.Л. Пичурина, Е.Ю. Люкшина, В.В. Баташев, В.В. Балахнова, А.А. Алиева, В.В. Сидельников, А.К. Носков, О.П. Добровольский, И.В. Орехов, А.В. Забашта, М.В. Забашта, Ф.В. Логвин, Н.В. Половинка, В.В. Сидельников, А.В. Полонский, А.Ю. Гончаров, Е.В. Ковалев, Г.В. Карпущенко, Н.Г. Тютюнькова, В.В. Стахеев // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 125–135. DOI: 10.17816/pmj394125-135

Please cite this article in English as: Panasyuk N.V., Pichurina N.L., Lyukshina E.Yu., Batashev V.V., Balakhnova V.V., Alieva A.A., Sidelnikov V.V., Noskov A.K., Dobrovolsky O.P., Orekhov I.V., Zabashta A.V., Zabashta M.V., Logvin F.V., Polovinka N.V., Sidelnikov V.V., Polonsky A.V., Goncharov A.Yu., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Tyutyunkova N.G., Stakheev V.V. Epizootic and epidemiological risks associated with development of Platov airport infrastructure (Rostov-on-Don). *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 125-135. DOI: 10.17816/pmj394125-135

УДК 378.661: 616-036.22

DOI: 10.17816/pmj394136-143

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРАКТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ЭПИДЕМИОЛОГИЯ»

***М.Г. Меньшикова, А.В. Бикмиева, В.И. Сергевнин, М.Ю. Девятков,
К.А. Субботина, С.О. Голоднова, Е.В. Гореликова*, Т.М. Жданова***

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

PROVISION OF PRACTICAL DIRECTION OF EDUCATIONAL PROCESS ON THE DISCIPLINE «EPIDEMIOLOGY»

***M.G. Menshikova, A.V. Bikmieva, V.I. Sergevnin, M.Yu. Devyatkov,
K.A. Subbotina, S.O. Golodnova, E.V. Gorelikova*, T.M. Zhdanova***

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

Цель. Представлены различные формы взаимодействия Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера с органами и учреждениями здравоохранения и Роспотребнадзора для обеспечения практической направленности образовательного процесса на додипломном и последипломном уровнях подготовки по дисциплине «Эпидемиология».

© Меньшикова М.Г., Бикмиева А.В., Сергевнин В.И., Девятков М.Ю., Субботина К.А., Голоднова С.О., Гореликова Е.В., Жданова Т.М., 2022

тел. +7 919 453 29 77

e-mail: epidperm@mail.ru

[Меньшикова М.Г. – учебный доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Бикмиева А.В. – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Сергевнин В.И. – профессор кафедры эпидемиологии и гигиены, доктор медицинских наук; Девятков М.Ю. – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Субботина К.А. – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Голоднова С.О. – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Гореликова Е.В. (*контактное лицо) – доцент кафедры эпидемиологии и гигиены, кандидат медицинских наук; Жданова Т.М. – ассистент кафедры эпидемиологии и гигиены].

© Menshikova M.G., Bikmieva A.V., Sergevnin V.I., Devyatkov M.Yu., Subbotina K.A., Golodnova S.O., Gorelikova E.V., Zhdanova T.M., 2022

tel. +7 919 453 29 77

e-mail: epidperm@mail.ru

[Menshikova M.G. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Bikmieva A.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Sergevnin V.I. – MD, PhD, Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Devyatkov M.Yu. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Subbotina K.A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Golodnova S.O. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Gorelikova E.V. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Epidemiology and Hygiene; Zhdanova T.M. – Assistant, Department of Epidemiology and Hygiene].

Материалы и методы. Дается описание наиболее значимых направлений учебного процесса, позволяющих обеспечить приобретение студентами необходимых умений и навыков для будущей профессиональной деятельности.

Результаты. Практическая подготовка позволяет сформировать у учащихся ряд важных универсальных, общепрофессиональных и профессиональных компетенций.

Выводы. Привлечение к образовательному процессу высококвалифицированных специалистов практического здравоохранения и Управления Роспотребнадзора позволяет сделать процесс обучения не только увлекательным и информативным, но и повысить качество подготовки обучающихся.

Ключевые слова. Образовательный процесс, практическая направленность, додипломный и последипломный уровни подготовки.

Objective. The article presents various forms of interaction between Academician E.A Vagner Perm State Medical University and authorities and institutions of healthcare as well as Rospotrebnadzor to ensure practical orientation of the educational process at the undergraduate and postgraduate levels of training the discipline "Epidemiology".

Materials and methods. The most significant directions of educational process are described, which allow students to acquire the necessary skills and abilities for future professional activities.

Results. Practical training permits to form a number of universal and general professional competences among students.

Conclusions. Involvement of highly qualified specialists of practical healthcare and Rospotrebnadzor in educational process allows making the learning process not only fascinating and informative, but also improves the quality of training students.

Keywords. Educational process, practical orientation, undergraduate and postgraduate levels of training.

ВВЕДЕНИЕ

Вопрос о необходимости реализации практической направленности учебного процесса в вузах активно обсуждается на всех этапах развития системы образования. Как справедливо заметил известный немецкий ученый и педагог А.Ф. Дистервег: «Не в количестве знаний заключается образование, а в полном понимании и искусном применении всего того, что знаешь». Такого же мнения придерживался и известный ученый XIX–XX вв. П.Ф. Лесгафт, который считал, что теория имеет значение лишь в том случае, когда она оправдывается на практике, согласуется с ней и служит ей руководящей нитью [1–3]. Отечественные ученые, среди которых следует особо отметить научные труды Д.Б. Эльконина, В.В. Давыдова и П.Я. Гальперина, также считали, что результатом получения образования должны быть не отдельные знания, умения и навыки, а в первую очередь, способность и готовность

обучаемого к эффективной и продуктивной деятельности в различных социально-значимых ситуациях [4–6].

Из вышесказанного следует, что формирование практических навыков, умений и компетенций у студентов и ординаторов медицинского вуза является на сегодняшний день одним из ведущих направлений в подготовке специалистов для органов и учреждений Роспотребнадзора и здравоохранения.

Нормативными документами, регламентирующими деятельность высшего учебного заведения по организации практической подготовки на додипломном уровне, являются: ФЗ «Об образовании в Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ (с изменениями на 30 декабря 2021 г.); ФГОС ВО по специальности «Медико-профилактическое дело» 32.05.01 (Приказ Минобрнауки России от 15.06.2017 № 552); профессиональный стандарт «Специалист в области медико-профилактичес-

кого дела», утвержденный приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 25 июня 2015 г. № 399н; Положение об организации и проведении практики обучающихся по образовательным программам высшего образования – программам бакалавриата и специалитета в ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

К нормативным документам, определяющим деятельность высшего учебного заведения по организации практической подготовки на последипломном уровне относятся: Приказ Министерства образования и науки РФ от 19 ноября 2013 г. № 1258 «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам высшего образования – программам ординатуры»; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 сентября 2013 г. № 620н «Об утверждении Порядка организации и проведения практической подготовки обучающихся по профессиональным образовательным программам медицинского образования, фармацевтического образования»; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 июня 2016 г. № 435н «Об утверждении типовой формы договора об организации практической подготовки обучающихся, заключаемого между образовательной или научной организацией и медицинской организацией либо организацией, осуществляющей производство лекарственных средств, организацией, осуществляющей производство и изготовление медицинских изделий, аптечной организацией, судебно-экспертным учреждением или иной организацией, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья» и Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 марта 2020 г. № 248 «Об организации практиче-

ской подготовки обучающихся по образовательным программам медицинского и фармацевтического образования в условиях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации».

Цель настоящего исследования – реализация основных направлений образовательной деятельности по обеспечению практической направленности учебного процесса на додипломном и последипломном уровнях подготовки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Реализация основных направлений образовательной деятельности по обеспечению практической направленности учебного процесса осуществляется на основании требований, предъявляемых к уровню квалификации специалистов, регламентируемых профессиональным стандартом 02.002 «Специалист в области медико-профилактического дела» (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 25 июня 2015 г., регистрационный № 399) и требований к компетенциям, формируемым у студентов в период обучения в медицинском вузе в соответствии с федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по направлению подготовки 32.05.01 «Медико-профилактическое дело» (Утвержден приказом Минобрнауки РФ № 552 от 17.06.2017).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Правовые основы обеспечения практической направленности образовательного процесса определяются договорами об организации практической подготовки обучающихся между Пермским государственным медицинским университетом имени

академика Е.А. Вагнера и Управлением Роспотребнадзора по Пермскому краю, ФБУЗ «Центром гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (ФБУЗ ЦГиЭ), Краевым центром дезинфектологии, Пермским краевым центром по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и городской детской клинической поликлиникой № 5 г. Перми (ГДКП № 5).

Для усиления практической направленности образовательного процесса высококвалифицированные специалисты вышеназванных учреждений активно привлекаются к чтению лекций и проведению практических занятий, Государственной итоговой аттестации и аккредитации выпускников, промежуточной и итоговой аттестации и аккредитации ординаторов, выполнению научных исследований и подготовки научных докладов, публикаций, учебных пособий и методических рекомендаций.

Первое знакомство студентов с будущей профессией происходит на первом курсе на цикле лекций и практических занятий по дисциплине «Введение в специальность», в ходе которых студенты знакомятся с историей развития отечественной эпидемиологии, деятельностью ученых, внесших большой вклад в ее развитие, основными понятиями, предметом и методом эпидемиологии как науки, а также наиболее значимыми событиями в деятельности врача-эпидемиолога в борьбе с инфекционными заболеваниями.

Знакомство со структурой и видами деятельности специалистов Управления Роспотребнадзора и Центра гигиены и эпидемиологии происходит на IV курсе на практическом занятии по теме «Эпидемиология как практическая специальность». В ходе решения ситуационных задач и просмотра специально подготовленного учебного фильма студенты приобретают умения различать виды деятельности, выполняемые специалистами вышеуказанных учреждений,

знакомятся с трудовыми функциями специалиста в области медико-профилактического дела [7]. Ряд занятий посвящен освоению эпидемиологической диагностики: обследованию эпидемических очагов инфекционных заболеваний, расследованию вспышек кишечных инфекций с последующим самостоятельным выходом в домашний эпидемический очаг и обследованием детского образовательного учреждения по эпидемическим показаниям с оформлением акта и карты эпидемиологического обследования очага. Занятия по эпидемиологической диагностике проводятся в виде деловых игр.

Предусмотрена учебным планом и практическая подготовка студентов V курса медико-профилактического факультета и ординаторов на базах подразделений Управления Роспотребнадзора и Центра гигиены и эпидемиологии, где непосредственно на рабочем месте слушатели приобретают компетенции по ведению делопроизводства, планированию деятельности в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения, организации и проведению социально-гигиенического мониторинга и статистического наблюдения. Именно практическая подготовка позволяет сформировать у обучающихся ряд важных универсальных (УК), общепрофессиональных (ОПК) и профессиональных (ПК) компетенций, таких как: способность к критическому восприятию информации, логическому анализу и синтезу (УК-1); готовность к работе с информацией, полученной из различных источников, к применению современных информационных технологий для решения профессиональных задач (ОПК-12), способность к осуществлению санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий по предупреждению инфекционных и массовых неинфекционных заболеваний (ПК-4). Приобретение данных компетенций обеспечивает готовность молодых специа-

листов к осуществлению своей профессиональной деятельности в соответствии с требованиями профессионального стандарта. При этом, если на VII уровне подготовки (специалитет) трудовые функции выпускников заключаются в приобретении навыков надзора и контроля в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, безопасности среды обитания для здоровья населения и проведения противоэпидемических и профилактических мероприятий, то на VIII (ординатура и аспирантура) и IX (дополнительное профессиональное образование) уровнях подготовки трудовые функции заключаются в умении решать задачи методологического, научно-исследовательского и проектного характера по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения и среды обитания. Данные задачи решаются в ходе обеспечения функционирования и анализа деятельности органов федерального государственного контроля, а также взаимодействия с вышестоящими государственными структурами.

Важным направлением обеспечения практической направленности учебного процесса является приобретение умений в организации дезинфекционного обслуживания населения, проведения профилактической и очаговой дезинфекции, дезинсекции и дератизации. Эти навыки студенты IV курса медико-профилактического факультета и ординаторы приобретают на практических занятиях, которые проводятся на базе Краевого центра дезинфектологии, с привлечением к проведению занятий высококвалифицированных специалистов центра. В ходе занятий студенты знакомятся с организацией и направлениями работы центра дезинфектологии, деятельностью врачей-дезинфектологов, новейшей дезинфекционной аппаратурой. Ординаторы в течение практики на базе центра под руководством врачей-дезинфектологов планируют основные ме-

роприятия по дезинфекционному обслуживанию населения, самостоятельно проводят дезинфекционные работы, выезжают на объекты для проведения дезинфекционных и дератизационных работ, осуществляют контроль качества дезинфекции, дезинсекции и дератизации в соответствии с требованиями санитарного законодательства.

Значимым видом практической направленности учебного процесса является освоение организационных основ иммунопрофилактики инфекционных заболеваний на популяционном уровне. Занятие по теме «Иммунопрофилактика. Организация прививочного дела» проводится на базе городского центра вакцинопрофилактики, где студенты знакомятся со структурой и организацией работы кабинета иммунопрофилактики, нормативно-правовой и учетно-отчетной документацией, организацией и соблюдением принципов «холодовой цепи». К проведению занятий привлекаются сотрудники центра иммунопрофилактики, ведущие специалисты в области иммунологии и аллергологии. Полученные знания студенты применяют на практике в ходе решения ситуационных задач и проведения деловых игр.

Компетенции (ПК-4 и ОПК-2) по эпидемиологической диагностике в единичных и множественных очагах ВИЧ-инфекции и организации мер борьбы с данным заболеванием формируются на базе Пермского краевого центра по борьбе и профилактике СПИД и инфекционных заболеваний*.

Общие принципы работы и функциональные обязанности врача-эпидемиолога медицинского учреждения осваиваются

* Приказ Министерства образования и науки РФ от 15.06. 2017 № 552 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 32.05.01 Медико-профилактическое дело и Приказ Минтруда России от 25.06.2015 № 399н «Об утверждении профессионального стандарта 02.002 «Специалист в области медико-профилактического дело».

студентами на V курсе обучения в рамках реализации модуля «Госпитальная эпидемиология». Так, занятия по темам «Организация работы госпитального эпидемиолога» и «Организация противоэпидемического режима инфекционного стационара» проводится на базах медицинских организаций с привлечением к проведению занятий госпитальных эпидемиологов, имеющих многолетний опыт работы в данной области. Данные занятия позволяют сформировать у будущих врачей такие профессиональные компетенции, как готовность к ведению делопроизводства и анализу учетно-отчетной документации (ОПК-11), способность к обеспечению эпидемиологической безопасности в медицинских организациях, проведению противоэпидемических мероприятий и мероприятий по предупреждению заноса и распространения инфекционных заболеваний (ПК-4) и способность и готовность к формулировке, оценке и проверке гипотез, объясняющих причину, условия и механизм возникновения заболеваний и их распространения в условиях медицинских организаций (ПК-2, ОПК-3).

Еще одним направлением взаимодействия с органами практического здравоохранения является освоение новых технологий работы специалистов Роспотребнадзора, а именно оценка и управление рисками.

С этой целью в программу повышения квалификации врачей по специальности «Общая гигиена» включен модуль по риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, а также анализа рисков здоровью населения, который проводится специалистами Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения.

Особое значение для реализации практической составляющей образовательного

процесса имеет выполнение научно-исследовательских работ (НИР). Студенты VI курса медико-профилактического факультета и ординаторы выполняют НИР по актуальным направлениям работы кафедры или по одному из приоритетных направлений деятельности органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора, используя их информационную и лабораторную базы.

Все выполненные студентами работы докладываются на итоговой научно-практической конференции, а результаты лучших работ выносятся на заседания Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов и публикуются в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях.

После окончания V курса студенты медико-профилактического факультета проходят летнюю производственную практику в учреждениях Роспотребнадзора и Центра гигиены и эпидемиологии, где осваивают трудовые функции помощника врача-эпидемиолога или врача-гигиениста.

Широко внедряются в образовательный процесс компьютерные технологии. На практических занятиях по методическим подходам к анализу основных проявлений заболеваемости, при выполнении курсовых и выпускных научно-квалификационных работ студенты активно используют программы «Анализ популяционной заболеваемости» (АПЗ) и программное средство «Прививки» (ПС «Прививки»). Использование компьютерных технологий с элементами биоинформатики является перспективным направлением в обучении студентов медико-профилактического факультета.

И, наконец, в целях профориентации ежегодно проводятся встречи студентов медико-профилактического факультета и ординаторов с выпускниками университета, учеными, руководителями и ведущими спе-

циалистами органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора.

На встречах большое внимание уделяется вопросам обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, защиты прав потребителей, правового и экономического обеспечения деятельности службы. Обсуждаются также вопросы бытового и социального обеспечения молодых специалистов, повышения качества их теоретической и практической подготовки.

Выводы

Таким образом, интегративный подход в подготовке студентов, ординаторов и врачей с участием ученых высшей школы и высококвалифицированных специалистов органов и учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора позволяет повысить качество подготовки обучающихся, усилить практическую направленность образовательного процесса, сделать его более интересным и информативным.

Библиографический список

1. Трофимова Л.Н. Прикладная направленность обучения, как способ повышения учебной мотивации у слушателей курсов профессиональной переподготовки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2013; 10 (2): 266–268.
2. Жук О.Л. Педагогическая подготовка студентов: компетентностный подход. Республиканский институт высшей школы. Минск 2009: 336.
3. Артюхова Т.Ю., Прахин Е.И. Опыт работы медицинских вузов по профессиональной мотивации студентов. Современные тенденции развития педагогических технологий в медицинском образовании: сборник статей. Красноярск 2021; 16–17.

4. Гальперин П.Я. Психология мышления и учение о поэтапном формировании умственной деятельности. Исследование мышления в советской психологии М.: Наука 1966; 236–237.

5. Бутягина К.Л. Вехи истории создания развивающей системы: Лаборатория знания: интернет-газета 2019; 14 (2), available at: <http://www.lbz.ru/gazeta>.

6. Деревцова С.Н. Особенности педагогического проектирования образовательной среды медицинского вуза в современных условиях. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; 4 (1): 108–109.

7. Сбоев А.С., Фельдблюм И.В., Хорошавин В.А., Исаева Н.В., Акимова Л.Н., Кулеш Т.А. Интегрированный подход как основа взаимодействия высшей школы с органами и учреждениями Роспотребнадзора в профессиональной подготовке интернов по специальностям медико-профилактического профиля. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова* 2009; 4 (33): 73–76.

REFERENCES

1. Trofimova L.N. Applied orientation of education as a way to increase educational motivation among students of professional retraining courses. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyx i fundamentalnyx issledovanij* 2013; 10 (2): 266–268 (in Russian).
2. Zhuk O.L. Pedagogical training of students: competence-based approach. *Respublikanskij institut vysshej shkoly*. Minsk 2009; 336 (in Russian).
3. Artyukhova T.Yu., Praxin E.I. Experience of medical universities in professional motivation of students. *Sovremennye tendencii razvitiya pedagogicheskix texnologij v medicinskom obrazovanii: sbornik statej*. Krasnoyarsk 2021; 16–17 (in Russian).

4. *Galperin P.Ya.* Psychology of thinking and the doctrine of the gradual formation of mental activity. *Issledovanie myshleniya v sovetskoy psixologii*. Moscow: Nauka 1966; 236–237 (in Russian).

5. *Butyagina K.L.* Milestones in the history of the development system: internet-gazeta *Laboratoriya znaniya* 2019; 14 (2), available at: <http://www.lbz.ru/gazeta>.

6. *Derevczova S.N.* Features of the pedagogical design of the educational environment of a medical university in modern conditions. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyx i fundamentalnyx issledovanij* 2016; 4 (1): 108–109 (in Russian).

7. *Sboev A.S., Fel'dblyum I.V., Xorosbavin V.A., Isaeva N.V., Akimova L.N., Kulesh T.A.*

An integrated approach as the basis for the interaction of higher education with bodies and institutions of Rospotrebnadzor in the professional training of interns in the specialties of medical and preventive profile. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova* 2009; 4 (33): 73–76 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 2.06.2022

Одобрена: 16.06.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Обеспечение практической направленности образовательного процесса по дисциплине «Эпидемиология» / М.Г. Меньшикова, А.В. Бикмиева, В.И. Сергевнин, М.Ю. Девятков, К.А. Субботина, С.О. Голоднова, Е.В. Гореликова, Т.М. Жданова // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 136–143. DOI: 10.17816/pmj394136-143

Please cite this article in English as: Menshikova M.G., Bikmieva A.V., Sergevnin V.I., Devyatkov M.Yu., Subbotina K.A., Golodnova S.O., Gorelikova E.V., Zhdanova T.M. Provision of practical direction of educational process on the discipline «Epidemiology». *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 136-143. DOI: 10.17816/pmj394136-143

УДК 616-006: 578.76

DOI: 10.17816/pmj394144-154

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Л.В. Лялина^{1}, Д.В. Холопов¹, В.В. Хижа², Е.В. Касаткин³, Э.Э. Топузов⁴*

¹*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,*

²*Медицинский информационно-аналитический центр, г. Санкт-Петербург,*

³*Кожно-венерологический диспансер № 8, г. Санкт-Петербург,*

⁴*Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия*

GENDER FEATURES OF MALIGNANT NEOPLASMS ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN ST. PETERSBURG

L.V. Lyalina^{1}, D.V. Kholopov¹, V.V. Khizha², E.V. Kasatkin³, E.E. Topuzov⁴*

¹*Pasteur St Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology,*

²*Medical Information and Analytical Center, St. Petersburg,*

³*Dermatovenerologic Dispensary № 8, St. Petersburg,*

⁴*City Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russian Federation*

Цель. Изучить особенности заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека, мужского и женского населения в условиях мегаполиса. Международное агентство по изучению рака относит к злокачественным новообразованиям, ассоциированным с вирусом папилломы человека, рак полости рта, миндалин и ротоглотки, гортани, анального канала и кожи перианальной области, вульвы, влагалища, шейки матки и полового члена.

Материалы и методы. Анализ заболеваемости и смертности проведен по данным Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за период 2011–2020 гг. Изучена структура по локализации опухолевого процесса, тенденции и уровни заболеваемости и смертности от неоплазий, ассоциирован-

© Лялина Л.В., Холопов Д.В., Хижа В.В., Касаткин Е.В., Топузов Э.Э., 2022

тел: +7 921 584 63 85

e-mail: lyalina@pasteurorg.ru

[Лялина Л.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний; Холопов Д.В. – аспирант; Хижа В. В. – кандидат медицинских наук, начальник отдела медицинской статистики опухолевых заболеваний; Касаткин Е.В. – кандидат медицинских наук, главный врач; Топузов Э.Э. – доктор медицинских наук, профессор, главный врач].

© Lyalina L.V., Kholopov D.V., Khizha V. V., Kasatkin E.V., Topuzov E.E., 2022

tel. +7 921 584 63 85

e-mail: lyalina@pasteurorg.ru

[Lyalina L.V. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-Infectious Diseases; Kholopov D.V. – graduate student; Khizha V. V. – MD, PhD, Head of Department of Medical Statistics of Tumor Diseases; Kasatkin E. V. – Candidate of Medical Sciences, Head Doctor; Topuzov E. E. – MD, PhD, Professor, Head Doctor].

ных с папилломавирусной инфекцией. В исследование включены сведения о 13 117 случаях заболевания и 7257 умерших.

Методы исследования: эпидемиологический, клинический, методы статистики.

Результаты. Среди всех злокачественных новообразований доля ВПЧ-ассоциированных неоплазий составила у мужчин 5,1 %, у женщин – 5,8 % ($p < 0,05$). В структуре заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных опухолей среди мужчин наибольшую долю занимает рак полости рта и гортани, среди женщин – рак шейки матки. Заболеваемость орофарингеальным раком среди мужского населения выше по сравнению с женским, заболеваемость раком анального канала среди женщин выше в 2,9 раза, и имеет место тенденция к росту с более высокими темпами прироста ($p < 0,05$).

Выводы. Установленные гендерные различия ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований необходимо учитывать при обосновании направлений совершенствования диспансерного наблюдения за пациентами и вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции.

Ключевые слова. Злокачественные новообразования, ассоциированные с вирусом папилломы человека, заболеваемость, смертность, гендерные различия.

Objective. To study the peculiarities of morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with the human papillomavirus among male and female population in a megalopolis. The International Agency for Research on Cancer relates cancer of the oral cavity, tonsils and oropharynx, larynx, anal canal and skin of the perianal region, vulva, vagina, cervix and penis to malignant neoplasms associated with the human papillomavirus.

Material and methods. The analysis of morbidity and mortality was carried out according to the Population Cancer Registry of St. Petersburg for the period 2011–2020. The structure of the localization of the tumor process, trends and levels of morbidity and mortality from neoplasia associated with papillomavirus infection were studied. The study included information on 13,117 cases of the disease and 7,257 deaths.

Research methods: epidemiological, clinical, statistical methods.

Results. Among all the malignant neoplasms, the proportion of HPV-associated neoplasias was 5.1 % in men and 5.8 % in women ($p < 0.05$). In the structure of morbidity and mortality from HPV-associated tumors, cancer of the oral cavity and larynx occupies the largest share among men, and cervical cancer among women. The incidence of oropharyngeal cancer among the male population is higher compared to the female, the incidence of anal cancer among women is 2.9 times higher and there is an upward trend with higher growth rates ($p < 0.05$).

Conclusions. The established gender differences of HPV-associated malignant neoplasms should be taken into account when justifying the directions for improving dispensary monitoring of patients and vaccination of papillomavirus infection.

Keywords. Malignant neoplasms associated with human papillomavirus, morbidity, mortality, gender differences.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно опубликованным данным Международного агентства по изучению рака (МАИР/IARC) к злокачественным новообразованиям (ЗНО), ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ), относятся ряд локализаций в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): рак полости рта (код МКБ-10 C00–06) (локализация губы, языка и полости рта указываются совместно), миндалины и ротоглотки (C09–10), гортани (C32),

анального канала и кожи перианальной области – анальный рак (C21), вульвы (C51), влагалища (C52), шейки матки (C53) и полового члена (C60) [1]. Два генотипа ВПЧ (16, 18) имеют значение в возникновении 70 % всех случаев рака шейки матки (РШМ) [2].

В 2012 г. в мире 4,5 % всех случаев рака (630 тыс. новых случаев) были ассоциированы с ВПЧ: 8,6 % у женщин и 0,8 % у мужчин. Доля ВПЧ-ассоциированного РШМ составила 83 % (522 900 случаев), большая часть из которых регистрировалась в менее развитых странах. Локализации рака аногенитальной

области включали: 8500 (1,3 %) случаев рака вульвы, 12 тыс. (1,9 %) рака влагалища, 35 тыс. (5,6 %) анального рака (половина встречалась у мужчин) и 13 тыс. (2,1 %) рака полового члена. На ВПЧ-ассоциированные неоплазии головы и шеи приходилось 38 тыс. (6,1 %) случаев, из которых 21 тыс. (55,3 %) была выявлена в более развитых странах [3]. В 2020 г. по данным GLOBOCAN (IARC) в мире заболеваемость орофарингеальным раком была выше среди мужчин. Стандартизованные показатели заболеваемости раком губы и полости рта составили 6,0 и 2,3, ротоглотки, включая область миндалин, – 1,8 и 0,4, гортани – 3,6 и 0,5 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно [4].

В Российской Федерации (РФ) в 2015 г. ВПЧ-ассоциированные неоплазии занимали около 10 % от общей заболеваемости ЗНО [5]. В период 2011–2020 гг. заболевания с локализацией опухолевого процесса в полости рта, глотке, гортани также чаще регистрировались среди мужчин, однако отмечена тенденция к росту стандартизованных показателей заболеваемости среди женщин раком «других и неуточненных частей полости рта» с 1,62 до 2,07 на 100 тыс. женского населения и гортани (рост на 20,4 %) [6].

В 2020 г. в мире РШМ входил в четверку самых распространенных видов рака среди женщин (6,5 % от всех ЗНО у женщин), стандартизованный показатель заболеваемости составил 13,3 на 100 тыс. женского населения [4]. Самый ранний возрастной максимум заболеваемости отмечен в Великобритании (30–34 года), тогда как во многих других странах наиболее высокие показатели регистрировались в возрасте 85 лет и старше [7]. В РФ в структуре онкологической заболеваемости женщин РШМ занимал 5-е место (5,2 %). В период 2011–2018 гг. заболеваемость имела тенденцию к росту. В 2020 г. в России выявлено 15 500 случаев, стандартизованный показатель заболеваемости со-

ставил 13,67 на 100 тыс. [6]. Заболеваемость раком вульвы и влагалища характеризуется более низкими уровнями [6, 8].

Рак анального канала чаще регистрируется у женщин, в 2020 г. стандартизованные показатели заболеваемости составили 0,5 и 0,6 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно [4, 9]. По данным австрийского исследования в период 1983–2016 гг. уровень заболеваемости плоскоклеточным раком анального канала увеличился в среднем почти на 2 % в год [10].

Стандартизованный показатель заболеваемости раком полового члена в 2020 г. в мире составил 0,8 на 100 тыс. мужского населения [4]. Согласно опубликованным данным в Норвегии отмечено снижение заболеваемости в возрастной группе 75 лет и старше [11]. В России стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО этой локализации был 0,62 на 100 тыс. мужского населения, однако в период с 2010 по 2020 г. установлена тенденция к росту – прирост на 20,2 % [6].

Результаты анализа смертности от ВПЧ-ассоциированных ЗНО также свидетельствуют об актуальности и социальной значимости этой проблемы. Согласно данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире стандартизованные показатели смертности от рака губы и полости рта составили 2,8 и 1,0 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно, от рака гортани – 1,9 и 0,3 на 100 тыс. [4]. В США в 2014–2018 гг. смертность от рака полости рта и глотки также была выше у мужчин – 3,9 и 1,3 на 100 тыс. мужского и женского населения [12]. В Бразилии в период 2002–2013 гг. стандартизованные показатели смертности от рака основания языка достигли 4,49, а ротоглотки – 17,29 на 100 тыс. населения [13]. В России в 2020 г. стандартизованные показатели смертности от рака гортани составили 3,46 и 0,20 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно [6].

Стандартизованные показатели смертности от рака анального канала в 2020 г. в мире (оба пола) были примерно одинаковыми – 0,2 на 100 тыс. населения [4], по данным других авторов, среди умерших преобладали женщины [14], отмечается, что 5-летняя выживаемость среди пациентов, у которых диагностирована 4-я стадия заболевания, составляет менее 50 % [15].

В 2020 г. в мире от РШМ умерли 341 831 человек (7,7 % от всех ЗНО у женщин), показатель смертности составил 7,3 на 100 тыс. населения [4]. В РФ в структуре причин онкологической смертности женщин РШМ занял 10-е место, в 2020 г. «грубый» показатель смертности оказался равным 7,89 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный – 4,84 на 100 тыс. [6].

Актуальность и недостаточная изученность проблемы ВПЧ-ассоциированных ЗНО диктует необходимость развития системы контроля папилломавирусной инфекции и включения указанных злокачественных новообразований в единую систему эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики [16, 17].

Цель исследования – изучить особенности заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека, мужского и женского населения в условиях мегаполиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы исследования включали злокачественные опухоли полости рта (C01–C06), миндалин и ротоглотки (C09–10), гортани (C32), анального канала (C21), вульвы (C51), влагалища (C52), шейки матки (C53), полового члена (C60) в Санкт-Петербурге в 2011–2020 гг. Расчет интенсивных и экстенсивных показателей проводили по дан-

ным формы № 7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» и материалам Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга. В анализ включены 13 117 случаев заболевания и 7257 умерших от указанных ЗНО, в том числе с локализацией опухолевого процесса: рак полости рта (2864 и 1834 случая), миндалин и ротоглотки (1168 и 654 случая), гортани (2121 и 1322 случая), анального канала (628 и 259 случаев), вульвы (845 и 476 случаев), влагалища (186 и 95 случаев), шейки матки (5079 и 2530 случаев), полового члена (226 и 87 случаев).

В исследовании использовались методы: ретроспективный эпидемиологический анализ, клинический метод и методы статистики. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 12. Статистическая значимость определялась с помощью *U*-критерия Манна – Уитни и критерия χ^2 Пирсона, значимыми считались различия при $p < 0,05$. Расчет доверительных интервалов интенсивных и экстенсивных показателей проводили с помощью программы WinPeri, версия 11.65.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2011–2020 гг. в Санкт-Петербурге доля ВПЧ-ассоциированных неоплазий среди всех ЗНО составила у мужчин 5,1 %, у женщин 5,8 % ($p < 0,05$). В структуре ЗНО, ассоциированных с ВПЧ, среди мужского населения наибольшую долю занимали рак полости рта (38,3 %) и гортани (37,0 %), среди женского населения – рак шейки матки (62,9 %) (рис. 1).

В изученный период показатели заболеваемости раком полости рта среди мужского населения Санкт-Петербурга варьировались от 7,01 (2011 г.) до 9,50 (2015 г.), различия уровней 2011 и 2020 гг. (7,98) статистически не значимы ($p > 0,05$) (табл. 1).



Рис. 1. Распределение по локализации опухолевого процесса злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека, среди мужского (а) и женского (б) населения г. Санкт-Петербурга в 2011–2020 гг.

Таблица 1

Заболеваемость мужского населения в г. Санкт-Петербурге в 2011–2020 гг. ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи

Локализация	Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Рак полости рта C01–C06	Абсолют.	155	176	174	200	224	199	196	201	207	195
	«Грубый»	7,01	7,83	7,57	8,54	9,50	8,38	8,15	8,27	8,48	7,98
	Стандартизованный	4,73	4,91	4,82	6,09	6,50	5,64	5,56	5,60	5,69	5,05
	95 % ДИ	5,95–8,20	6,72–9,08	6,49–8,78	7,40–9,81	8,29–10,83	7,26–9,63	7,05–9,38	7,17–9,50	7,37–9,72	6,90–9,18
Рак миндалин и ротоглотки C09–10	Абсолют.	70	73	74	78	89	91	96	104	107	97
	«Грубый»	3,16	3,25	3,22	3,33	3,77	3,83	3,99	4,28	4,38	3,97
	Стандартизованный	2,05	2,13	2,10	2,18	2,34	2,38	2,47	2,66	2,92	2,52
	95 % ДИ	2,47–4,00	2,55–4,08	2,53–4,04	2,63–4,16	3,03–4,64	3,09–4,71	3,23–4,88	3,50–5,19	3,59–5,30	3,22–4,84
Рак гортани C32	Абсолют.	155	157	185	192	237	182	197	184	200	174
	«Грубый»	7,01	6,99	8,05	8,20	10,05	7,67	8,19	7,57	8,20	7,13
	Стандартизованный	4,73	5,00	5,67	5,81	6,73	5,07	5,56	5,07	5,51	4,55
	95 % ДИ	5,95–8,20	5,94–8,17	6,93–9,30	7,08–9,44	8,81–11,41	6,59–8,86	7,09–9,42	6,52–8,75	7,10–9,41	6,10–8,26
	P-value	–	0,979	0,194	0,072	0,000	0,012	0,030	0,183	0,191	0,724

Существенных различий в заболеваемости мужчин раком миндалин и ротоглотки в 2011–2020 гг. также не выявлено, показатели составили 3,16 и 3,97 на 100 тыс. мужского населения. Заболеваемость мужчин раком гор-

тани варьировалась от 6,99 до 10,05 ($p < 0,05$), в 2020 г. показатель 7,13 на 100 тыс. не отличался от уровня 2011 г.

Заболеваемость раком полости рта среди женщин в Санкт-Петербурге в изученный

период была ниже, по сравнению с заболеваемостью мужчин, в 2–3 раза, однако имеет место статистически значимое увеличение показателей с 2,32 до 3,76 на 100 тыс. женского населения ($p < 0,05$) (табл. 2).

Показатели заболеваемости раком миндалин и ротоглотки среди женщин также увеличились с 0,70 до 1,22 на 100 тыс. женского населения, различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Заболеваемость раком гортани женщин в Санкт-Петербурге была ниже таковой у мужчин, в разные годы различия минимальных и максимальных уровней составили от 8,5 до 15,9 раза. Тенденции к росту «грубых» и стандартизованных показателей заболеваемости за 10-летний период не выявлено.

В период с 2011 по 2020 г. заболеваемость анальным раком среди женщин в Санкт-Петербурге была выше почти в 3 раза. Отмечается тенденция к росту заболеваемости как мужского (с 0,41 до 0,78), так и женского (с 1,18 до 2,37) населения на 100 тыс. соответствующего населения, с более высо-

кими темпами прироста уровней среди женщин (рис. 2).

Рак шейки матки остается актуальной проблемой здравоохранения. В период 2011–2019 гг. в Санкт-Петербурге выявлено увеличение «грубого» и стандартизованного (мировой стандарт) показателей заболеваемости с максимальным уровнем в 2015 г. – 20,46 и 13,26 на 100 тыс. (табл. 3).

В 2020 г. в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 отмечено снижение «грубого» показателя заболеваемости по сравнению с 2011 г. до 15,72 на 100 тыс. женского населения, различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Заболеваемость раком вульвы и влагалища в указанное десятилетие существенно не изменилась. Результаты исследования показали наличие тенденции к увеличению заболеваемости раком полового члена с 0,68 до 1,15 на 100 тыс. мужского населения, однако в 10-летнем отрезке времени различия статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 2

Динамика заболеваемости среди женского населения в г. Санкт-Петербурге в 2011–2020 гг. ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи

Локализация	Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Рак полости рта С01–С06	Абсолют.	63	74	73	72	115	115	88	95	131	111
	«Грубый»	2,32	2,69	2,62	2,55	4,04	3,99	3,02	3,23	4,44	3,76
	Стандартизованный	1,48	0,98	0,92	0,99	2,00	1,76	1,06	1,26	1,75	1,46
	95 % ДИ	1,78–2,97	2,11–3,38	2,06–3,30	2,00–3,22	3,33–4,84	3,30–4,79	2,42–3,72	2,62–3,95	3,71–5,27	3,09–4,52
	P-value		0,387	0,484	0,649	0,001	0,000	0,000	0,002	0,000	0,000
Рак миндалин и ротоглотки С09–10	Абсолют.	19	18	22	24	26	39	35	35	35	36
	«Грубый»	0,70	0,66	0,79	0,85	0,91	1,35	1,20	1,19	1,19	1,22
	Стандартизованный	0,38	0,34	0,41	0,48	0,55	0,65	0,56	0,55	0,55	0,57
	95 % ДИ	0,42–1,09	0,39–1,03	0,50–1,20	0,55–1,27	0,60–1,34	0,96–1,85	0,84–1,67	0,83–1,66	0,83–1,65	0,85–1,69
	P-value		0,839	0,688	0,422	0,241	0,005	0,002	0,001	0,001	0,001
Рак гортани С32	Абсолют.	32	24	20	19	31	29	27	13	35	28
	«Грубый»	1,18	0,88	0,72	0,67	1,09	1,01	0,93	0,44	1,19	0,95
	Стандартизованный	0,56	0,42	0,38	0,38	0,62	0,48	0,45	0,21	0,55	0,50
	95 % ДИ	0,81–1,66	0,56–1,30	0,44–1,11	0,41–1,05	0,74–1,54	0,67–1,45	0,61–1,35	0,24–0,76	0,83–1,65	0,63–1,37
	P-value		0,264	0,076	0,035	0,525	0,892	0,925	0,110	0,731	0,878

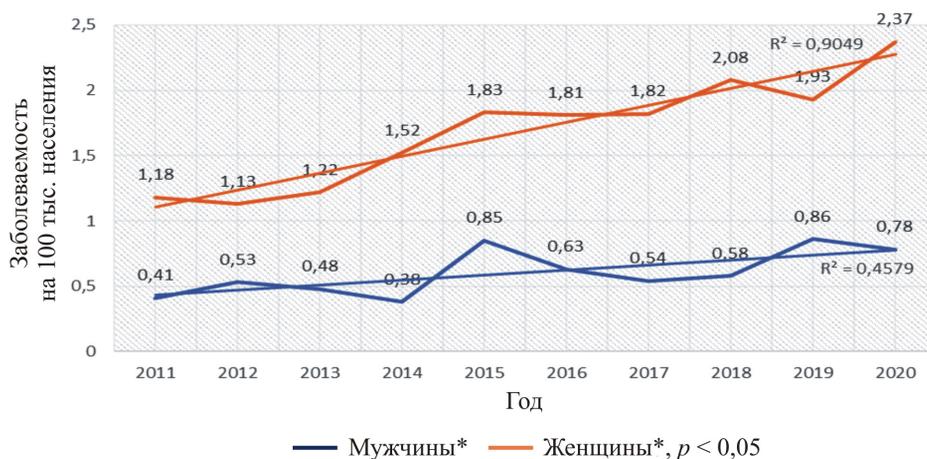


Рис. 2. Заболеваемость анальным раком мужского и женского населения г. Санкт-Петербурга в 2011–2020 гг.

Таблица 3

Динамика заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком женских половых органов в г. Санкт-Петербурге в 2011–2020 гг.

Локализация	Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Рак вульвы C51	Абсолют.	77	76	105	71	70	93	94	87	95	77
	«Грубый»	2,84	2,77	3,77	2,52	2,46	3,23	3,23	2,96	3,22	2,61
	Стандартиз.	1,10	1,19	1,46	0,98	0,98	1,26	1,24	1,06	1,20	0,98
	95 % ДИ	2,24–3,55	2,18–3,46	3,09–4,57	1,97–3,18	1,91–3,10	2,61–3,96	2,61–3,95	2,37–3,65	2,60–3,94	2,06–3,26
	P-value		0,873	0,048	0,989	0,308	0,935	0,641	0,720	0,484	0,986
Рак влагалища C52	Абсолют.	16	17	10	23	19	21	22	11	31	16
	«Грубый»	0,59	0,62	0,36	0,82	0,67	0,73	0,76	0,37	1,05	0,54
	Стандартиз.	0,26	0,34	0,17	0,35	0,28	0,34	0,36	0,22	0,49	0,24
	95 % ДИ	0,34–0,96	0,36–0,99	0,17–0,66	0,52–1,22	0,40–1,04	0,45–1,11	0,47–1,14	0,19–0,67	0,71–1,49	0,31–0,88
	P-value		0,891	0,235	0,512	0,448	0,297	0,200	0,965	0,123	0,360
Рак шейки матки C53	Абсолют.	442	449	449	497	583	556	542	555	542	464
	«Грубый»	16,28	16,37	16,14	17,62	20,46	19,31	18,61	18,89	18,37	15,72
	Стандартиз.	10,50	10,53	10,39	11,40	13,26	12,31	12,08	12,33	11,62	10,05
	95 % ДИ	14,8–17,88	14,8–17,91	14,6–17,70	16,1–19,24	18,8–22,19	17,7–20,98	17,0–20,25	17,35–20,53	16,86–19,98	14,31–17,20
	P-value		0,966	0,893	0,265	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,108

В 2011–2020 гг. доля ЗНО, ассоциированных с ВПЧ, в структуре смертности от всех ЗНО в Санкт-Петербурге составила 4,4 % среди мужчин и 5,9 % среди женщин (рис. 3).

С 2011 по 2020 г. в Санкт-Петербурге отмечено незначительное снижение смертности от рака полости рта с 5,06 до 3,93 на 100 тыс. у мужчин и увеличение с 1,81 до 1,89

на 100 тыс. – у женщин ($p > 0,05$). Показатели смертности от рака ротоглотки и миндалин увеличились с 1,42 до 2,19 и с 0,26 до 0,44 на 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. Статистически значимых различий в уровнях смертности от рака гортани среди мужчин не выявлено, а среди женщин показатель снизился с 0,81 до 0,54 на 100 тыс.



Рис. 3. Структура смертности мужского (а) и женского (б) населения г. Санкт-Петербурга от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека, в 2011–2020 гг.

В структуре смертности среди всех ЗНО доля рака анального канала составила 0,1 % у мужчин и 0,3 % у женщин. В изученный период стандартизованный по возрасту показатель смертности от рака анального канала увеличился среди мужского населения с 0,12 до 0,44 на 100 тыс. ($p = 0,020$), среди женского населения – с 0,23 до 0,42 ($p = 0,0001$) на 100 тыс. (табл. 4).

В структуре смертности от всех ЗНО женского населения доля РШМ составила 3,6 %, рака вульвы – 0,7 %, влагалища – 0,1 %. Существенных изменений в показателях смертности от указанных ЗНО в 2011–2020 гг. не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 5).

В 2011–2020 гг. в Санкт-Петербурге удельный вес рака полового члена в структуре смертности от всех ЗНО у мужчин составил

Таблица 4

Динамика смертности от анального рака среди мужского и женского населения г. Санкт-Петербурга в 2011–2020 гг.

Пол	Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Мужчины	Абсолют.	3	9	9	6	5	6	4	6	14	16
	«Грубый»	0,14	0,40	0,39	0,26	0,21	0,25	0,17	0,25	0,57	0,66
	Стандартизованный	0,12	0,25	0,26	0,14	0,17	0,16	0,09	0,14	0,33	0,44
	95 % ДИ	0,03–0,40	0,18–0,76	0,18–0,74	0,09–0,56	0,07–0,49	0,09–0,55	0,05–0,43	0,09–0,54	0,31–0,96	0,37–1,06
	P-value		0,088	0,126	0,508	0,992	0,877	0,472	0,516	0,324	0,020
Женщины	Абсолют.	15	6	16	12	22	18	23	24	32	13
	«Грубый»	0,55	0,22	0,58	0,43	0,77	0,63	0,79	0,82	1,09	0,44
	Стандартизованный	0,23	0,10	0,21	0,16	0,38	0,27	0,38	0,31	0,42	0,15
	95 % ДИ	0,31–0,91	0,08–0,48	0,33–0,93	0,22–0,74	0,48–1,17	0,37–0,99	0,50–1,19	0,52–1,22	0,74–1,53	0,23–0,75
	P-value		0,046	0,889	0,972	0,125	0,101	0,021	0,006	0,000	0,008

**Динамика смертности от рака шейки матки, вульвы и влагалища
в г. Санкт-Петербурге в 2011–2020 гг.**

Локализация	Показатель	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Рак вульвы С51	Абсолют.	68	52	50	56	44	29	48	45	46	38
	«Грубый»	2,51	1,89	1,80	1,99	1,54	1,01	1,65	1,53	1,56	1,29
	Стандартиз.	0,76	0,74	0,56	0,66	0,50	0,28	0,55	0,49	0,50	0,42
	95 % ДИ	1,95–3,18	1,41–2,48	1,33–2,37	1,50–2,58	1,12–2,07	0,67–1,45	1,22–2,19	1,12–2,05	1,14–2,08	0,91–1,77
	P-value		0,126	0,068	0,179	0,029	0,000	0,001	0,001	0,002	0,000
Рак влагалища С52	Абсолют.	10	13	10	11	9	11	7	5	13	6
	«Грубый»	0,37	0,47	0,36	0,39	0,32	0,38	0,24	0,17	0,44	0,20
	Стандартиз.	0,15	0,16	0,14	0,20	0,14	0,15	0,11	0,08	0,23	0,06
	95 % ДИ	0,18–0,68	0,25–0,81	0,17–0,66	0,19–0,70	0,14–0,60	0,19–0,68	0,10–0,50	0,06–0,40	0,23–0,75	0,07–0,44
	P-value		0,552	0,954	0,925	0,606	0,702	0,304	0,067	0,316	0,121
Рак шейки матки С53	Абсолют.	248	243	258	262	266	267	241	272	261	212
	«Грубый»	9,14	8,86	9,27	9,29	9,33	9,27	8,28	9,26	8,85	7,18
	Стандартиз.	5,29	5,09	5,49	5,35	5,41	5,36	4,91	5,29	4,93	3,95
	95 % ДИ	8,04–10,35	7,76–10,02	8,18–10,48	8,20–10,49	8,25–10,53	8,19–10,45	7,26–9,39	8,19–10,43	7,81–9,99	6,24–8,21
	P-value		0,713	0,863	0,725	0,641	0,651	0,565	0,785	0,653	0,010

0,1 %, стандартизованный по возрасту показатель смертности незначительно увеличился с 0,27 до 0,37 на 100 тыс. мужского населения ($p > 0,05$).

Выводы

1. Среди всех злокачественных новообразований в г. Санкт-Петербурге доля ВПЧ-ассоциированных неоплазий составила у мужчин 5,1 %, у женщин 5,8 % ($p < 0,05$).

2. В структуре ЗНО, ассоциированных с ВПЧ, среди мужского населения наибольшую долю занимали рак полости рта (38,3 %) и гортани (37,0 %), среди женщин – рак шейки матки (62,9 %).

3. Заболеваемость орофарингеальным раком среди мужчин выше, по сравнению с женщинами, в 2–4 раза, при раке гортани в разные годы различия составили от 8,5 до 15,9 раза.

4. Заболеваемость раком анального канала у женщин выше в 2,9 раза, имеет место тенденция к росту как среди женского, так и мужского населения.

5. Установленные гендерные различия ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований необходимо учитывать при обосновании направлений совершенствования диспансерного наблюдения за пациентами и вакцинопрофилактики папилломавирусной инфекции.

Библиографический список

1. *Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, available at: <http://www.publications.iarc.fr/586>.*

2. *Bruni L., Albero G., Serrano B. et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2022.*

3. *de Martel C., Plummer M., Vignat J. et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. Int J Cancer. 2017; 141 (4): 664–670.*

4. *Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71 (3): 209–249.

5. *Грецова О.П., Костин А.А., Самсонов Ю.В. и др.* Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Research'n Practical Medicine Journal* 2017; 4 (3): 33–50.

6. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова 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.

7. *Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al.* Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020; 8 (2): 191–203.

8. Vaginal cancer incidence statistics. *Cancer Research UK*. 2020, available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vaginal-cancer/incidence#heading-One>.

9. Worldwide cancer data, 2020. *World Cancer Research Fund International*. 2020, available at: <https://www.wcrf.org/dietand-cancer/worldwide-cancer-data>.

10. *Heer E., Hackl M., Et M. et al.* Trends in incidence of anal cancer in Austria, 1983–2016. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132 (15): 438–443.

11. *Hansen B.T., Orumaa M., Lie A.K., Brennboud B., Nygård M.* Trends in incidence, mortality and survival of penile squamous cell carcinoma in Norway 1956–2015. *Int J Cancer*. 2018; 142 (8): 1586–1593.

12. Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Programe 18, 2010–2016. *National Cancer Institute* 2018, available at: <https://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.

13. *Perea, L.M. Estrada, Peres M.A., Boing A. Fernando, et al.* Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. *Rev. Saúde Pública* 2018; 52.

14. Nelson V.M., Benson A.B. Epidemiology of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017; 26 (1): 9–15.

15. *Mensab F.A., Mehta M.R., Lewis J.S., Jr., et al.* The human papillomavirus vaccine: current perspective and future role in prevention and treatment of anal Intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Oncologist*. 2016; 21 (4): 453–460.

16. *Лялина Л.В.* Эпидемиологическое, социальное и экономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге. *Инфекц. и иммунитет*. 2014; 4 (2): 181–186.

17. *Брико Н.И., Лопухов П.Д., Каприн А.Д. и др.* ВПЧ-ассоциированные поражения в Российской Федерации: оценка состояния проблемы. *Современная онкология*. 2019; 21 (1): 45–50.

REFERENCES

1. *Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., editors* (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, available at: <http://www.publications.iarc.fr/586>.

2. *Bruni L., Albero G., Serrano B. et al.* ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report*. 2022.

3. *de Martel C., Plummer M., Vignat J. et al.* Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017; 141 (4): 664–670.

4. *Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.

CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021; 71 (3): 209–249.

5. Gretsova O.P., Kostin A.A., Samsonov Yu.V. et al. Morbidity and mortality from malignant neoplasms associated with human papillomavirus. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017; 4 (3): 33–50 (in Russian).

6. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shakhbzdova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen MORI – branch of the FSBI NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation 2021; 252 (in Russian).

7. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020; 8 (2): 191–203.

8. Vaginal cancer incidence statistics. Cancer Research UK. 2020, available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vaginal-cancer/incidence#heading-One>.

9. Worldwide cancer data, 2020. World Cancer Research Fund International. 2020, available at: <https://www.wcrf.org/dietand-cancer/worldwide-cancer-data>.

10. Heer E., Hackl M., Et M. et al. Trends in incidence of anal cancer in Austria, 1983–2016. *Wien Klin Wochenschr*. 2020; 132 (15): 438–443.

11. Hansen B.T., Oruma M., Lie A.K., Brennboud B., Nygård M. Trends in incidence, mortality and survival of penile squamous cell carcinoma in Norway 1956–2015. *Int J Cancer*. 2018; 142 (8): 1586–1593.

12. Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End

Results Programe 18, 2010–2016. *National Cancer Institute*, 2018, available at: <https://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/oralcav.html>.

13. Perea L.M., Estrada Peres M.A., Boing A. Fernando, et al. Trend of oral and pharyngeal cancer mortality in Brazil in the period of 2002 to 2013. *Rev. Saúde Pública*. 2018; 52.

14. Nelson V.M., Benson A.B., 3rd. Epidemiology of Anal Canal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017; 26 (1): 9–15.

15. Mensab F.A., Mehta M.R., Lewis J.S., Jr., et al. The human papillomavirus vaccine: current perspective and future role in prevention and treatment of anal Intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Oncologist*. 2016; 21 (4): 453–460.

16. Briko N.I., Lopukhov P.D., Kaprin A.D., et al. HPV-associated lesions in the Russian Federation: assessment of the problem. *Journal of Modern Oncology*. 2019; 21 (1): 45–50 (in Russian).

17. Lyalina L.V. Epidemiological, social and economic evidences of vaccination against human papillomavirus infection in Saint-Petersburg. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2014; 4 (2): 181–186 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 04.07.2022

Одобрена: 07.07.2022

Принята к публикации: 11.07.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Гендерные особенности злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека, в Санкт-Петербурге / Л.В. Лялина, Д.В. Холопов, В.В. Хижа, Е.В. Касаткин, Э.Э. Топузов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 144–154. DOI: 10.17816/pmj394144-154

Please cite this article in English as: Lyalina L.V., Kholopov D.V., Khizha V. V., Kasatkin E.V., Topuzov E.E. Gender features of malignant neoplasms associated with human papillomavirus in St. Petersburg. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 144-154. DOI: 10.17816/pmj394144-154

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УДК 616.34-008.6

DOI: 10.17816/pmj394155-160

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА, ВЫЗВАННОГО ПАТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

*С.Н. Стяжкина, Б.Б. Капустин, А.Я. Мальчиков, А.А. Валинуров, Д.И. Габдрахманов**, Е.А. Борисова, А.С. Гричик

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

CLINICAL CASE OF SEVERE PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS CAUSED BY PATHOGENIC INFECTION *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

*S.N. Styazhkina, B.B. Kapustin, A.Ya. Malchikov, A.A. Valinurov, D.I. Gabdrakhmanov**, E.A. Borisova, A.S. Grichik

Izhevsk State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Обзор литературы по темн псевдомембранозного колита, вызванного патогенной инфекцией *Clostridium difficile*, и описание клинического случая псевдомембранозного колита. Представлено описание клинического случая из практики: успешного лечения пациента с тяжелым псевдомембранозным колитом.

Материалы и методы. Представлен клинический случай пациента с псевдомембранозным колитом.

Результаты. У пациентки со множественными травмами и шоком II степени, состояние которой требовало многочисленных оперативных вмешательств и интенсивной антибиотикотерапии, после за-

© Стяжкина С.Н., Капустин Б.Б., Мальчиков А.Я., Валинуров А.А., Габдрахманов Д.И., Борисова Е.А., Гричик А.С., 2022

тел. +7 987 234 29 55

e-mail: Dandrik.ru@mail.ru

[Стяжкина С.Н. – 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 курсами анестезиологии и реаниматологии; Валинуров А.А. – аспирант кафедры факультетской хирургии; Габдрахманов Д.И. (*контактное лицо) – студент IV курса лечебного факультета; Борисова Е.А. – студентка IV курса лечебного факультета; Гричик А.С. – студентка IV курса лечебного факультета].

© Styazhkina S.N., Kapustin B.B., Malchikov A.Ya., Valinurov A.A., Gabdrakhmanov D.I., Borisova E.A., Grichik A.S., 2022
tel. +7 987 234 29 55

e-mail: Dandrik.ru@mail.ru

[Styazhkina S.N. – MD, PhD, Professor, Department of Faculty Surgery; Kapustin B.B. – MD, PhD, Professor, Department of Hospital Surgery; Malchikov A.Ya. – MD, PhD, Professor, Department of Surgical Diseases with Course of Anesthesiology and Resuscitation of Advanced Training Faculty and Occupational Retraining; Valinurov A.A. – postgraduate student, Department of Faculty Surgery; Gabdrakhmanov D.I. (*contact person) – fourth-year student, Faculty of Medicine; Borisova E.A. – fourth-year student, Faculty of Medicine; Grichik A.S. – fourth-year student, Faculty of Medicine].

вершения антибактериальной терапии появились признаки псевдомембранозного колита – жидкого стула (до 5 раз в сутки), повышение температуры до 39 °С, признаки эндогенной интоксикации, в фекалиях был обнаружен токсин *A. C. difficile*. Был установлен диагноз: антибиотик-ассоциированный колит, назначены метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, активированный уголь, инфузионная терапия; на 12-й день терапия привела к выздоровлению. При последующей реконструктивной операции был введен линкомицин 600 мг инфузионно с профилактической целью, после чего через 6 ч у больной развилась клиническая картина тяжелого псевдомембранозного колита. При лабораторном исследовании фекалий вновь выявлен токсин *A. C. difficile*. Рецидив заболевания потребовал длительного лечения в гастроэнтерологическом отделении.

Выводы. Псевдомембранозный колит, безусловно, сложная патология, которая является серьезной внутрибольничной инфекцией. Для постановки точного диагноза требуется правильность оценки состояния пациента с помощью клинических и лабораторных методов диагностики, правильного назначения консервативного лечения и выбора тактики хирургического вмешательства.

Ключевые слова. Колит, толстая кишка, дисбактериоз, инфекция.

Objective. Literature review of pseudomembranous colitis caused by pathogenic *Clostridium difficile* infection and description of a clinical case of pseudomembranous colitis.

Materials and methods. A clinical case of a patient with pseudomembranous colitis is presented.

Results. In a patient with multiple injuries and grade II shock, whose condition required numerous surgical interventions and intensive antibiotic therapy, after the completion of antibiotic therapy there appeared signs of pseudomembranous colitis – loose stools (up to 5 times a day), fever up to 39 °C, signs of endogenous intoxication, *A. C. difficile* toxin was found in faeces. Antibiotic-associated colitis was diagnosed; metronidazole 500 mg 3 times a day, activated charcoal, infusion therapy were prescribed – on the 12th day, the therapy led to recovery. During the subsequent reconstructive operation, lincomycin 600 mg was administered by infusion for prophylactic purposes, after which, 6 hours later, the patient developed a clinical picture of severe pseudomembranous colitis. A laboratory study of faeces again revealed toxin *A. C. difficile*. The recurrence of the disease required a long-term treatment in the gastroenterology department.

Conclusions. Pseudomembranous colitis is certainly a complex pathology that is a serious hospital-acquired infection. Accurate diagnosis requires correct assessment of the patient's condition through clinical and laboratory diagnostic methods, correct prescription of conservative treatment and choice of surgical intervention tactics.

Keywords. Colitis, colon, dysbacteriosis, infection.

ВВЕДЕНИЕ

Псевдомембранозный колит – тяжелое антибиотик-ассоциированное воспаление внутренней оболочки толстой кишки. Заболевание чаще всего возникает в результате патогенной инфекции *Clostridium difficile*, которая в последние два десятилетия становится всё более серьезной внутрибольничной инфекцией.

Частой причиной возникновения псевдомембранозного колита и антибиотико-ассоциированной диареи является инфекция *Clostridium difficile* – это анаэробный Гр(+) микроорганизм, обычно возникает в результате длительного и нерегулярного приема

антибиотиков, особенно клиндамицина, ампициллина и цефалоспоринов. Менее распространенными причинами являются ишемический колит, коллагенозный колит, воспалительное заболевание кишечника, колит, вызванный цитомегаловирусом, васкулит, паразиты, болезнь Бехчета, химиотерапевтические препараты [1].

Факторами риска данного заболевания чаще всего являются применение антибиотиков и нахождение в медицинских учреждениях, а также предшествующая инфекция *C. difficile*, пожилой возраст, использование препаратов, подавляющих кислотность желудочного сока, хирургия желудочно-кишечного тракта, зондовое питание, имму-

нодефицит, химиотерапия, хроническое заболевание почек и воспалительные заболевания кишечника. Однако отсутствие факторов риска не исключает наличия инфекции *C. difficile*.

Частота встречаемости инфекции *C. difficile* увеличилась в последние 20 лет. В общей популяции частота равна 6,7: 100 тыс. лечившихся антибиотиками. У 10–20 % стационарных больных обнаруживают *Clostridium difficile*, часто в возрасте 40–75 лет. Колонизация *C. difficile* происходит у 13 % госпитализированных пациентов при пребывании в стационаре в течение 2 недель, это количество увеличивается до 50 % при возрастании срока пребывания в стационаре до 4 недель.

Применение антибиотиков нарушает нормальную микрофлору толстой кишки, что способствует колонизации *C. difficile*, которая, в свою очередь, вызывает колит за счет продукции экзотоксина, токсина А и токсина В. Эти токсины вызывают воспаление, разрушение цитоскелета клеток толстой кишки и дальнейшую гибель клеток. Формирование псевдомембран происходит из-за того, что токсины патологически стимулируют местный иммунитет, привлекая нейтрофилы для проникновения в слизистую оболочку толстой кишки. Колоноскопия при псевдомембранозном колите демонстрирует воспаленную слизистую оболочку толстой кишки, характеризующуюся приподнятыми желтоватыми, иногда геморрагическими узелками или бляшками, которые собираются в псевдомембраны на поверхности слизистой оболочки толстой кишки. Эти псевдомембраны диаметром до 2 см располагаются диффузно среди участков нормальной или здоровой слизистой оболочки [2–4].

Пациенты с псевдомембранозным колитом чаще всего жалуются на такие симптомы, как водянистая диарея, спазмы в животе, боль или болезненность живота, гной или слизь в стуле, тошнота, обезвоживание.

Из анамнеза: могут упоминать перенесенные хирургические операции, лечение антибиотиками, ИПП, H2-блокаторами, противоопухолевыми препаратами, наличие воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета, ХБП. Проявляться *C. difficile* может по-разному. Пациенты могут отмечать бессимптомное течение заболевания или иметь fulminантный псевдомембранозный колит с токсическим мегаколоном. Как правило, наличие псевдомембран указывает на более тяжелый случай инфицирования *C. difficile*. Остальные симптомы и признаки включают лихорадку, спазмы в животе и лейкоцитоз. Псевдомембранозный колит может проявляться лейкоцитозом более $15 \cdot 10^9$ /л, гиповолемией, гипотонией, энтеропатией с потерей белка, реактивным артритом и токсическим мегаколоном. Примерно в 3–10 % случаев псевдомембранозного колита развивается мгновенное течение, которое включает тяжелую кишечную непроходимость, токсический мегаколон, гиповолемию, гипотензию, почечную дисфункцию, перфорацию толстой кишки с сопутствующим перитонитом и септический шок [3].

Физикальное обследование: живот симметричный, мягкий, умеренно болезненный во всех отделах. При перкуссии выслушивается тимпанит.

Диагноз псевдомембранозного колита ставится по клинической картине после выявления в фекалиях пациента энтеротоксина *C. difficile*.

В лаборатории используют иммуноферментный анализ (ИФА) для определения антигена глутаматдегидрогеназы с последующим отбором образцов с токсинами А и В. Тесты амплификации нуклеиновых кислот, полимеразная цепная реакция, петлевая изотермическая амплификация *C. difficile* обладают высокой чувствительностью и специфичностью, но их следует интерпретировать с осторожностью, поскольку они не по-

зволяют отличить колонизацию *C. difficile* от активной инфекции.

При колоноскопии: слизистая оболочка толстой кишки воспалена, отечна, розового цвета, возможны геморрагии; покрыта множественными до 1,5–2 см в диаметре фибринозными бляшками или узелками беложелтоватого цвета, которые могут объединяться в псевдомембраны.

При УЗИ возможны признаки утолщения слизистой оболочки толстой кишки.

При КТ органов брюшной полости: признаки утолщения слизистой оболочки толстой кишки, при наличии токсического мегаколона наблюдается резко увеличенный диаметр толстой кишки с одновременным истончением стенки; увеличение лимфоузлов брыжейки [2].

Лечение начинается с незамедлительной полной отмены антибактериальной терапии: полностью отменяется введение антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Затем лечение псевдомембранозного колита предусматривает проведение этиотропной терапии, восстановление микрофлоры кишечника; поддержание водного и электролитного балансов.

Препаратами первой линии являются: метронидазол, который назначается перорально по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней; ванкомицин, применяющийся при отсутствии клинического эффекта от метронидазола, назначается по 125 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней.

Для подавления адгезии микроорганизмов на колоноцитах назначаются энтеросорбент, например, полифепан (по одной столовой ложке в 100 мл кипяченой воды до 10–12 раз в сутки с постепенным снижением дозы); активированный уголь – курс лечения до 10 дней и прекращается после нормализации стула [2].

Для восстановления микрофлоры кишечника назначают препараты: бифидумбактерин, бификол, колибактерин, лактобактерин, нормофлор.

Препараты назначают в максимальных дозировках в течение первых 3–5 дней. После идет длительное лечение, которое может продолжаться до трех месяцев.

Следует отметить, что при диагнозе псевдомембранозного колита лечение важно начинать с назначения метронидазола либо ванкомицина, а затем следует энтеросорбция, и только вслед за нею целесообразно использовать препараты, восстанавливающие нормальную микрофлору кишки. Устранение дегидратации и восстановление электролитного баланса проводится параллельно с выполнением всех данных трех этапов.

Псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*, важно отличать от других этиологий инфекционной и неинфекционной дизентерии, а именно:

1. Дивертикулит.
2. Болезнь Крона.
3. Раздраженная болезнь кишечника.
4. Сальмонеллезная инфекция.
5. Вибрионные инфекции.
6. Вирусный и бактериальный гастроэнтерит.

Осложнениями псевдомембранозного колита являются:

1. Колит.
2. Перфорация кишечника.
3. Токсический мегаколон.
4. Сепсис.
5. Тяжелый синдром мальабсорбции (истощение, отеки, асцит).
6. Дегидратация.
7. Артериальная гипотензия.
8. Гипокалиемия.
9. Почечная недостаточность.
10. Полиорганная недостаточность.

С целью профилактики при работе с пациентами с колитом, вызванным *C. difficile*, следует носить перчатки и соблюдать правила мытья рук. Весь персонал и посетители лечебного учреждения должны быть осведомлены о гигиене рук. Все поверхности и предметы

в палатах и отделениях должны быть продезинфицированы. Пациенты с тяжелой инфекцией должны быть изолированы. Врач должен регулярно оценивать потребность в антибиотиках и средствах, подавляющих кислотность желудочного сока, поскольку они связаны с тяжелым колитом, вызванным *C. difficile* [3].

Следует избегать ненужного использования антибиотиков широкого спектра действия, а перед их применением проводить тесты на чувствительность к ним, необходим тщательный сбор анамнеза с указанием не только реакций на прием антибиотиков, но и фактов длительного или бессистемного их применения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В качестве примера можно привести следующее клиническое наблюдение.

Больная А., 25 лет, поступила в хирургическое отделение РКБ № 1 05.08.2020. Диагностирована тяжелая сочетанная травма головы, грудной клетки, живота, области таза, нижних конечностей, шок II степени. Данный характер травмы потребовал проведения многократных оперативных вмешательств и длительной интенсивной терапии, что включало в себя применение антибиотиков. В течение первых семи дней после поступления использовалась комбинация пенициллина и аминогликозидов (гентамицин). Из-за развития клинической картины посттравматического сепсиса была произведена смена антибактериальных препаратов на бруламицин, линкоцин и метрогил в средних терапевтических дозировках. На фоне терапии, продолжавшейся 12 суток, отмечены нормализация температуры, улучшение общего состояния. На следующий день после завершения антибактериальной терапии отмечены появление частого жидкого стула (до 5 раз в сутки), повышение температуры до 39 °С, лейкоцитоз до $25 \cdot 10^9$ /л, призна-

ки эндогенной интоксикации. В фекалиях пациента был обнаружен токсин А *C. difficile*. Установлен диагноз: антибиотик-ассоциированный колит, назначена патогенетическая терапия: отмена антибиотикотерапии, метронидазол – 500 мг 3 раза в сутки, активированный уголь, инфузионная терапия. В течение 12 дней была положительная динамика, которая привела к выздоровлению. Для дальнейшего лечения пациентка была переведена в травматологическое отделение РКБ № 1 (15.08.2020), где при проведении реконструктивной операции на костях правой голени был введен линкомицин в дозировке 600 мг инфузионно с профилактической целью. Через 6 ч после введения антибиотика у больной развилась клиническая картина псевдомембранозного колита с лихорадкой до 40 °С, острыми болями в животе, жидким стулом с примесью небольшой слизи и крови до 10 раз за сутки, лейкоцитозом до $24 \cdot 10^9$ /л. При лабораторном исследовании фекалий вновь выявлен токсин А *C. difficile*. Рецидив заболевания потребовал длительного лечения в соответствии с вышеизложенными принципами уже в гастроэнтерологическом отделении.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты с псевдомембранозным колитом, вызванным *C. difficile*, выздоравливают и имеют благоприятный прогноз только в случае своевременной диагностики и правильного медикаментозного лечения. Когда лечение начинают с метронидазола или ванкомицина, у большинства этих больных наступает улучшение через 7–10 дней. У 20 % пациентов с колитом, вызванным *C. difficile*, после завершения лечения возникает рецидив с повторяющимися эпизодами. В тяжелых случаях колита, вызванного *C. difficile*, пребывание в лечебном учреждении удлиняется, а у некоторых пациентов развиваются осложнения, требующие немедленного хирургического вмешательства.

Выводы

Таким образом, псевдомембранозный колит – это серьезное заболевание, которое требует тщательной диагностики и комплексного лечения. Симптомами для диагностики псевдомембранозного колита является наличие диареи, гипертермии, лейкоцитоза и признаки эндогенной интоксикации после назначения антибиотиков.

При постановке диагноза соблюдают принципы терапии по рекомендованной схеме «селективной деконтаминации» кишечника.

Библиографический список

1. Захарова Н.В., Филь Т.С. Микробиологические и клинические особенности инфекции *Clostridium difficile*. *Инфекционные болезни* 2015; 3: 81–86.
2. Шептулин А.А. Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2011; 2: 50–53.
3. Немцов Л.М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема. *Вестник ВГМУ* 2014; 3.
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Латина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Ляшенко О.С., Ивашкин К.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-

ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2016; 5: 56–65.

REFERENCES

1. Zakharova N.V., Fil T.S. Microbiological and clinical features of *Clostridium difficile* infection. *Infectious diseases* 2015; 3: 81–86.
2. Sheptulin A.A. Refractory and recurrent forms of colitis associated with *Clostridium difficile*. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2011; 2: 50–53.
3. Nemtsov L.M. Pseudo-membranous colitis as a multidisciplinary problem. *Bulletin VGMU* 2014; 3.
4. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., Lapina T.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Ter-tychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya E.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Recommendations of the Russian Gastroenterology Association for Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2016; 5: 56–65.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 13.04.2022

Одобрена: 22.04.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Клинический случай тяжелого псевдомембранозного колита, вызванного патогенной инфекцией *Clostridium Difficile* / С.Н. Стяжкина, Б.Б. Капустин, А.Я. Мальчиков, А.А. Валинуров, Д.И. Габдрахманов, Е.А. Борисова, А.С. Гричик // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 155–160. DOI: 10.17816/pmj394155-160

Please cite this article in English as: Styazhkina S.N., Kapustin B.B., Malchikov A.Yu., Valinurov A.A., Gabdrakhmanov D.I., Borisova E.A., Grichik A.S. Clinical case of severe pseudomembranous colitis caused by pathogenic infection *Clostridium Difficile*. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 155-160. DOI: 10.17816/pmj394155-160

Научно-практическое издание

ПЕРМСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2022. Т. XXXIX. № 4

Редактор и корректор М. Н. Афанасьева

Выход в свет 29.08.2022. Формат 84×108/16.
Усл. печ. л. 17,0. Тираж 499 экз. Заказ № 125/2022.
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.